

Variabilidade da Frequência Cardíaca Materna no 1º Trimestre de Gestação

Carla Marisa Martins Oliveira

Relatório Final\ Estágio apresentada à
Escola Superior de Tecnologia e Gestão
Instituto Politécnico de Bragança
para obtenção do grau de Mestre em
Tecnologia Biomédica

Este trabalho foi efetuado sob orientação de:

Professor João Paulo Teixeira

Professora Irene Rebelo

Professor Eduardo Tejera

[dezembro de 2014]

Variabilidade da Frequência Cardíaca Materna no 1º Trimestre de Gestação

Carla Marisa Martins Oliveira

Relatório Final\ Estágio apresentada à
Escola Superior de Tecnologia e Gestão
Instituto Politécnico de Bragança
para obtenção do grau de Mestre em
Tecnologia Biomédica

Este trabalho foi efetuado sob orientação de:

Professor João Paulo Teixeira

Professora Irene Rebelo

Professor Eduardo Tejera

“Esta dissertação inclui as críticas e sugestões feitas pelo Júri”

[dezembro de 2014]

Agradecimentos

Agradeço em primeiro lugar à minha família, que sempre estiveram ao meu lado ao longo deste caminho e me deu sempre a força necessária para alcançar todos os objetivos.

Quero agradecer à Professora Irene Rebelo, ao professor Eduardo Tejera, da Faculdade de Farmácia da Universidade do Porto e ao professor João Paulo Teixeira do Instituto Politécnico de Bragança pela orientação, por toda a disponibilidade e compreensão nesta dissertação e pela grande oportunidade que me deram de trabalhar neste tema que foi de facto bastante desafiante e interessante.

Um agradecimento em especial, ao Professor Nuno Montenegro e a Doutora Teresa Carraca pela disponibilidade demonstrada nas aquisições dos sinais de ECG nas grávidas no Hospital São João, no Porto.

Agradeço também pelo auxílio a todas as auxiliares da Ginecologia/ Obstetrícia do Hospital São João aquando da recolha dos dados.

Um agradecimento especial também ao Professor Joaquim Gabriel Mendes da Faculdade de Engenharia da Universidade do Porto e ao Doutor Miguel Pais Clemente, Professor da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Por último, mas não menos importante, a todos os meus amigos que deram sempre uma força importante e muito apoio para realizar este trabalho.

Carla

“O meu avô disse-me uma vez que havia dois tipos de pessoas: as que fazem o trabalho e as que ficam com os louvores. Ele disse-me para tentar ficar no primeiro grupo; há menos concorrência.”

(Indira Gandhi)

Resumo

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC), ou principalmente, as contínuas mudanças dos batimentos cardíacos, medidas através do eletrocardiograma são em geral influenciadas pelo sistema nervoso central. No entanto, vários mecanismos subjacentes também estão envolvidos como os ritmos respiratórios, as alterações hormonais, a resposta inflamatória e a regulação da pressão arterial, sendo todos eles alterados durante a gravidez normal ou patológica. A variabilidade da frequência cardíaca resulta do somatório de todas essas respostas e, portanto, deve ser plausível esperar vários comportamentos durante a gravidez normal e patológica.

As medidas do eletrocardiograma foram realizadas durante o primeiro trimestre de gestação considerando vários fatores como a idade materna, índice de massa corporal, hábito de fumar e paridade.

Sendo que estes fatores foram avaliados juntamente com os dados ecográficos fetais e os marcadores bioquímicos maternos, o PAPP-A e a fração livre da β -hCG a fim de identificar possíveis correlações entre esses marcadores bioquímicos e os índices obtidos através da análise da VFC.

Entre os numerosos métodos matemáticos disponíveis para análise da VFC aplicaram-se os de análise linear assim como a análise do sinal espectral. E ainda se consideraram os métodos não-lineares que incluem os índices de complexidade.

Com estes métodos foi possível quantificar, até certo nível, propriedades do sinal da VFC.

Os resultados podem apoiar a ideia de que a mais forte modificação em relação à condição de não-gravidez pode revelar uma baixa adaptabilidade da gravidez e, portanto, uma evolução não favorável da mesma. Esta "memória materna" pode ter vários fatores fisiológicos e psicológicos.

Os resultados indicam também uma complexidade elevada no primeiro trimestre o que pode indicar um pior prognóstico para o desenvolvimento da gravidez. O incremento da complexidade no 1º trimestre pode ser um reflexo de uma adaptação deficiente.

Foi possível verificar a existência de uma relação entre os índices matemáticos calculados com os dados ecográficos fetais e os dados bioquímicos maternos, sendo este estudo promissor no que concerne a esta relação. Que leva às questões, será que é pos-

sível determinar patologias maternas ou fetais na gravidez recorrendo a um sinal de ECG no primeiro trimestre de gestação? E uma análise do ECG pode dar uma indicação semelhante que é dada por estes parâmetros?

Palavras-chaves: Variabilidade da Frequência Cardíaca, Sistema Nervoso Autónomo, Gravidez, ECG materno.

Abstract

The heart rate variability (HRV), or essentially continuous changes of heartbeats, measured by electrocardiogram are generally influenced by the central nervous system. However, many underlying mechanisms are also involved, such as respiratory rhythms, hormonal changes, inflammatory response, and regulation of blood pressure, all of which are altered during normal or pathological pregnancy. The heart rate variability results from the sum of all these responses and therefore should be plausible to expect several behaviors during normal or pathological pregnancy.

ECG measurements were performed during the first trimester of pregnancy, considering several factors such as maternal age, body mass index, smoking and parity.

Since these factors were evaluated together with the fetal ultrasound data and maternal biochemical markers, PAPP-A and free fraction of β -hCG in order to identify possible correlations between these biochemical markers and indices obtained by the analysis of HRV.

Among the numerous mathematical methods available for HRV analysis the linear as well as the spectral signal was applied. And it was still considered non-linear methods, which include the complexity indices.

With these methods it was possible to quantify, at some level, the HRV signal properties.

The results may support the idea that stronger change from the non-pregnancy status may reveal a poor adaptability of pregnancy, and therefore, to a poor outcome thereof. This "maternal memory" can have many physiological and psychological factors.

We observed a relationship between the calculated mathematical indices with fetal ultrasound data and maternal biochemical data, revealing a promising study. Which leads to the questions, is it possible to determine maternal or fetal conditions in pregnancy using an ECG signal in the first trimester of pregnancy? And an analysis of the ECG can make a similar statement, which is given by these parameters?

Key-Words: Heart Rate Variability, System Nervous Autonomic, Pregnancy, Maternal ECG.

Índice

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract.....	vii
Lista de Abreviatura.....	xi
Capítulo 1. Introdução	1
1.1. Sistema Cardiovascular.....	1
1. 1. 1. Coração	1
1. 1. 2. Circulação pulmonar	2
1. 1. 3. Grande circulação	2
1. 1. 4. Irrigação sanguínea do coração.....	3
1. 1. 5. Regulação da atividade cardíaca	3
1. 1. 6. Sistema de condução de impulsos no coração	4
1. 1. 7. Sistema de condução.....	5
1. 1. 8. Ciclo cardíaco	6
1. 1. 9. Eletrocardiograma.....	8
1.2. Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	11
1.3. Variabilidade da Frequência Cardíaca Materna.....	14
1.4. Estrutura do Projeto	17
Capítulo 2. Recolha e Pré-processamento dos Dados.....	18
2.1. Software de Recolha	18
2.2. Recolha dos sinais ECG nas grávidas.....	19
2.3. Parâmetros do Rastreo e Dados Bioquímicos.....	23
2.4. <i>Softwares</i> utilizados no processamento dos dados	27
2. 4.1. WWQ – Windaq Waveform Browser.....	27

2.4.2. MATLAB [®]	28
2.4.3. SPSS [®]	28
2.5. Pré-processamento dos Sinais ECG.....	29
2.6. Detecção dos Intervalos RR (parâmetros do software)	32
Capítulo 3. Métodos e Parâmetros de Análise	36
3.1. Métodos de análise no domínio do tempo	36
3.1.1. Jitter.....	37
3.2. Métodos de análise domínio Espetral	38
3.3. Métodos Não lineares	42
Capítulo 4. Análise de Dados	52
Capítulo 5. Conclusão.....	60
Bibliografia	63
Anexo.....	68

Lista de Abreviatura

VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca

ECG: Eletrocardiograma

WWB: Windaq Waveform Browser

RR: Intervalo entre picos R consecutivos.

SA: Nódulo sinoatrial.

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNS: Sistema Nervoso Simpático

SNP: Sistema Nervoso Parassimpático

VFCm: Variabilidade da Frequência Cardíaca materna

VFCf: Variabilidade da Frequência Cardíaca fetal.

LF: Baixas Frequências

RRsd: ‘standard deviation’ – Desvio padrão da serie RR

LF/HF: relação da Baixa e Alta Frequência.

A (α): correlação de curto e longo prazo.

A1 (α_1): correlação de curto prazo

A2 (α_2): correlação de curto prazo

IMC: Índice de Massa Corporal (kg/m)

PREE: gravidez pré-eclâmptica

NF: Número de filhos

TN: Translucência da Nuca

CCC: Comprimento crânio-caudal

FCF: Frequência cardíaca fetal

β -hCG livre (livre β - subunidade da gonadotrofina coriônica)

PAPP-A (proteína plasmática A associada à gestação)

Var: variância.

PSD: ‘Power Spectral Density’ – Densidade Espectral de Potência

ULF: Ultra Baixas Frequências

VLF: Muito Baixas Frequências

HF: Alta Frequência

LFn: Baixa Frequência normalizada

HF_n: Alta Frequência normalizada
LF_n/HF_n: relação da Baixa e Alta Frequência normalizada
LZ: Complexidade Lempel-Ziv
LZ_M: Complexidade Lempel-Ziv_Média
LZ_R: Complexidade Lempel-Ziv_Sequência
DFA: Detrended fluctuation analysis
ApEn: Entropia Aproximada
H: Exponente de Hurst
MSE: Entropia de Multi-escala
MSTA: Multiscale Transition Asymmetry

Lista de tabelas

Tabela 1. As medidas da VFC em diferentes condições.....	13
Tabela 2. Descrição da População.....	23
Tabela 3. Gama de valores dos parâmetros fetais registados.....	27
Tabela 4. Correlação entre os índices espectrais e do domínio do tempo com os índices não-lineares	53
Tabela 5. Análise dos índices espectrais e temporais, relacionado com vários fatores.	54
Tabela 6. Análise dos índices de complexidade com os vários fatores.	55
Tabela 7. Relação entre os parâmetros bioquímicos-ecográficos e os índices espectrais e domínio do tempo	55
Tabela 8. Relação entre os parâmetros bioquímicos-ecográficos e os índices de complexidade.....	57

