

ARTIGO ORIGINAL

Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica.

The relevance of nonlinear dynamic analysis (Chaos Theory) to predict morbidity and mortality in patients undergoing surgical myocardial revascularization.

Moacir F. Godoy¹; Isabela T. Takakura²; Paulo R. Correa³

¹Livre-docente e professor adjunto do departamento de cardiologia e cirurgia cardiovascular*; ²Mestranda do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde*; ³Doutorando do programa de pós-graduação em Ciências da Saúde*

* Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP

Resumo **Objetivo:** Estudos recentes mostram que uma variabilidade da frequência cardíaca baixa (VFC) é uma indicação clara de aumento no risco de arritmia ventricular grave e morte cardíaca súbita. No entanto, as técnicas tradicionais de análise de dados no domínio da frequência e do tempo não são suficientes para caracterizar as dinâmicas complexas da geração dos batimentos cardíacos. Portanto, o objetivo do presente estudo foi avaliar a importância da análise dinâmica não-linear (Teoria do Caos), para prever a morbidade e mortalidade em um grupo de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. **Método:** Foram incluídos no estudo 51 pacientes não-selecionados (média de idade de 60,4 ± 10,1 anos), cujo único critério de inclusão era presença de doença arterial coronariana com indicação para cirurgia eletiva. Comparou-se a ocorrência de eventos importantes durante a duração da permanência pós-cirúrgica. A Análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca no Domínio do Caos: Os dados eletrocardiográficos (1.000 intervalos RR) foram testados digitalmente (*Polar Advanced S810*) e transferidos para um microcomputador, para quantificar a dinâmica da FC no domínio do caos com as variáveis da Análise Destendenciada da Flutuação, Expoente de Lyapunov, Expoente de Hurst Autocorrelação e Dimensão Fractal. **Resultados:** Os pacientes com alterações simultâneas nas cinco variáveis não-lineares apresentaram morbidade e mortalidade significativamente maiores no período pós-cirúrgico (*Relação de possibilidades* 21,500; IC 95% 2,533 a 182,47; Razão de Verossimilhança Positiva (RVP) = 9,200; valor de $P = 0,0087$) para morte versus zero para três eventos adversos, considerados como eventos neurológicos, complicações infecciosas ou renais e a presença de arritmias potencialmente letais. **Conclusão:** Pacientes com redução no comportamento caótico apresentaram morbidade e mortalidade mais significativas do que seus pares. Acreditamos que esta pode ser uma nova abordagem como ferramenta de prognóstico na avaliação pré-cirúrgica de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica eletiva.

Palavras-chave Dinâmica não-linear; Teoria do Caos, Variabilidade da Frequência Cardíaca; Mortalidade, Doença Arterial Coronária

Abstract **Objective:** Recent studies have shown that low heart rate variability (HRV) is a clear indication of an increased risk for severe ventricular arrhythmia and sudden cardiac death. However, the traditional techniques of data analysis in time and frequency domain are often not sufficient to characterize the complex dynamics of heart beat generation. Hence, the objective of the present study was to evaluate the relevance of nonlinear dynamic analysis (Chaos Theory) to predict morbidity and mortality in a group of patients undergoing surgical myocardial revascularization. **Method:** Fifty-one unelected patients (mean age 60.4±10.1 years) whose single inclusion criterion were to have coronary artery diseases with elective surgical indications were included in the study. Occurrence of relevant events during the length of postoperative stay was compared. Analysis of Heart Rate Variability in the Chaos Domain: The electrocardiographic data (1,000 RR intervals) were tested digitally (*Polar Advanced S810*) and transferred to a microcomputer to quantify HR dynamics in the chaos domain with the variables Detrended Fluctuation Analysis, Lyapunov Exponent, Hurst Exponent, Autocorre-