Lista de figuras

Figura 1. Sistema de Condução do coração.....	5
Figura 2. Ciclo cardíaco.....	8
Figura 3. Triângulo de Einthoven.....	9
Figura 4. Representação dos Onda P, complexo QRS e onda T.....	10
Figura 5. Rrepresentação da onda P, do complexo QRS e da onda T.....	10
Figura 6. Cima) ECG normal com a representação da onda. Baixo) Representação intervalo RR.....	11
Figura 7. Interface do CardioNavigator.....	19
Figura 8. Posição das grávidas aquando da recolha dos sinais.....	20
Figura 9. Melhor visualização dos eléctodos, a) dois eléctodos nos pés (preto- perna direita; verde- perna esquerda); b) colocação no braço direito, a vermelho.....	21
Figura 10. Exemplo da recolha de um sinal de ECG.....	22
Figura 11. Esquerda) O círculo vermelho é a existência do osso nasal e medida da TN normal; Direita) TN aumentada (amarelo) e sem a visualização do osso nasal.....	25
Figura 12. Representação do ductos Venoso (UA), como um desvio entre a veia umbilical (UV) e a veia cava inferior (IVC).....	26
Figura 13. Visualização do CCC.....	26
Figura 14. Exemplo <i>software</i> WWB.....	28
Figura 15. Exemplo da interface SPSS®.....	29
Figura 16. Representação de um sinal de ECG.....	30
Figura 17. Representação ampliada de um sinal de ECG.....	30
Figura 18 Sinal de ECG com ruído inicial.....	31
Figura 19 Sinal ampliado.....	31
Figura 20. Representação da deteção dos picos R, no canal 2.....	33
Figura 21. Representação de uma má deteção do pico R.....	34
Figura 22. Representação correta dos picos R.....	34

Figura 23. Exemplo do PSD estimado obtido numa gravação de 24h.....	39
Figura 24. Quatro diferentes sinais, I) sinal periódico; II) ruído de Brown; III) sistema caótico; IV) sinal RR. Sendo que todos eles apresentam médias e desvios padrões similares	43
Figura 25 Na esquerda está a representação esquemática do processo de discretização	49
Figura 26. Representação de rede da figura 16, com duas escalas diferentes $\tau = 1, 2$. Cada valor possíveis de m em S está associada a um nó de rede $\{n_1, n_2, \dots, n_m\}$ e dois destes nós estão ligados se estiverem separados por um elemento $\tau - 1$ em S em pelo menos uma vez. Ex: os nós $(n_2 \rightarrow n_3)$ são conectados por $\tau = 2$ porque $S_2^i, S_3^{i+\tau}$ aparece ao menos uma vez $S_2^2 - S_3^4$ e $S_2^7 - S_3^9$, em S	50
Figura 27. Exemplo da correlação entre o índice de complexidade α (A) e o índice espectral LF/HF (LnLFHF).	54
Figura 28. Relação logarítmica da TN com a alta frequência (HF).	56
Figura 29. Correlação da TN com a exponente de Hurst (H).	57
Figura 30. Relação do PAPPa com o alfa.	58
Figura 31. Relação da exponente de Hurst com a TN.	59

Capítulo 1. Introdução

As medidas de variabilidade da frequência cardíaca são muitas vezes utilizadas em aplicações que vão desde investigações básicas de regulação do estado do sistema central autónomo, como estudos de ligações fundamentais, entre processos psicológicos e funções fisiológicas, para avaliação do desenvolvimento cognitivo e risco clínico (Berntson et al., 1997).

1. 1. Sistema Cardiovascular

O sistema cardiovascular é o responsável pela elevada capacidade de transporte de várias substâncias para todas as células do organismo. Sendo o sangue o condutor aquoso responsável pelo transporte de nutrientes, oxigénio, mediadores químicos, anticorpos, células de defesa e substâncias tóxicas (Drake et al., 2004) (Rodrigues et al., 1995).

O coração bombeia o sangue através das artérias e das veias (vasos sanguíneos), enviando para os diferentes tecidos do organismo oxigénio e várias substâncias eliminando os produtos do metabolismo (Faulhaber, 2006).

1. 1. 1. Coração

O coração, motor da circulação sanguínea, é constituído principalmente por tecido muscular, estando localizado na parte posterior do esterno, entre os pontos de inserção da segunda até a sexta costela (Rodrigues, 1995). Possui a forma de um punho fechado podendo variar com a idade, o sexo, as características físicas e o estilo de vida. No caso de indivíduos do sexo masculino poderá apresentar uma dimensão um pouco maior, especialmente nos que têm uma constituição física forte e/ou nos que praticam desporto. Por outro lado, poderá apresentar uma dimensão reduzida em indivíduos do sexo feminino, em particular nos que apresentam uma constituição mais fraca e/ou nos que levam uma vida mais sedentária (IPN- Instituto PedroNunes, 2012).

1. 1. 1. 1. Cavidades do coração

O coração encontra-se dividido em quatro cavidades, aurículas direita e esquerda e ventrículos direito e esquerdo.

A aurícula direita encontra-se na parte superior direita do coração, visto de frente e recebe o sangue através das veias cavas superior e inferior vindo de todo o organismo, exceto dos pulmões. Está separada da aurícula esquerda pelo septo interauricular e do

ventrículo direito por uma parede que se encontra perfurada por uma válvula auriculo-ventricular, a tricúspide. A válvula é assim denominada devido ao facto de ser formada por três válvulas ou lâminas do endocárdio, unidas por músculos. Tem como função permitir a passagem do sangue quando impelido pela contração do coração e impedir que regresse à aurícula quando esta se dilata (Rodrigues, 1995) (Drake et al., 2004).

A aurícula esquerda, situada ao lado da aurícula direita, recebe o sangue oxigenado através de veias que provêm dos pulmões, sendo os canais de entrada as quatro veias pulmonares. A aurícula esquerda está separada do ventrículo esquerdo por um septo auriculoventricular, perfurado por um orifício possuindo uma válvula, a bicúspide, formada consequentemente por duas válvulas com o nome de mitral (Rodrigues, 1995) (IPN- Instituto PedroNunes, 2012).

O ventrículo direito situa-se por baixo da aurícula direita e recebe o sangue desta para o impelir em direção aos dois pulmões, onde receberá o oxigénio necessário. O canal de saída é a artéria pulmonar, sendo que entre esta e o ventrículo, existe também uma válvula que impede o retorno, a válvula semilunar ou sigmoide (Rodrigues, 1995).

O ventrículo esquerdo impulsiona o sangue rico em oxigénio, proveniente da aurícula esquerda, até ao organismo através da artéria aorta. A válvula que impede o retorno ao coração a partir da aorta é a válvula semilunar ou sigmóidea (Rodrigues, 1995) (IPN- Instituto PedroNunes, 2012).

1. 1. 2. Circulação pulmonar

A circulação pulmonar é também conhecida como pequena circulação, nome dado ao conjunto de vasos sanguíneos que comunicam com a parte direita do coração. Esta recolhe o sangue que foi utilizado por todo o corpo levando-o ao coração, para a aurícula direita, impulsionando-o para os pulmões (Rodrigues, 1995).

1. 1. 3. Grande circulação

Através da grande circulação circula o sangue provido de oxigénio que, a partir dos pulmões, segue para o coração, passando pela aurícula esquerda seguindo para o ventrículo esquerdo e daí para os diferentes órgãos (Faulhaber, 2006).

1. 1. 4. Irrigação sanguínea do coração

O miocárdio, músculo em funcionamento contínuo necessita de uma irrigação sanguínea de fornecimento constante, através da qual depende a contração cardíaca e, com ela, a vida do indivíduo. Os vasos que irrigam o coração são as artérias coronárias, direita e esquerda. Nascem por trás dos folhetos que formam as válvulas sigmóideas da artéria aorta e separam-se com elas. Cada uma divide-se num ramo principal e em outro secundário. Os ventrículos recebem o sangue dos ramos principais e as aurículas dos secundários (Rodrigues, 1995) (Drake et al., 2004).

1. 1. 5. Regulação da atividade cardíaca

A atividade cardíaca deve-se adaptar às necessidades metabólicas de cada momento, aumentando ou relaxando a sua intensidade, o que significa que o sistema nervoso permite, assim, a adaptação ao meio circundante e aos vários tipos de situações que enfrentamos diariamente, encarregando-se de receber e integrar a informação e estimular as respostas adequadas.

O sistema nervoso autónomo regula a atividade cardíaca através de duas componentes. O sistema simpático resulta num aumento da frequência cardíaca e num aumento da força contrátil do miocárdio assim como a subida da tensão arterial. O volume de ejeção (a quantidade de sangue que sai pelo ventrículo esquerda para a aorta em cada ciclo) aumenta devido ao aumento da força contrátil, que resulta num aumento do débito cardíaco (quantidade de sangue ejetado na aorta/minuto). A estimulação da componente parassimpática resulta em diminuição do batimento cardíaco e em diminuição da força contrátil do miocárdio. O volume de ejeção diminui devido à diminuição da força contrátil, sendo o resultado final a diminuição do débito cardíaco.

A tensão arterial é uma das funções reguladas pelo sistema nervoso autónomo (parte responsável por ajustar automaticamente todas as funções dos nossos órgãos). Para o efeito, capta a informação do estado da tensão no momento, sendo vários os elementos que intervêm neste processo, nomeadamente os baro-recetores, o centro vasomotor, o sistema nervoso simpático e o parassimpático ou vago.

Os baro-recetores ou recetores da pressão são terminações nervosas situadas na parede dos vasos arteriais. O aumento da pressão sanguínea faz com que enviem o sinal até ao sistema nervoso central. Em síntese, o seu trabalho é a deteção do esforço que está a ser exercido sobre os vasos sanguíneos.

O centro vasomotor recebe a informação recolhida pelos baro-recetores e elabora a resposta adequada que transmite através do sistema simpático e parassimpático.

Em qualquer das situações são libertados neurotransmissores diferentes, os quais provocam efeitos opostos. A noradrenalina e a adrenalina são os neurotransmissores que estimulam recetores simpáticos. Simultaneamente é libertada a acetilcolina, um neurotransmissor do sistema parassimpático.

Todos os mecanismos anteriormente resumidos não funcionam de forma independente, eles interagem entre si e constituem um complexo sistema de regulação (Rodrigues, 1995) (Faulhaber, 2006) (Drake et al., 2004) (Depto Desenvolvimento e Criatividade, 2014) (Clifford et al., 2006).

1. 1. 6. Sistema de condução de impulsos no coração

Para que o coração possa contrair-se de forma coordenada impelindo o sangue devidamente, deverá existir um sistema de condução dos impulsos de contração (figura 1). Existem as fibras de músculo cardíaco que são especializadas na condução dos impulsos tendo como centro de ação quatro estruturas:

- ✓ Nódulo sinoauricular: Pequena massa de fibras modificadas, situada na parede da aurícula direita, perto da desembocadura da veia cava superior.
- ✓ Nódulo auriculoventricular: Situado na porção inferior do septo interauricular. Comunica com as fibras de feixe auriculoventricular, também conhecido por feixe de His.
- ✓ Feixe de His: Partindo do feixe auriculoventricular chega até ao septo situado entre os dois ventrículos, onde se divide em dois ramos. A partir da divisão, esta estrutura recebe o nome de rede de Purkinje.

O nódulo auriculoventricular, com as suas ramificações, é o único que passa tanto pela aurícula como pelo ventrículo (Rodrigues, 1995) (IPN- Instituto PedroNunes, 2012).