Recebido em 14.08.2006

Aceito em 21.08.2006

Não há conflito de interesse

lation and Fractal Dimension. **Results:** Patients with simultaneous alterations in the five nonlinear variables have considerably higher morbidity and mortality at the postoperative period (ODDS ratio 21.500; IC95% 2.533 to 182.47; Positive Likelihood Ratio = 9.200; P value = 0.0087) for death versus 0 to 3 adverse events, considering as events neurological, renal or infectious complications and presence of potentially lethal arrhythmias. **Conclusion:** Patients with decreasing chaotic behavior have substantially more morbidity and mortality than their counterparts. We believe this may be a recent approach as a prognostic tool, in the preoperative evaluation of patients undergoing elective surgical myocardial revascularization.

Keywords Nonlinear dynamics; Chaos theory; Heart rate variability; Mortality; Coronary artery disease.

Introdução

Muitos dos conhecimentos em Medicina se devem à aplicação de abordagens lineares. Aliás, a maioria dos métodos atuais para análise de dados baseia-se em modelos lineares, ou seja, levam em consideração proporcionalidades entre duas ou mais variáveis e nas quais essas relações são descritas por equações lineares. Entretanto, na realidade, o comportamento não-linear é o que predomina nos sistemas humanos, em razão de sua natureza dinâmica complexa e esta não pode ser descrita adequadamente por métodos lineares. Esse pensamento focado na não-linearidade vem crescendo entre os fisiologistas e médicos desde meados do século passado e as teorias dos sistemas não-lineares têm sido progressivamente aplicadas para interpretar, explicar e prever o comportamento dos fenômenos biológicos. A teoria do Caos descreve elementos manifestando comportamentos que são extremamente sensíveis às condições iniciais, dificilmente se repetem, mas apesar de tudo são determinísticos. Os modelos não-lineares ainda não são capazes de explicar toda a complexidade presente nos sistemas humanos e mais estudos ainda devem surgir buscando seu refinamento. Entretanto, os modelos não-lineares vigentes já estão ajudando a explicar certos comportamentos de sistemas, que os modelos lineares não explicam e deste modo têm possibilitado melhor entendimento da natureza de sistemas dinâmicos complexos que ocorrem no corpo humano tanto na saúde como na doença¹.

A variabilidade da frequência cardíaca (HRV) tem sido convencionalmente analisada com auxílio de métodos dos domínios do tempo e da frequência, os quais medem a magnitude global das flutuações dos intervalos entre dois batimentos cardíacos consecutivos (intervalo RR) em torno de seu valor médio ou a magnitude das flutuações em algumas frequências de vibração pré-determinadas. A análise da dinâmica da frequência cardíaca por métodos baseados na teoria do Caos, ou seja, pela teoria de sistemas não-lineares vem ganhando crescente interesse. Esse interesse se baseia em observações que sugerem que os mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular provavelmente interagem entre si de modo não linear. Além disso, estudos recentes observacionais mostram que alguns índices que descrevem a dinâmica não-linear tais como expoentes de escala fractal, exibem maior poder prognóstico que os tradicionais índices de variabilidade da frequência cardíaca. Em particular, tem sido demonstrado que o expoente de escala fractal de curto prazo medido pelo método da análise de flutuações depuradas de tendências (a_1 DFA) prediz eventos fatais cardiovasculares em várias populações. A Entropia Aproximada (-ApEn) também um índice não linear da dinâmica da frequência cardíaca, o qual descreve a complexidade do comportamento do intervalo RR tem fornecido informações a respeito da vulnerabilidade para ocorrência de

fibrilação atrial. Existem muitos outros índices não-lineares tais como o Expoente de Lyapunov e a Dimensão de Correlação, os quais também fornecem informações sobre as características da HRV, mas sua utilidade clínica ainda não foi completamente estabelecida.