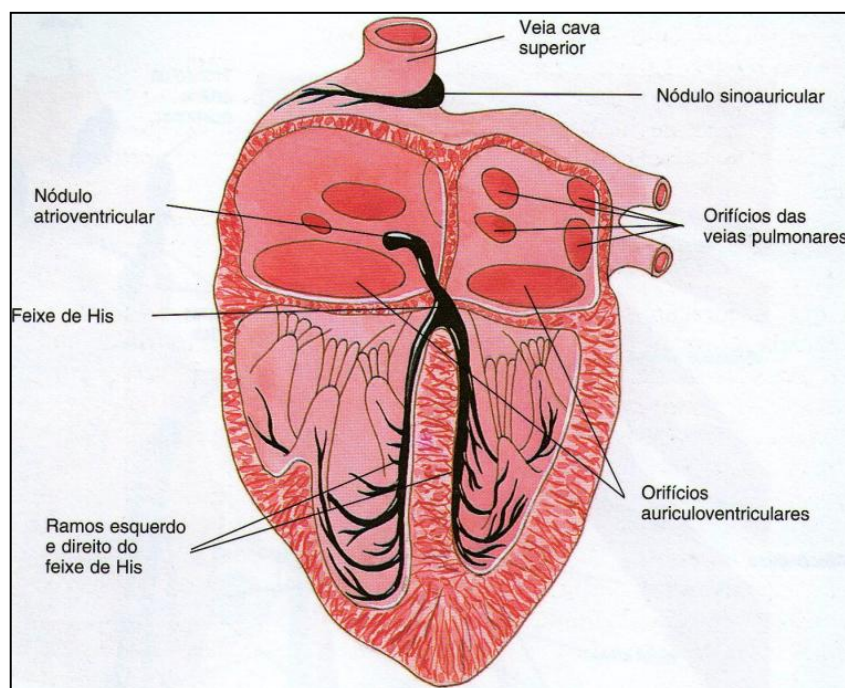


Figura 1. Sistema de Condução do coração retirado de (Rodrigues, 1995).

1. 1. 7. Sistema de condução

As fibras musculares do coração são muito específicas tendo uma membrana capaz de modificar a sua permeabilidade consoante os diferentes iões, ou seja, as moléculas carregadas eletricamente, como o sódio (Na^+), o potássio (K^+) ou o cálcio (Ca^{++}). Devido à progressiva concentração destas partículas nos dois lados da membrana (polarização), produz-se uma diferença da carga elétrica entre o interior e o exterior da célula (potencial da membrana). Quando essa diferença alcança um determinado limiar é desencadeada uma verdadeira corrente elétrica, que avança ao longo de toda a fibra muscular determinando a sua contração, a qual se propaga inclusivamente às fibras adjacentes. Após acabar o impulso elétrico, o potencial da membrana regressa ao seu nível anterior (depolarização) e a fibra relaxa, ficando a aguardar que um novo estímulo provoque a contração seguinte (IPN- Instituto PedroNunes, 2012).

O impulso cardíaco que inicia a contração do coração origina-se no nódulo sinoauricular (ou *pacemaker*). As suas fibras possuem um ritmo sem influência dos impulsos que provêm do encéfalo e da espinal medula, e desencadeiam, por si mesmas, contrações do coração a um certo ritmo.

Os impulsos com origem no *pacemaker* natural viajam pelas fibras nervosas das duas aurículas, desencadeando a sua contração. A partir da aurícula direita, o impulso chega

até ao nódulo auriculoventricular, mas fá-lo um certo tempo depois, o que origina que contração dos ventrículos ocorra com um certo atraso relativamente à das aurículas.

Depois de passar lentamente pelo nódulo auriculoventricular, o impulso chega já mais depressa ao feixe de His e com ele até aos ventrículos por intermédio da rede de Purkinje, o que faz desencadear a contração dos ventrículos.

O nódulo sinoauricular produz um ritmo de 70 a 75 pulsações cardíacas por minuto; no entanto, caso o nódulo seja danificado, o coração não deixará de contrair-se, pois o nódulo auriculoventricular ou as fibras de Purkinje assumiriam esta função. Todavia, o batimento cardíaco tornar-se-ia mais lento, a 40 ou 60 batimentos por minuto.

Os acontecimentos que se sucedem no coração durante o ciclo cardíaco podem avaliar-se através da medição da pressão das aurículas e dos ventrículos, da determinação dos volumes que circulam através deles e da análise dos ruídos cardíacos e do eletrocardiograma (Rodrigues, 1995).

1. 1. 8. Ciclo cardíaco

O fenómeno de contração é designado por sístole, enquanto o relaxamento das aurículas e dois ventrículos se designa por diástole. O coração não se contrai como uma unidade apenas, as duas aurículas contraem-se primeiro, sendo que quando estão a relaxar, se contraem os dois ventrículos, o que permite que o sangue seja impelido de cima até baixo, podendo os acontecimentos do ciclo descrever-se do seguinte modo:

- ✓ Sístole auricular: Passagem do sangue das aurículas aos ventrículos. As duas válvulas auriculoventriculares abrem-se e deixam passar o sangue. Além disso, as sigmóideas fecham-se de forma que o sangue não saia pelas artérias pulmonares e aorta.
- ✓ Contração ventricular isométrica: Durante este curto período, o volume dos ventrículos permanece constante, os ventrículos cheios de sangue começam a contrair-se, e as válvulas sigmóideas mantêm-se fechadas. Deste modo, a pressão aumenta, o que provoca o fecho das válvulas auriculoventriculares, sendo este encerramento o responsável pelo primeiro tom cardíaco.
- ✓ Expulsão ventricular: Quando a pressão no interior do ventrículo é superior à que existe nas artérias pulmonar e aorta, as válvulas sigmóideas abrem-se e o sangue sai do coração. Neste processo verificam-se duas fases: expulsão rápi-

da e expulsão lenta, que continua a diminuir até que cessa a contração. Nesse momento a pressão ventricular desce abaixo da aórtica e as válvulas sigmóideas fecham, dando lugar ao segundo tom cardíaco.

No final deste período, os ventrículos não estão completamente vazios, dado que em cada um deles permanece uma boa quantidade de sangue (volume residual). Designando-se de insuficiência cardíaca sempre que o volume residual se apresente muito superior ao normal.

- ✓ Relaxamento ventricular isométrico: os ventrículos voltam a ser cavidades fechadas, já que todas as válvulas se encontram fechadas. Portanto, o volume dos ventrículos não varia, embora a pressão tenha diminuído bastante, devido ao relaxamento da musculatura ventricular.
- ✓ Diástole: O sangue venoso que enche as aurículas faz com que se abram as válvulas auriculoventriculares e os ventrículos se encham, embora não se tenha verificado a contração das aurículas

Na figura 2 está representado o ciclo cardíaco (Rodrigues, 1995).

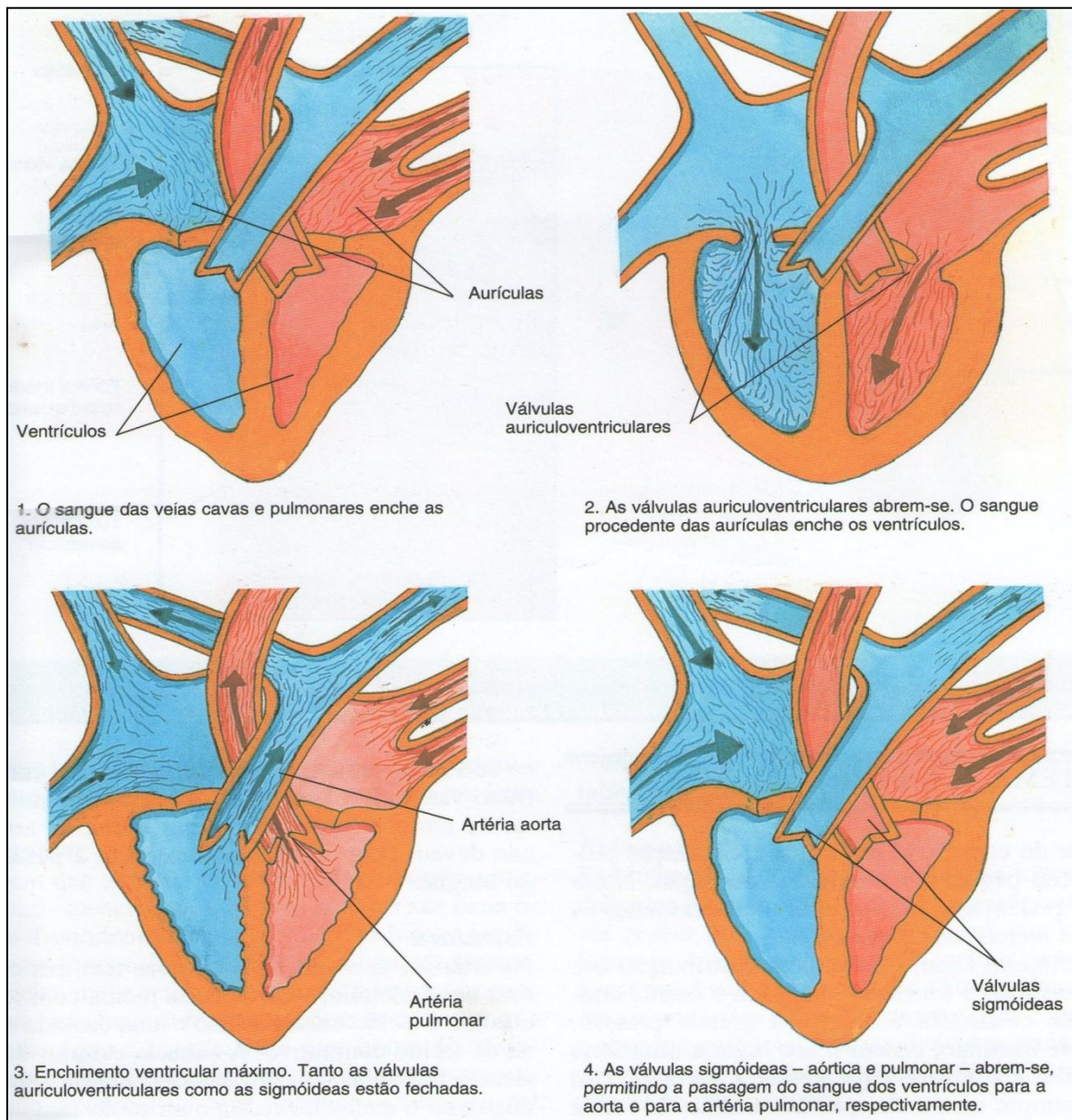


Figura 2. Ciclo cardíaco retirado de (Rodrigues, 1995).

1. 1. 9. Eletrocardiograma

A condução dos impulsos elétricos no coração pode ser transmitida aos tecidos circundantes e, portanto, pode ser medida com um aparelho especial, o eletrocardiógrafo.

O eletrocardiograma (ECG) é o registo gráfico dos potenciais elétricos da contração do músculo cardíaco e as variações do mesmo em vários locais da superfície do corpo.

As ondas de despolarização e repolarização que se propagam ao longo das fibras cardíacas podem ser consideradas dipolos em movimento que determinam campos elétricos.

cos variáveis que podem ser detetados pela diferença de potencial, dos elétrodos colocados na superfície da pele (Rodrigues, 1995).

A colocação dos elétrodos é de extrema importância, sendo que na prática existem locais padronizados que vão medir a diferença de potencial entre dois pontos do campo elétrico gerado pelo dipolo elétrico cardíaco ao longo do ciclo cardíaco. Estes pontos de medida escolhidos e padronizados originam as várias derivações.

As derivações são eixos que unem dois pontos (positivos e negativos) onde são colocados os elétrodos para o registo dos potenciais elétricos.

As derivações bipolares registam a diferença de potencial entre dois membros e foram introduzidas por Einthoven que imaginou o coração no centro de um triângulo equilátero, cujos vértices representam o braço direito (R) o braço esquerdo (L) e a perna esquerda (F), como pode ser visualizado na figura 3.

A orientação das derivações, DI, DII e DIII foram baseadas nas Leis de Kirchoff, enunciando que num circuito fechado a soma das diferenças de potencial é igual a zero.

Neste triângulo, Einthoven inverteu a polaridade de DII para obter um registo positivo da onda R nas três derivações. (Ramos, 2007) (UNIFESP-Bio36, 2003)

As ligações obtidas são as seguintes:

$DI = V_L - V_R$ (braço esquerdo (positivo) e braço direito (negativo));

$DII = V_F - V_R$ (perna esquerda (positivo) e braço direito (negativo));

$DIII = V_F - V_L$ (perna esquerda (positivo) e braço esquerdo (negativo)).

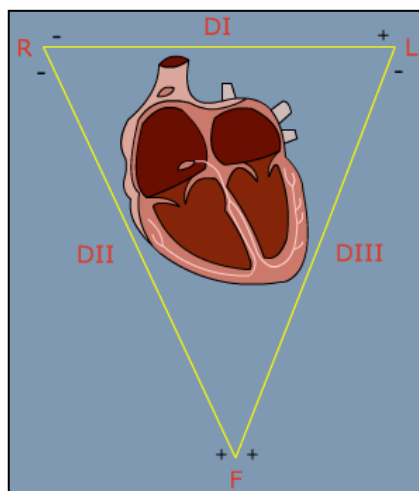


Figura 3. Triângulo de Einthoven retirado de (UNIFESP-Bio36, 2003).

1. 1. 9. 1. Vetocardiograma

Tal como pode ser visualizado na figura 4, aparece uma onda P, um complexo QRS e uma onda T. A onda P é de baixa amplitude, dado o músculo auricular ter uma dimensão inferior ao ventricular. Esta onda representa a passagem da corrente desde o nódulo sinoauricular através das duas aurículas e marca o início da sístole auricular. O complexo QRS corresponde à passagem da corrente pelos dois ventrículos, e a onda T regista a consequência do relaxamento, que pode ser visto na figura 5. (Rodrigues, 1995) (UNIFESP-Bio36, 2003)

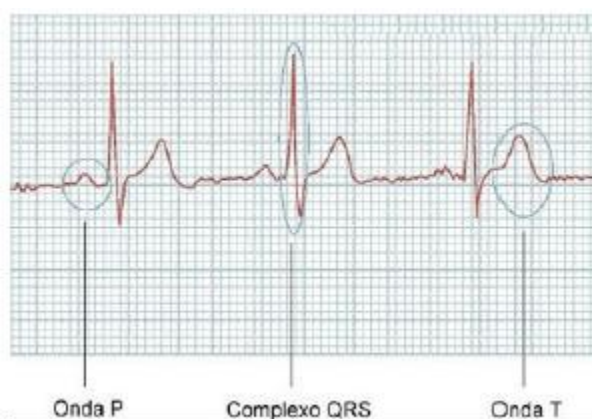


Figura 4. Representação dos Onda P, complexo QRS e onda T retirado de (UNIFESP-Bio36, 2003).

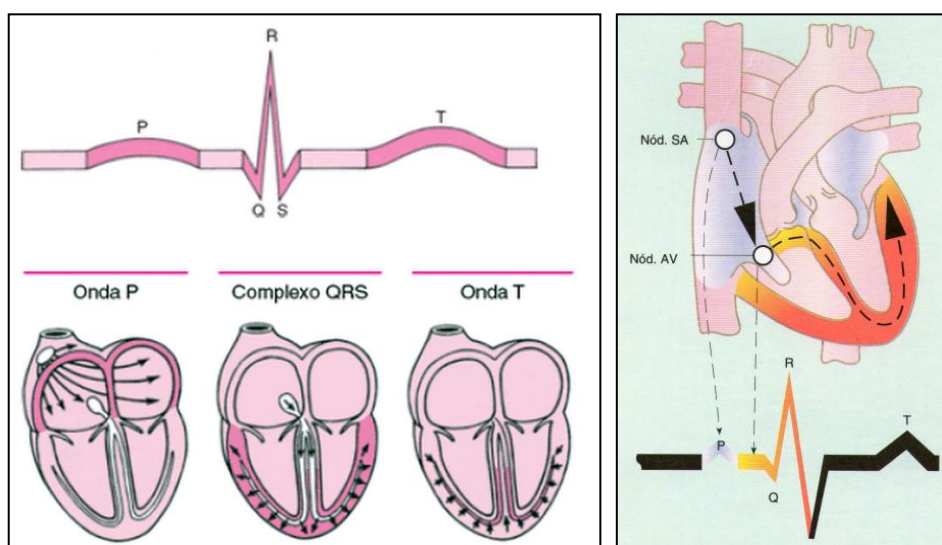


Figura 5. Representação da onda P, do complexo QRS e da onda T retirado de (Rodrigues, 1995)

1. 2. Variabilidade da Frequência Cardíaca

A análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) é realizada através das oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos, intervalos RR (figura 6). Este intervalo é muito variável, sendo que essa variação gera uma série temporal que apresenta propriedades e particularidades interessantes para estudo, que se tornam ainda de mais valor dado tratar-se de um método não-invasivo (Tejera E., 2010) (Clifford et al., 2006).

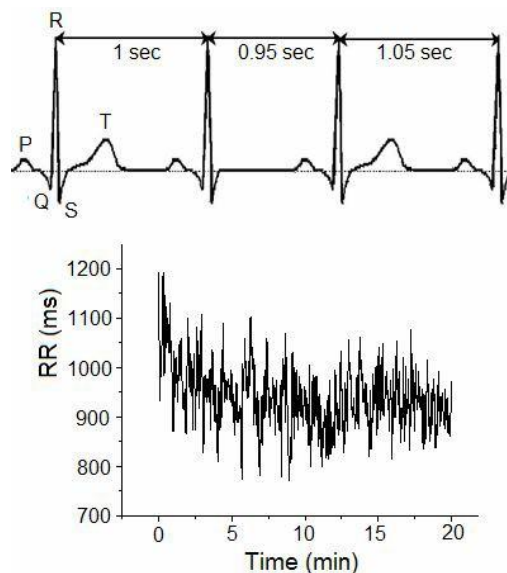


Figura 6. Cima) ECG normal com a representação da onda.
Baixo) Representação intervalo RR retirado de (Tejera E. , 2010)

É importante para a análise do sinal RR, que esta seja efetuada apenas por batimentos normais do nó sinoatrial (SA) localizado na aurícula direito do coração (Tejera E., 2010).

No estudo de arritmias, alguns autores consideram que a inclusão de outros ritmos (sistólicos ou batimentos ectópicos) que não são gerados no nó SA pode aumentar a informação de séries temporais RR; no entanto, esses batimentos são geralmente interpolados ou removidos na análise da VFC (Clifford et al., 2006).

A principal influência sobre a VFC deve-se à interação do sistema nervoso autónomo (SNA) o controle simpático e parassimpático.

O sistema nervoso simpático (SNS) é ativado durante situações de stress como uma "luta ou fuga" e funciona como um mecanismo de resposta em que a rápida libertação de noradrenalina aumenta o disparo SA e, por conseguinte, a frequência cardíaca. A atividade do SNS é complementada pela resposta do sistema nervoso parassimpático

(SNP), que atua através do coração por meio de nervo vago. Neste caso, a libertação de acetilcolina nas terminações nervosas resulta num decréscimo da frequência cardíaca.

O nó SA apresenta um maior teor de acetilcolina, o que origina que qualquer estímulo vagal atue muito rapidamente; no entanto, em condições de repouso a função vagal prevalece. A influência do parassimpático excede os efeitos do simpático, provavelmente através de dois processos independentes: a redução colinérgica induzida da norepinefrina libertada em resposta à atividade simpática, e uma atenuação colinérgica da resposta a um estímulo adrenérgico. Esta prevalência da atividade parassimpática leva a uma redução da frequência cardíaca e proporciona uma melhor capacidade de resposta rápida a diferentes situações fisiológicas ou patológicas (Tejera E , 2010) (Task Force, 1996).

A ampla ramificação da SNA leva à necessidade de considerar a VFC como um fenómeno complexo e multifatorial, sendo que estas bases multifatoriais da VFC normal resultam de muitas interações fisiológicas, o que apesar de apresentar uma enorme vantagem, representa também um grande problema na análise e interpretação da VFC.

A variabilidade normal do intervalo RR não é estacionário, ou seja, os intervalos RR mudam naturalmente por várias razões e em diferentes escalas de tempo. De facto, alguns processos fisiológicos e ambientais conhecidos como respiração, sono, exercício físico e alterações hemodinâmicas e metabólicas contribuem para esta não estacionariedade dos intervalos RR (Vanderlei et al., 2009).

O intervalo RR tem a duração aproximada de 1 segundo (média de frequência cardíaca de 60 batimentos/minuto), o ritmo respiratório (maior na atividade SNP) que afeta consideravelmente a VFC é de cerca de 4 segundos, o controlo da pressão arterial (ondas Mayer) como modulações barorreceptores e quimiorreceptores é de cerca de 10 segundos, enquanto outros processos, como alterações hormonais e ritmos cardíacos são bastante superiores e que afetam a VFC. Concomitantemente a todos esses mecanismos subjacentes, a complexidade e a variação da frequência cardíaca está relacionada com diferentes escalas de tempo (Hausdorff & Peng, 1996) (Tejera E., 2010) (Berntson et al., 1997).

Deste modo, parece plausível pensar que algumas medidas poderiam ser alteradas sob diferentes estados fisiológicos ou psicológicos, dado que a VFC é uma resposta geral.

A tabela 1 representa essa hipótese, enumerando patologias ou estados relacionados com marcadores bioquímicos estudados por vários autores.

Tabela 1. As medidas da VFC em diferentes condições.

Patologias ou estados gerais	Marcadores Bioquímicos	Referências
Doença crónica renal	Concentração de Hemoglobina	(Furuland et al., 2008)
Envelhecimento		(Tejera E et al., 2007)
Doenças Cardíacas	Concentração CRP	(Tejera E et al., 2010b) (Hallstroma et al., 2005) (Teresa La Rovere et al., 2003)
Diabetes	Níveis de glucose	(Freeman et al., 1991)
Hipertensão		(Tejera E, 2010) (Dev et al., 2010)
Inflamação	IL-6, CRP, TNF-alpha	(Psychari, 2007) (Janszky et al., 2004)
Práticas de Exercício		(Aubert et al., 2003) (Albinet et al., 2010)

Nota: CRP: proteína C-reativa; IL-6: interleukin; TNF: fator de necrose tumoral.