Embora os conceitos relacionados à teoria do caos, à matemática fractal e à complexidade dinâmica do comportamento da variabilidade da frequência cardíaca estejam ainda longe de serem aplicados na rotina clínica médica, constituem um campo frutífero para futuras pesquisas e expansão do conhecimento tanto em condições de saúde quanto de doença². Bigger et al (1996)³ demonstraram que a estabilidade em curto prazo da variabilidade da frequência cardíaca torna possível detectar pequenas mudanças em consequência da progressão ou regressão das doenças e mesmo ao efeito dos tratamentos. No Estudo Framingham a redução da variabilidade da frequência cardíaca esteve relacionada com maior incidência de eventos cardíacos em nível populacional⁴. Estudos recentes têm mostrado que uma baixa variabilidade da frequência cardíaca é um claro indicador de risco aumentado para ocorrência de arritmia ventricular grave.

Flutuações de curto e longo prazo na frequência cardíaca são relacionadas ao controle da divisão autônoma do sistema nervoso da atividade cardíaca e da vasomotricidade⁵. Deste modo, várias técnicas bem conhecidas têm sido aplicadas para detectar pacientes de alto risco com auxílio do eletrocardiograma. Primeiramente, algumas medidas bastante simples no domínio do tempo têm se provado úteis para propósitos clínicos. Em segundo lugar, a análise espectral de séries de intervalos cardíacos, que expressam a variabilidade da frequência cardíaca no domínio da frequência revela diferentes regiões no espectro as quais são relacionadas a fenômenos fisiológicos especiais. A banda de frequência < 0,003 Hz (frequência ultra-baixa; ULF) e a banda de frequência de 0,003 a 0,04 Hz (frequência muito baixa; VLF) representam as ações de regulação humoral, vasomotora e de temperatura além da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A banda de frequência de 0,04 a 0,15 Hz (frequência baixa; LF) reflete a modulação pelos tónus simpático e parassimpático por meio da atividade barorreflexa (regulação da pressão sanguínea) enquanto que a banda de frequência de 0,15 a 0,45 (frequência alta; HF) representa a modulação da atividade vagal, especialmente influenciada pela respiração^{5,6}. Entretanto as técnicas tradicionais de análise dos dados nos domínios do tempo e da frequência frequentemente não são suficientes para caracterizar a dinâmica complexa da geração dos batimentos cardíacos. Então, diferentes tentativas têm sido relatadas para aplicar o conceito da dinâmica não-linear (domínio do caos) a este problema.

Assim, o propósito da presente contribuição é analisar a varia-

bilidade da frequência cardíaca por meio de métodos da dinâmica não-linear, tais como a Análise de Flutuações Depuradas de Tendências (DFA), a Função e Correlação (tau), o Expoente de Hurst (HE), a Dimensão Fractal (FD) e o Expoente de Lyapunov (LE). A hipótese de trabalho é a de que pacientes com redução da variabilidade da frequência cardíaca avaliada com métodos da dinâmica não-linear (domínio do Caos), no período pré-operatório da cirurgia de revascularização do miocárdio, devem estar propensos a maior morbidade e maior mortalidade durante o período de internação hospitalar, com a justificativa de que menor variabilidade está relacionada à menor adaptação às situações de agressão do meio ambiente.

Método

Pacientes: Foram estudados 51 pacientes não selecionados, com idade média e desvio-padrão de 60,4±10,1 anos e cujo único critério de inclusão foi apresentarem indicação para realização de cirurgia eletiva de revascularização do miocárdio. Comparouse a frequência das ocorrências de eventos relevantes ao longo do tempo de internação hospitalar. Como eventos relevantes foram considerados a ocorrência de uma ou mais das seguintes complicações: neurológicas (acidente vascular cerebral, convulsões ou distúrbios importantes do comportamento), infecciosas (pneumonia, seps) e renais (insuficiência renal aguda) além de arritmias graves e morte. Os dados eletrocardiográficos (1000 intervalos RR consecutivos) foram registrados digitalmente (Equipamento Polar Advanced S810) e transferidos a um micro-computador para análise. Foi feita uma filtragem digital complementada por manual, para eliminação de batimentos ectópicos prematuros e artefatos e somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo. Para estudo da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do caos, foram utilizados os métodos DFA, Tau, HE, FD e LE. A avaliação computacional foi feita com a ajuda dos softwares CDA_Pro, Visual Recurrence Analysis, Tisean 2.1 for Windows e DFA. Os valores de corte para cada uma das variáveis analisadas foram estabelecidos com a ajuda da curva ROC (“Receiver Operator Cha-