Para além dos estados fisiopatológicos representados na tabela 1, pode ser encontrada outra aplicação da análise da VFC em áreas como a epilepsia, a doença de Parkinson e cancro. Na realidade, a aplicabilidade da VFC estende-se muito para além das áreas referidas.

Os mecanismos responsáveis pelas modificações da VFC em condições normais ou patológicas, e as relações com alguns dos marcadores bioquímicos relatados não estão completamente esclarecidos. No entanto, esses estudos revelam e sugerem que não só os diversos processos envolvidos na modificação da VFC, mas também, a aplicabilidade e importância de continuar a investigar nesta área devido a ampla possibilidade de uso e a facilidade de aquisição de dados, assim como a apresentação de informações atuais como conceitos, modelos de análise e formas de interpretação de resultados (Vanderlei et al., 2009).

Esta fusão de mecanismos e respostas apontam o coração como um órgão adaptável e que induz em várias dúvidas na análise da VFC: Como podemos separar os componen-

tes da SNA? Será que vai ser possível extrair e identificar todas as informações implícitas? Poderia a análise da VFC ser útil para prever eventos patológicos? Estas perguntas e muitas outras podem surgir a partir da própria natureza do mecanismo da VFC e alguns deles permanecem em discussão na atualidade, principalmente, os aspetos relacionados com a aplicação clínica (Tejera E, 2010).

1. 3. Variabilidade da Frequência Cardíaca Materna

A gravidez é um estado que desencadeia alterações a nível fisiológico e psicológico. A capacidade do feto desenvolver e concluir com êxito a transição da vida fetal para a neonatal é dependente da regulação adequada da pressão arterial fetal, volume de sangue e dinâmica dos fluidos (Kamath et al., 2013).

É conhecida a relação do SNA e da VFC com a gravidez, resultando em várias alterações nomeadamente inflamatórias, imunológicas, hormonais bem como hemodinâmicas. Além das modificações metabólicas intrínsecas, a variabilidade interna pode aumentar devido a outras variáveis, como peso materno e regime alimentar.

A VFC é uma soma de diferentes mecanismos e sendo a gravidez um estado de mudança, parece plausível pensar que algumas dessas modificações podem ser extraídas de análise da VFC. A análise da VFC materna não é uma área nova; no entanto, vários temas, como: previsibilidade de eventos patológicos, equilíbrio simpático e parassimpático, assim como a influência de vários fatores, idade materna, hábito do fumador, paridade (número de filhos), sexo fetal permanecerá aberto para discussão. Além disso, embora existam vários estudos relacionados com a VFC materna, as ferramentas para análise de complexidade não são comumente exploradas, contrariamente aos estudos da VFC fetais (Tejera E et al., 2010a).

A maior parte das análises VFC efetuadas durante a gravidez são feitas no feto, efetuando-se o registo ecográfico do batimento cardíaco fetal como rotina dado que a integridade e o desenvolvimento fetal são obviamente um problema central. Neste sentido, vários estudos apontam a utilidade da análise fetal da VFC (VFCf) como uma ferramenta de prognóstico em gestações normais e patológicas. De realçar, no entanto, que a análise materna da VFC (VFCm) tem várias vantagens sobre VFCf, pois permite obter os dados de ECG em qualquer período de gravidez seguindo procedimentos menos invasivos, o tempo de registo pode ser muito longo pela acessibilidade do ECG materno, sen-

do ainda possível combinar com os índices VFCm com marcadores bioquímicos e os marcadores ecográficos fetais (Tejera E, 2010).

Sendo este o grande propósito deste estudo, será que é possível encontrar relações entre os índices da VFCm e os marcadores bioquímicos maternos e os marcadores ecográficos fetais e ainda descobrir patologias através destas mesmas relações?

Como já foi descrito anteriormente, o ritmo respiratório é uma grande influência sobre a VFC. Durante a gravidez o ritmo respiratório aumenta durante a fase inicial sendo que reduz progressivamente sem diferenças significativas na fase final em comparação com o que se verifica nas mulheres não grávidas. No entanto, a diminuição da VFC durante a gravidez não pode ser explicada apenas por alterações respiratórias por ela induzidas. O volume corrente (a quantidade de ar expelido durante a respiração normal) aumenta cerca de 40% durante a gravidez, bem como o volume minuto (volume de ar que sai do pulmão a cada minuto) conseqüentemente, a taxa respiratória permanece quase inalterada (essas alterações estão associadas com o facto da progesterona atuar como um estimulante respiratório) (Stein et al., 1998).

Por outro lado, as variações de volume de sanguíneo, o débito cardíaco (CO) e o volume de curso a partir do início da gravidez são um fenómeno bem conhecido como um mecanismo de resposta para propiciar o desenvolvimento do feto. De referir que o débito cardíaco aumenta entre 30 a 50% durante a gestação normal, principalmente no primeiro trimestre, estando fortemente relacionado com um aumento do volume de curso, através do aumento da massa do ventrículo esquerdo e do volume sanguíneo. No decorrer do terceiro trimestre o débito cardíaco mantém-se praticamente inalterado, mas a frequência cardíaca continua a diminuir. A resistência vascular sistêmica diminui, e a síndrome hipotensão de supina tornar-se-á mais frequente (no final da gravidez) por compressão da veia cava e na posição supina (barriga para cima), resultando em uma diminuição do retorno do sangue venoso ao coração e em diminuição do débito cardíaco.

A produção de óxido nítrico (NO) encontra-se elevada na gravidez normal, sendo que este aumento desempenha um papel importante na vasodilatação. A inibição da síntese de NO atenua a diminuição na resistência periférica total e aumenta o débito cardíaco associado à gravidez (Tejera E., 2010) (Hall et al., 2011) (Stein et al., 1998).

As mudanças não são as mesmas durante todo o período de gravidez, no início (<7 semanas) as diferenças estatísticas nos índices espectrais tendem a ser menores do que no final da gravidez apesar das grandes contradições nos dados publicados. Alguns autores referem não existirem diferenças significativas no início da gravidez quando comparadas com não-grávidas, exceto para a banda de Baixa Frequência (LF) e para o desvio padrão do intervalo RR (RRsd), enquanto outros revelam que apenas em mulheres obesas as diferenças entre o início e final da gravidez são significativas com um incremento da relação da baixa e alta frequência (LF/HF), e uma redução de RRsd que, neste caso, não está associada a alterações nos níveis de insulina e glicose no sangue, mas possivelmente relacionado com o aumento de leptina (maior presença em obesos) (Stein et al., 1998) (Tejera E., 2010).

As contradições não se referem apenas às diferentes idades gestacionais, mas também à preocupação para as mulheres não grávidas e algumas condições patológicas. Alguns autores relatam uma redução de LF/HF (Speranza et al., 1998), enquanto outros referem não existir diferenças significativas de LF/HF (Chamchad et al., 2006). Por outro lado, um incremento do aumento LF/HF (30 min registro) foi confirmado em não-grávidas, gravidez normal e pré-eclâptica (Dyera et al., 2004), respectivamente.

Ao nível da complexidade da VFCm, existem poucos resultados disponíveis (em contraste com o VFCf). Em geral, um incremento na α_1 (correlação de curto prazo), não é estatisticamente significativo em relação a α_2 (correlação de longo prazo), sendo observada uma redução do ApEn (Entropia Aproximada). Na literatura analisada não se encontraram correlações entre estes índices e os da análise espectral, porém, como já foi discutido, vários estudos realizados em mulheres não-grávidas relatam vários tipos de correlações entre os índices- α (e outras medição de complexidade) e índices espectrais (Tejera E. et al., 2012) (Yeh et al., 2009).

Um dos problemas principais relaciona-se com a influência do índice de massa corporal (IMC), um fator de risco geralmente aceite para patologias gestacionais, tais como hipertensão ou diabetes. No entanto, apesar de não ter sido encontrada qualquer correlação na redução RRsd com os níveis de insulina ou de glicose no sangue, foi detetada uma correlação em relação aos níveis de leptina, chegando ainda a ser descritas algumas correlações inversas entre a HF (alta frequência) e os níveis sanguíneos de glicose.

O incremento da concentração de leptina na gravidez não está suficientemente justificado. Existem indícios que sugerem que a placenta, em vez de tecido adiposo materno, dá uma contribuição significativa para o aumento das concentrações de leptina materna. Por outro lado, o aumento do peso corporal durante a gravidez não pode explicar o aumento da atividade simpática, porque as mulheres obesas ganham menos peso do que as mulheres grávidas não obesas (Tejera E, 2010).

1. 4. Estrutura do Projeto

Esta dissertação divide-se em cinco capítulos. No primeiro capítulo é realizada uma revisão bibliográfica acerca do tema, contextualizando o mesmo. No capítulo 2 será explicado sucintamente o modo de recolha dos sinais de ECG nas grávidas. Também é explicado todo o pré-processamento dos sinais de ECG assim como os *softwares* usados nesta etapa. Igualmente é descrita toda a base de dados que contém o trabalho.

No capítulo 3 são especificados todos os métodos de análise utilizados. O capítulo 4 corresponde à análise dos resultados utilizando a informação obtida anteriormente para fazer um tratamento estatístico. No capítulo 5 serão descritas as conclusões acerca do trabalho.

Capítulo 2. Recolha e Pré-processamento dos Dados

Este capítulo descreve o processo de aquisição dos sinais eletrocardiográficos nas grávidas assim como as condições em que ocorreram e a caracterização do sistema de aquisição utilizado. É realizada ainda a descrição da população estudada na base de dados. Descreve-se sucintamente todo o processamento dos sinais de ECG desde a aquisição até ao seu processamento pelos devidos *softwares*. Também são descritos os *softwares* utilizados durante este pré-processamento como o MATLAB[®] e o WWQ (Win-daq Waveform Browser).

2. 1. Software de Recolha

O *software* usado para a recolha do sinal de ECG nas grávidas foi o CardioNavigator. Na figura 7 apresenta-se a sua interface; este *software* apresenta a opção de visualização e análise do sinal, bem como a capacidade de exportação de dados no formato DATA.

A frequência de amostragem utilizada para a recolha dos sinais de ECG foi de 500 Hz, com uma resolução de 12bits por amostra (Task Force, 1996).

Antes de realizada a aquisição do sinal é possível filtrar o ruído proveniente do sistema elétrico e outros sinais de interferência, com o objetivo de obter um melhor sinal, através das opções destacadas no círculo vermelho da figura 7.

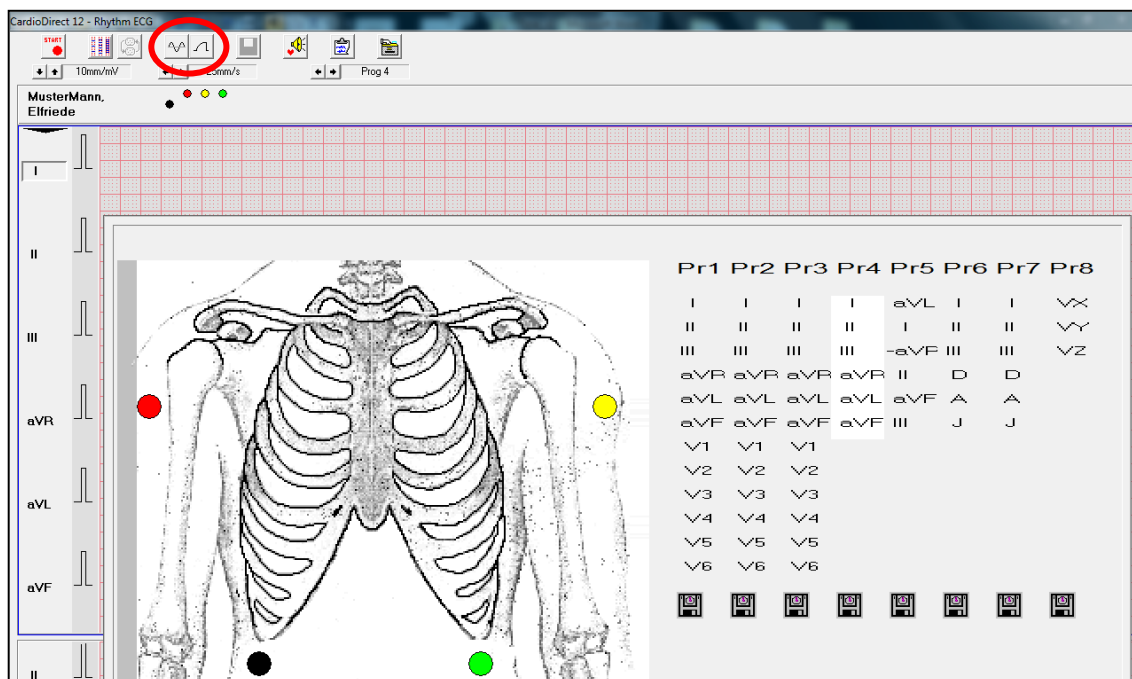


Figura 7. Interface do CardioNavigator.

2. 2. Recolha dos sinais ECG nas grávidas

A recolha dos sinais foi efetuada num consultório do Hospital São João no Porto, onde as mulheres grávidas se encontravam em posição supina numa cama hospitalar (figura 8) para a realização de uma ecografia do rastreio pré-natal, ou seja entre 11 e as 13 semanas e 6 dias de gestação (1º trimestre de gravidez).



Figura 8. Posição das grávidas aquando da recolha dos sinais.

O exame de aquisição eletrocardiográfico consistiu na colocação de três elétrodos em formas de pinças. Sendo dois elétrodos ativos e o outro utilizado como referência, colocando-se o de polaridade negativa no pulso direito (vermelho) e o positivo no tornozelo esquerdo (verde), acrescidos de um elétrodo de referência no tornozelo direito (preto) como mostra a figura 9. Pode-se justificar esta abordagem simples e de fácil aplicação, uma vez que não se pretende fazer uma análise clínica do sinal, mas sim uma deteção do pico R, de fácil registo.

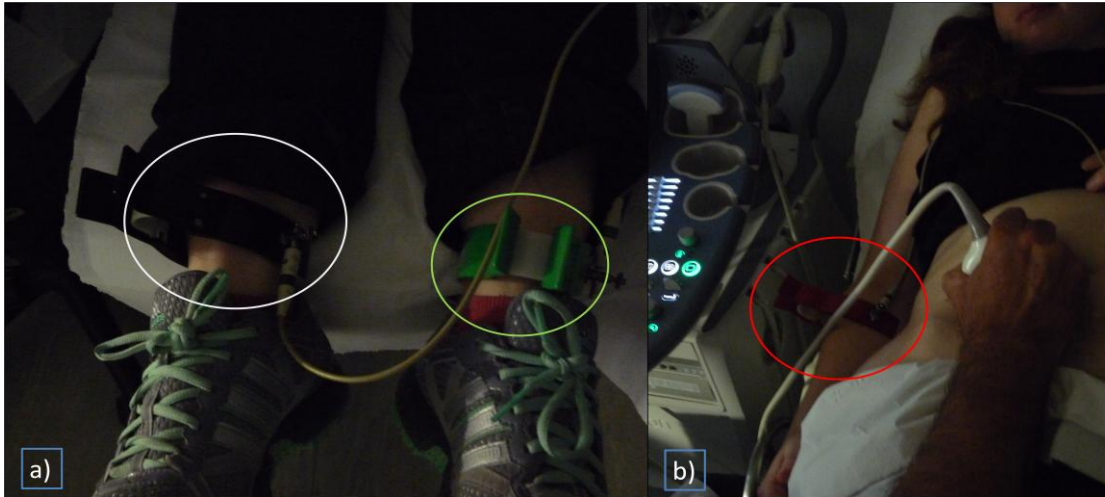


Figura 9. Melhor visualização dos eléttodos, a) dois eléttodos nos pés (preto- perna direita; verde- perna esquerda); b) colocação no braço direito, a vermelho.

Para esta recolha foi usada a onda típica do ECG na derivação II, pois regista a tensão eléctrica mais elevada. Esta derivação corresponde à diferença de potencial entre o pulso direito e o tornozelo esquerdo.

A superfície tanto dos eléttodos como da pele em contacto com estes era limpa com álcool para um melhor contacto das interfaces.

Também foi pedido às participantes o máximo de descontração e que evitassem mexer os membros com os eléttodos colocados durante a aquisição dos sinais.

Na figura 10, é possível ver um registo de ECG efetuado pelo *software*, em que apresenta uma resolução vertical de 20 mm/mv, e horizontal de 10 mm/s.



Figura 10. Exemplo da recolha de um sinal de ECG.

As recolhas foram efetuadas entre o dia 29 de Outubro 2013 e o dia 28 de fevereiro de 2014.

No total foram registados 108 sinais de ECG. O tempo de duração dos sinais variou consoante a realização do exame ecográfico praticado nas grávidas.

Para a análise final, foram considerados 99 sinais biológicos, sendo alguns excluídos dado apresentarem anomalias ou patologias, outros por não terem tempo de registo suficiente.

Foram considerados 150 períodos (picos R), por nem todos os sinais apresentarem uma duração de tempo longo. Como a maioria dos mesmos admite uma gama de 150 períodos foi considerado esse valor, que corresponde a cerca de 2 min.

Todas as participantes foram informadas sobre o procedimento do estudo e autorizaram os procedimentos, por escrito. As informações como a idade, o peso, a altura, hábitos de fumador, paridade foram obtidas através de uma entrevista.

Na tabela 2, encontra-se a descrição da população presente no estudo. As participantes pertenciam a 2 grupos: primigrávidas (corresponde à primeira gravidez) e plurigrávidas (já com mais de um filho).

Na tabela os valores da idade e IMC apresentam a média (mínimo - máximo), no número de filhos e fumadoras está a quantidade/percentagem da quantidade.

Alguns dados estão em falta pois não foi possível ter acesso, falta cerca de dez no número de filhos assim como um relativo às fumadoras.

Tabela 2. Descrição da População.

Parâmetros	Média (min-máx)
Idade	30.58(17-41)
IMC	24.74(17.75-43.85)
NF	
Primigrávidas	65 /65.7%
Plurigrávidas	24/24.2%
Não fumadoras	80/80.8%
Fumadoras	18/18.2%

2. 3. Parâmetros do Rastreio e Dados Bioquímicos

O rastreio consiste na execução de um exame bioquímico e de um exame ecográfico. O rastreio de pré-natal de aneuploidia, células que tem o seu material genético alterado, portador de um número cromossómico diferente do normal da espécie é realizado no 1º trimestre de gravidez. O rastreio dos marcadores ecográficos fetais consiste na avaliação de: TN (translucência da nuca), CCC (comprimento crânio caudal), o IP Ductos Venoso, Ossos Nasais e a frequência cardíaca fetal (FCF).

No entanto, a informação disponível para os clínicos e para as grávidas é geralmente omissa ou confusa no que respeita aos limites de fiabilidade destes testes (Graça, 2007).

Os marcadores bioquímicos padrão avaliados no soro da grávida são a β -hCG livre (livre β - subunidade da gonadotrofina coriónica) e a PAPP-A (proteína plasmática A associada à gestação).

A PAPP-A é produzida pela placenta, tendo sido originalmente descrita como um peptídeo especificamente elevado em gestantes, sendo frequentemente usado como ferramenta de triagem para anomalias cromossómicas no primeiro trimestre da gravidez. Encontra-se também presente em outros tecidos além do placentário, nomeadamente fibroblastos, células musculares lisas vasculares, tecidos reprodutores masculinos e femininos (Ramalho, 2007) (Silva & Moresco, 2001).

Está descrito que o PAPP-A é um potencial marcador cardíaco, tendo sido demonstrado que uma elevação dos seus níveis pode ser preditiva de eventos cardíacos isquémicos (Silva & Moresco, 2001).

No primeiro trimestre de gravidez, a PAPP-A encontra-se diminuída em situações de anomalias fetais, sendo que a β -hCG se apresenta aumentada.

A utilização conjunta da PAPP-A e da fração livre da β -hCG constituem o rastreio bioquímico do 1º trimestre. A variação destes marcadores séricos com a idade gestacional (diminuição da PAPP-A e aumento da fração livre da β -hCG) obriga à realização de ecografia para avaliar corretamente o número correto de semanas de gravidez sendo um dado imprescindível ao rigor da informação a prestar (Ramalho, 2007) (Ong et al., 2000).

Relativamente aos marcadores ecográficos, a medição da TN, acumulação de líquido ao nível da nuca é, também, fortemente discriminativa de aneuploidia fetal, tendo até sido proposta, em associação à idade materna, como método único de rastreio pré-natal. Deste modo, o cálculo de risco de afeção fetal no primeiro trimestre deverá ser obtido usando equações que associam os marcadores no soro materno, a TN, o tempo de gestação corrigido e a idade materna (Graça, 2007).

O seu aumento está associado a um maior risco de desenvolver síndromes assim como outras anomalias cromossómicas.

Na prática clínica diária, tem sido comum considerar a TN normal quando o seu valor é inferior a 25-30 mm entre 11 e 14 semanas de gestação, como está descrito na figura 11 (Ozman & Andrade, 2012).

A presença do osso nasal na figura 11 à esquerda é um bom indicador que, à partida, o feto não apresenta anomalias. Em caso contrário, o feto terá mais probabilidade de ter alguma anomalia. Devem observar-se, três linhas distintas, em que as duas proximais são paralelas, lembrando o sinal igual ”=””. A superior representa a pele e a inferior, mais espessa e mais ecogénica, representa os ossos do nariz. A 3ª linha, praticamente em continuidade com a pele, representa a ponta do nariz. A ausência da linha inferior do sinal igual traduz a ausência dos ossos do nariz (Ramalho, 2007).