racteristics curve”). Os valores de corte para DFA, Tau, HE, FD e LE foram, respectivamente: $\geq 1,0810$; $\geq 14,973$; $\geq 0,1022$; $\leq 1,8977$; $\leq 0,8830$. Esses valores de corte foram utilizados simultaneamente para separar os subgrupos com ausência de eventos, com 1 ou mais eventos (ou morte), com 2 ou mais eventos (ou morte), com 3 ou mais eventos (ou morte) e somente morte.

Análise estatística: Foi utilizado o Teste Exato de Fisher para comparar a ocorrência de eventos. Também foram registradas a Sensibilidade, a Especificidade, o Valor Preditivo Positivo, o Valor Preditivo Negativo, a Razão de Verossimilhança Positiva (*Positive Likelihood Ratio*) e a Relação de Possibilidades (*ODDS Ratio*) com intervalo de confiança 95%. Admitiram-se erro alfa de 5%, sendo considerados significantes valores de P menores ou iguais a 0,05.

Resultados

O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (SP). Foram estudados 51 pacientes não selecionados, com idade de 60,4±10,1 anos; 32 ou 67% eram do sexo masculino. O critério único de inclusão era serem portadores de doença obstrutiva coronária com indicação de revascularização cirúrgica. Não foram incluídos casos em situação de emergência. Em geral os pacientes estavam com pressão arterial controlada, não apresentavam peso excessivo e os exames laboratoriais pré-operatórios rotineiros estavam todos normais. Foram considerados 4 cenários para análise:

Cenário 1: 26 pacientes com 1 ou mais eventos (ou morte) versus 25 pacientes sem evento algum.

Cenário 2: 10 pacientes com 2 ou mais eventos (ou morte) versus 41 pacientes com 0 ou 1 evento.

Cenário 3: 7 pacientes com 3 ou mais eventos (ou morte) versus 44 pacientes com 0 a 2 eventos.

Cenário 4: 5 pacientes com ocorrência de morte no pós-operatório versus 46 pacientes com 0 a 3 eventos.

Os valores para cada um dos cenários encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1. Sensibilidade, Especificidade, Valor Preditivo Positivo, Valor Preditivo Negativo, Razão de Verossimilhança Positiva (*Positive Likelihood Ratio*) e a Relação de Possibilidades (*ODDS Ratio*) com Intervalo de Confiança 95% para ocorrência de eventos com quatro cenários de morbimortalidade em 51 pacientes submetido à revascularização cirúrgica do miocárdio de acordo com alteração simultânea em 5 variáveis da dinâmica não linear.

	Cenário1	Cenário2	Cenário3	Cenário4
Sensibilidade	0,192	0,400	0,429	0,600
Especificidade	0,960	0,951	0,932	0,935
Valor Preditivo+	0,833	0,667	0,500	0,500
Valor Preditivo-	0,533	0,867	0,911	0,956
Razão de Verossimilhança +	4,808	8,200	6,286	9,200
ODDS Ratio (IC95%)	5,714# (0,616-52,931)	13,000* (1,938-87,183)	10,250** (1,530-68,653)	21,500*** (2,533-182,47)

P= NS * P=0,0101 ** P=0,0276 ***P=0,0087

Discussão

A análise da variabilidade da frequência cardíaca provê como ferramenta diagnóstica não-invasiva, importante informação prognóstica relativa ao risco individual de eventos relevantes ao longo do período pós-operatório hospitalar.

Os resultados do presente estudo confirmam a efetividade dos métodos não-lineares. Os métodos da dinâmica não-linear descrevem as flutuações complexas do ritmo e separam estruturas de comportamento não-linear nas séries temporais de batimentos cardíacos mais adequadamente que os clássicos métodos nos domínios do tempo e da frequência⁷. Isto leva a uma melhor discriminação entre uma pessoa com fisiologia considerada normal (pessoa saudável) de uma com fisiologia alterada (alto risco).

Medidas não-lineares para análise da HRV já foram testadas em vários estados clínico-patológicos e se mostraram úteis na avaliação das alterações que ocorrem no funcionamento não-linear complexo dos processos neuroregulatórios. Já foi verificado que os componentes não-lineares da variabilidade da frequência cardíaca foram drasticamente reduzidos por bloqueio colinérgico, mas não por bloqueio adrenérgico, o que sugere que uma considerável parcela desse comportamento não-linear seja devido àquele primeiro componente da divisão autônoma do sistema nervoso. Meyerfeldt et al.⁸ estudaram se alterações da HRV poderiam servir como sinais indicativos precoces de taquicardia ventricular e prever taquicardia ventricular de baixa ou de alta frequência em pacientes com cardioversores-desfibriladores implantáveis. Eles analisaram séries temporais de 1000 batimentos consecutivos armazenados no dispositivo e que haviam acontecido logo antes do episódio de fibrilação (131 episódios) comparativamente a um período de controle sem taquiarritmia (74 séries) em 63 pacientes com insuficiência cardíaca congestiva crônica. Comparando os controles ao com taquicardia ventricular, nenhum índice linear foi capaz de fazer a diferenciação entre os grupos. Por outro lado, os parâmetros não-lineares detectaram baixa variabilidade antes da ocorrência dos episódios de taquicardia ventricular. Essas informações deverão permitir a construção de dispositivos com algoritmos baseados na dinâmica não-linear permitindo a detecção antes que as arritmias ocorram⁸.

As propriedades fractais de curto prazo pelo método da análise das flutuações depuradas de tendências (a1_DFA) têm permitido um maior poder prognóstico comparado às medidas convencionais entre pacientes com infarto agudo do miocárdio e função sistólica ventricular esquerda deprimida. A correlação fractal de curto prazo foi estudada em 159 pacientes com infarto agudo do miocárdio e fração de ejeção menor que 35% num seguimento de 4 anos. Entre as variáveis analisadas a a1_DFA mostrou ser a melhor preditora de mortalidade. Mais recentemente, em uma população maior com 446 sobreviventes de infarto agudo do miocárdio também com fração de ejeção inferior a 35%, a a1_DFA foi a variável melhor preditora de mortalidade por qualquer causa^{9,11}.

A literatura tem sido pródiga em estudos confirmando que a utilização da dinâmica não-linear é muito mais sensível que os métodos convencionais para avaliação de risco^{12,20}.

Conclusão

Nosso estudo, com pacientes em pré-operatório de cirurgia de revascularização, confirma que a utilização de variáveis de comportamento não-linear, em aplicação simultânea, se constituiu em elemento preditor tanto de morbidade relevante quanto de

mortalidade em vários cenários de ocorrência.

A utilidade clínica desses métodos embasados na dinâmica não-linear (domínio do caos) ainda necessita de maiores investigações com grandes populações e com seguimento prolongado, mas acreditamos que esses venham a se constituir em uma poderosa ferramenta prognóstica, na avaliação pré-operatória de pacientes a serem submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica e, provavelmente, o mesmo seja válido para outras operações de grande porte.