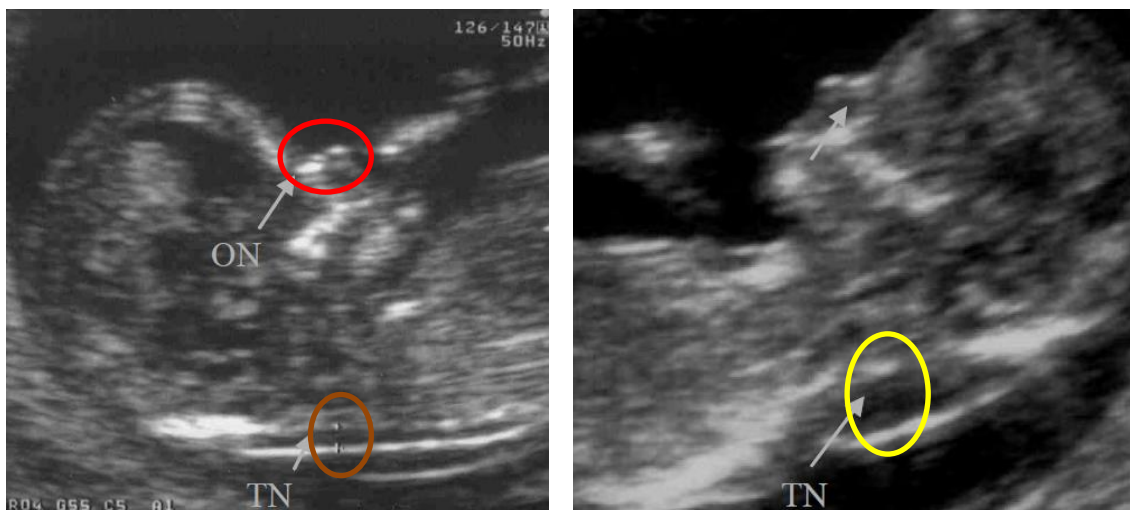


Figura 11. Esquerda) O círculo vermelho é a existência do osso nasal e medida da TN normal; Direita) TN aumentada (amarelo) e sem a visualização do osso nasal retirado de (Ramalho, 2007)

O ducto venoso é um vaso sanguíneo que funciona exclusivamente durante a vida intrauterina como um desvio entre a veia umbilical e a veia cava inferior, como pode observar-se na figura 12. É geralmente descrito como estando localizado no fígado, aproximadamente entre os lobos direito e esquerdo (Montenegro et al., 1997).

A presença de fluxo anormal no ducto venoso (uma pequena veia que liga o cordão umbilical ao coração do feto) está relacionada com insuficiência cardíaca precoce, uma das hipóteses para o aumento da translucência da nuca. A utilização do ducto venoso em gravidez de risco elevado para cromossomopatia resultaria na redução das técnicas invasivas apenas com ligeira redução de sensibilidade (Ramalho, 2007).

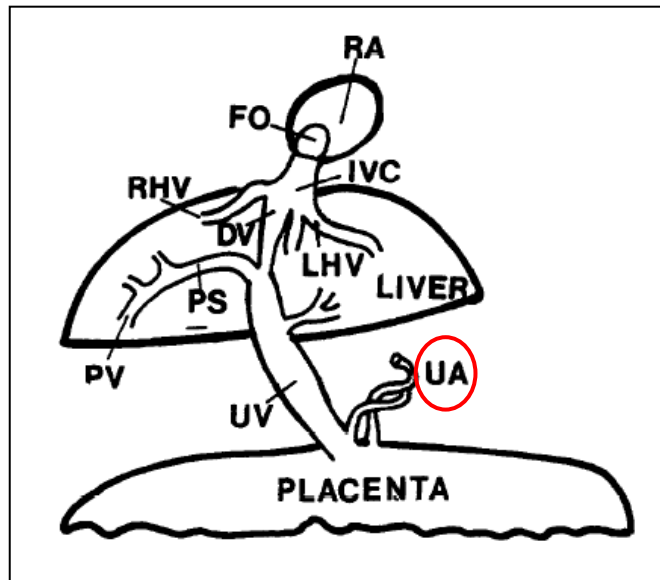


Figura 12. Representação do ductos Venoso (UA), como um desvio entre a veia umbilical (UV) e a veia cava inferior (IVC) retirado de (Montenegro et al., 1997).

A Frequência Cardíaca Fetal aumenta até às 9 semanas de gestação devido ao desenvolvimento morfológico do coração e ao predomínio da atividade miogénica intrínseca. Decresce depois das 10 às 14 semanas, em consequência da maturação do sistema parassimpático.

O sistema condutor cardíaco estará funcionalmente maduro por volta da 16ª semana, quando as acelerações e as desacelerações da FCF tornam-se presentes (Ramalho, 2007) (Pettersson et al., 2001) (Hyett, 1996).

O Comprimento Crânio Caudal, CCC, é a medição do feto que avalia o comprimento entre o crânio e as nádegas, pode ser usado como forma de datação da gravidez, sendo que o valor do primeiro trimestre se encontra entre os 45 e os 85 mm (figura 13).



Figura 13. Visualização do CCC retirado de (Montenegro, 2010)

Na tabela 3, podem ser observar-se os parâmetros obtidos no rastreamento bioquímico (PAPP-A e β -HCG livre) assim como no rastreamento ecográfico (TN, FCF e IP ductos Venoso). Na coluna do meio da tabela 3, os valores estão na escala logarítmica devido aos valores seguirem uma distribuição normal e na coluna do lado direito encontram-se nas unidades indicadas.

Tabela 3. Gama de valores dos parâmetros fetais registrados.

Parâmetros fetais	Média (min-máx)(ln)	Média (min-máx)
TN	0.44 (-0.22-1.10)	1.62 (0.80-3.00) (cm)
FCF	160.73 (144-174)	160.73 (144-174) (bpm)
IP ductos Venoso	0.096 (-0.22 - 0.53)	1.112 (0.8-1.7)
PAPP-A β HCG	-2.87 (-5.59 -0.71)	0.0766 (0.003-0.49)
PAPP-A	0.67 (-1.43 - 2.09)	2.416 (0.24-8.08)(UI)
β -HCG livre	3.544 (2.33 - 3.544)	42.29 (333.10-10.3)(UI)
CCC_2	4.1369(3.87-4.40)	63.02 (47.80-81.60) (mm)

2. 4. Softwares utilizados no processamento dos dados

Nesta fase, foram utilizados dois *softwares*, o MATLAB[®] e o WWQ para o pré-processamento dos sinais de ECG recolhidos e o SPSS[®] para o processamento dos dados.

2. 4.1. WWQ – Windaq Waveform Browser

O WWB (DATAQ Instruments DI-200 Acquisition, Akron, Ohio, EUA) faz interpretações e analisa dados obtidos durante ou após a aquisição dos sinais. Realiza, ainda, sincronismos e medições de amplitude, faz a revisão de marcadores de eventos, faz a sobreposição de *waveforms* para examinar as interdependências, realiza também exportações de onda através de recorte e colagem e efetua todas as formas de análise interpretativa. Como exemplo é visível uma análise deste *software* na figura 14 (Instruments, 2007).

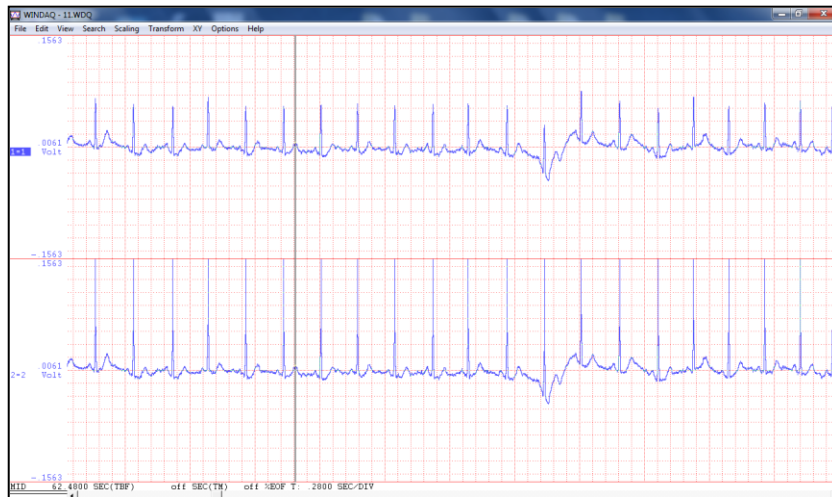


Figura 14. Exemplo *software* WWB

2. 4. 2. MATLAB®

O MATLAB® é um *software* usado para analisar de dados, desenvolver algoritmos e criar modelos e aplicações. A linguagem, as ferramentas, e funções *built-in* matemáticas permitem explorar múltiplas abordagens e chegar a uma solução mais rápida quando comparado a outras linguagens de programação tradicionais, como C/C++ ou Java™. O MATLAB® é utilizado para uma variedade de aplicações, como processamento de sinal, de imagem e processamento de vídeos, sistemas de controlo, teste e medição, e em biologia computacional (Mathwoks, 1994-2014).

2. 4. 3. SPSS®

O SPSS® é um sistema completo para análise de dados exemplo da interface na figura 15. Os dados podem ser importados de praticamente qualquer tipo de arquivo e usá-los para gerar relatórios tabulados, gráficos e gráficos de distribuições e tendências, estatísticas descritivas e análise estatística complexa.

O SPSS® realiza análises estatísticas mais acessíveis para os iniciantes, sendo também mais conveniente para o usuário experiente. Os menus simples e seleções da caixa de diálogo permitem realizar análises complexas sem escrever uma única linha de comando sintaxe.

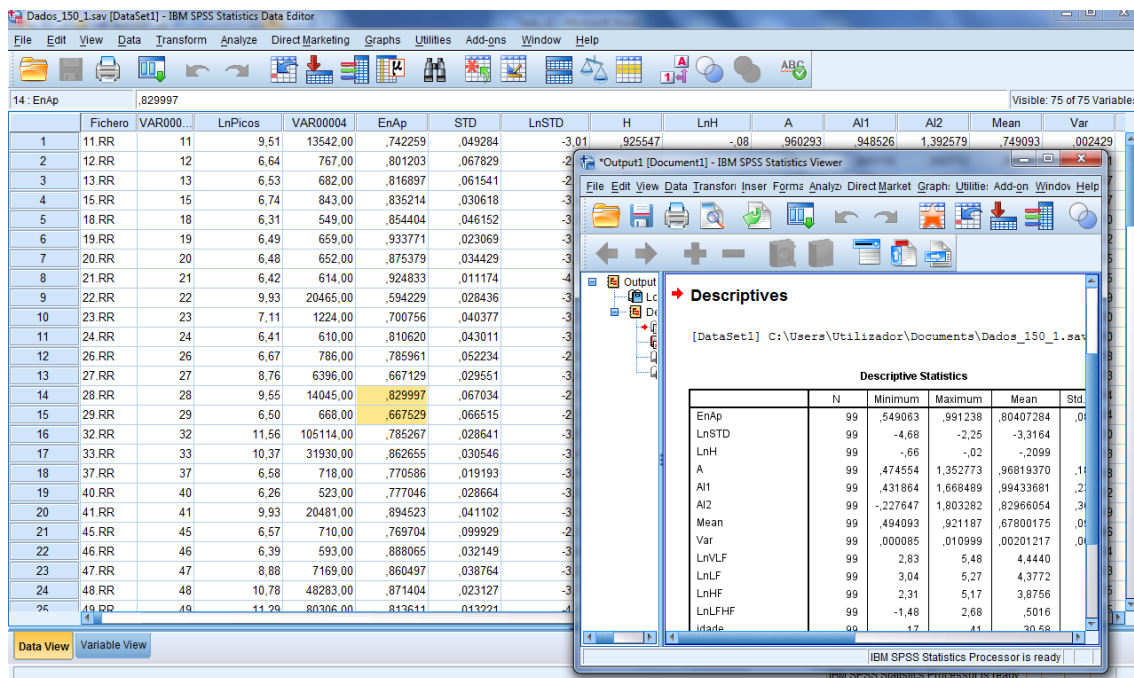


Figura 15. Exemplo da interface SPSS®

2. 5. Pré-processamento dos Sinais ECG

Depois de gravados os sinais através do *CardioNavigator* estes foram transferidos para o computador. Sendo que foram convertidos para o MATLAB® por apresentar o formato .DAT, pelas seguintes linhas de código:

```
FID=fopen('nome_do_ficheiro.DAT','r');
s4=fread(FID,'int16');
```

Na figura 16, visualiza-se o sinal de ECG convertido pelo MATLAB®. Dado não existir perceção do sinal, foi realizado uma ampliação deste que pode ser observado na figura 17, sendo que este aumento representa o pequeno retângulo laranja da figura 16.