Referências bibliográficas:

1. Higgins JP. Nonlinear systems in medicine. *Yale J Biol Med.* 2002 Sep-Dec;75(5-6):247-60.
2. Huikuri HV, Makikallio TH, Perkiomaki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J Electrocardiol.* 2003;36 Suppl:95-9.
3. J.T. Bigger, Jr, R.C. Steinman, L.M. Rolnitzky et al., Power law behavior of RR-interval variability in healthy middle-aged persons, patients with recent acute myocardial infarction, and patients with heart transplants. *Circulation* 93 (1996), p. 2142.
4. Tuomainen P, Hartikainen J, Vanninen E, Peuhkurinen K. Warm-up phenomenon and cardiac autonomic control in patients with coronary artery disease. *Life Sci* 2005 Mar 25;76(19):2147-58.
5. Kurths J, Voss A, Saperin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability. *Chaos* 1995; 5:88-94.
6. Task Force of the European Society of Cardiology, The North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 93, 1043-1065.
7. Voss A, Kurths J, Kleiner HJ, Witt A, Wessel N, Saperin P, Osterziel KJ, Schurath R, Dietz R. The application of methods of non-linear dynamics for the improved and predictive recognition of patients threatened by sudden cardiac death. *Cardiovasc.Research* 31(1996)419-33.
8. Meyerfeldt U, Wessel N, Schutt H, Selbig D, Schumann A, Voss A, Kurths J, Ziehmann C, Dietz R, Schirdewan A. Heart rate variability before the onset of ventricular tachycardia: differences between slow and fast arrhythmias. *Int J Cardiol.* 2002 Aug;84(2-3):141-51.
9. H.V. Huikuri, T.H. Mäkikallio, C.K. Peng et al., Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation* 101 (2000), p. 47.
10. T.H. Mäkikallio, T. Seppänen, K.E.J. Airaksinen et al., Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 80 (1997), p. 779.
11. T.H. Mäkikallio, S. Hober, L. Kober et al., Fractal analysis of heart rate dynamics as a predictor of mortality in patients with depressed left ventricular function after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 83 (1999), p. 836.
12. J.M. Tapanainen, P.E. Thomsen, L. Kober et al., Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 90 (2002), p. 347.
13. C.K. Peng, S. Havlin, H.E. Stanley et al., Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5 (1995), p. 82.
14. K.K.L. Ho, G.B. Moody, C.K. Peng et al., Predicting survival in heart failure cases and controls using fully automated methods for deriving nonlinear and conventional indices of heart rate dynamics. *Circulation* 96 (1997), p. 842.
15. T.H. Mäkikallio, H.V. Huikuri, U. Hintze et al., Fractal analysis and time and frequency domain measures of heart rate variability as predictors of mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol* 87 (2001), p. 178.
16. T.H. Mäkikallio, H.V. Huikuri, A. Mäkikallio et al., Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 37 (2001), p. 1395.
17. S. Vikman, T.H. Mäkikallio, S. Yli-Mäyry et al., Altered complexity and correlation properties of R-R interval dynamics before the sponta-

neous onset of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 100 (1999), p. 2079.

18. C.W. Hogue, Jr, P.P. Domitrovich, P.K. Stein et al., RR interval dynamics before atrial fibrillation in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 98 (1998), p. 429.

19. TH Mäkikallio, T Ristimäe, Aeraksinen KEJ, Peng CK, Goldberger AL, Huikuri HV. Heart rate dynamics in patients with stable angina pectoris and utility of fractal and complexity measures. *Am J Cardiol* 1998;81:27-31.

20. Iyengar N, Peng CK, Morin R, Goldberger AL, Lipsitz LA. Age-related

alterations in the fractal scaling of cardiac interbeat interval dynamics. *Am J Physiol* 1996;271:R1078-R1084.

Correspondência:

Moacir Fernandes de Godoy
Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416
15090-000 – São José do Rio Preto – SP
Tel.: (17)3201-5700 ramal 5834
e-mail: mfgodoy@famerp.br