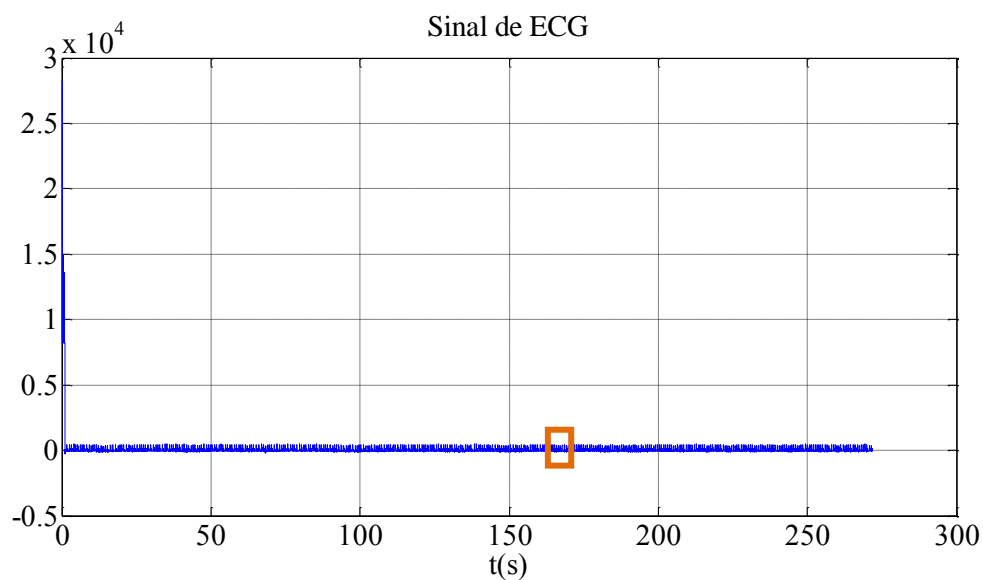


Figura 16. Representação de um sinal de ECG

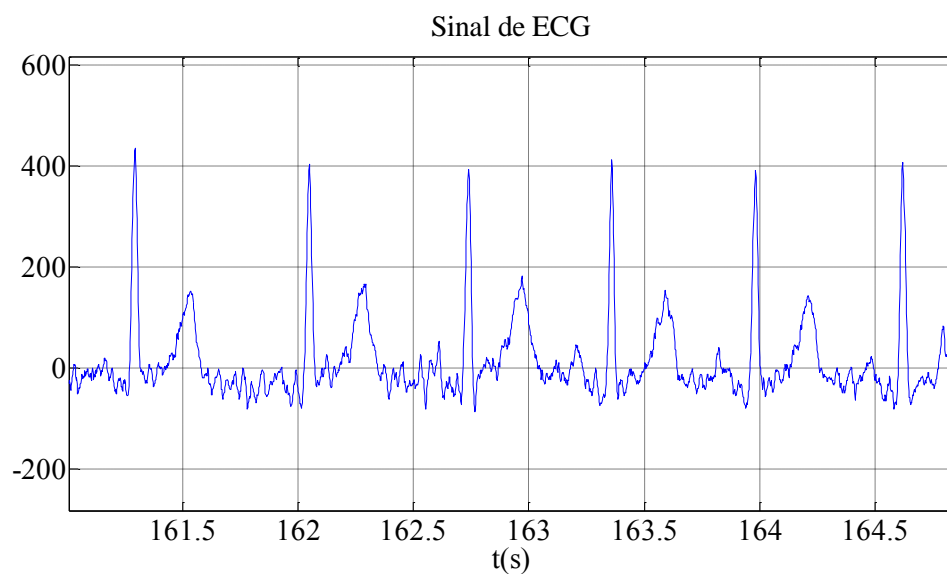


Figura 17. Representação ampliada de um sinal de ECG.

Mas como nem todos os sinais se apresentam como o da figura 16 quase sem ruído ou com interferências quase imperceptíveis, foi necessário encontrar formas para eliminar os artefactos. Na figura 18 verifica-se um sinal que apresenta um ruído inicial, assinalado com um círculo verde.

Assim, será desejável retirar esse ruído ou interferências que condicionam a análise do sinal em causa. Sendo que o retângulo vermelho corresponde ao sinal "bom" e que está pronto a ser analisado.

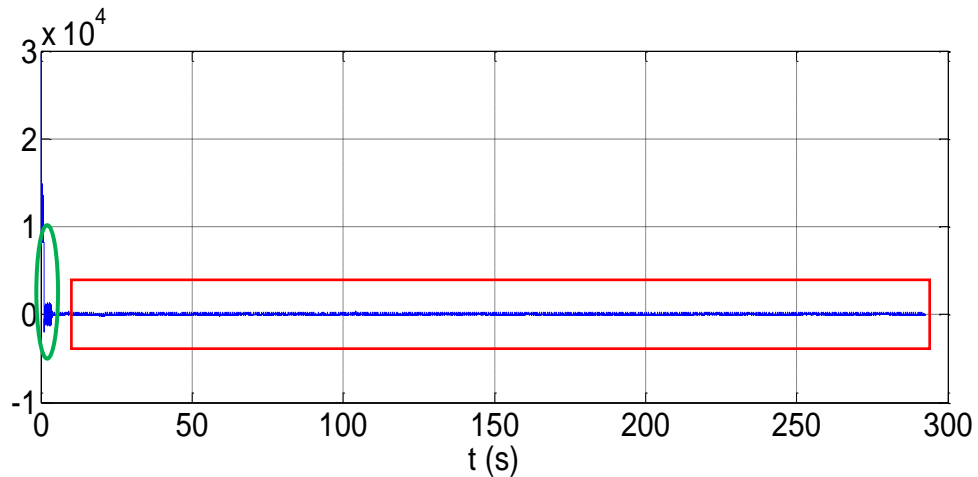


Figura 18 Sinal de ECG com ruído inicial

Na figura 19, visualiza-se uma parte do sinal da figura 18 onde se pode verificar que o sinal ECG está em boas condições.

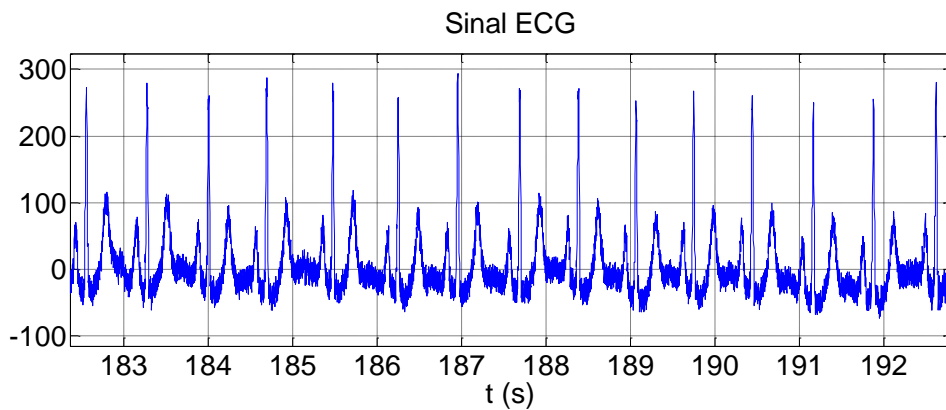


Figura 19 Sinal ampliado.

Em seguida, os sinais acondicionados são guardados no formato .DAT, através do seguinte código:

```
FID2=fopen('novo_nome.DAT','w');
C=fwrite(FID2, s,'int16');
```

Os sinais são então convertidos do formato .DAT para o formato .WDQ através de um ficheiro .batch que contem a linha de código para cada ficheiro a ser convertido.

```
Convert -k 4 EKG_C11.DAT EKG_C11.WDQ 1 500
```

O -k na função *CONVERT* irá substituir o arquivo de saída já existente que não é o mesmo que o arquivo de entrada, e aplica os valores padrão em vez de avisar o utilizador para outra entrada.

O 4 é um número inteiro que especifica o tipo de arquivo de entrada, neste caso é “*Convert IOtech binary (without header) to CODAS*”;

O *EKG_C11.DAT* ficheiro *.DAT* a converter (input);

O *EKG_C11.WDQ* ficheiro no formato *.WDQ* (output);

O 1 é o número de canais do ficheiro;

O 500 é a frequência de amostragem (Hz) por canal.

Posto isto, é obtido o ficheiro com a extensão *.WDQ* onde é possível realizar a deteção dos picos R para cada sinal com o programa *WWB*.

2. 6. Deteção dos Intervalos RR (parâmetros do software)

Para deteção dos picos R, utilizou-se uma função *average* do programa *WWQ*, que funciona como um filtro de média móvel para remover possíveis ruídos.

Average “nome_ficheiro”.WDQ 1 2 1

O “*nome_ficheiro*”.*WDQ* é o nome do ficheiro a modificar.

O 1 representa o canal onde está o ficheiro para ser aplicada o filtro da média móvel.

O 2 é o canal que vai guardar a aplicação da média, neste caso vai ser criado um novo canal, o 2.

O 1 no final significa que então não é aplicado alisamento ao sinal e o canal de entrada específico pode ser copiado sem modificação para o canal de saída. Aplicada a média móvel aplica-se de seguida a função *peak*, que vai fazer a deteção dos picos R para cada sinal.

Peak “nome_ficheiro”.WDQ 2 2 P 50 30

O primeiro 2 é o número do canal onde se vai captar “picos”.

O segundo 2 é número do canal dentro dos ficheiros que contém o pico capturado.

O P define que é para realizar a deteção dos picos.

O 50 é o nível do *threshold*, que varia entre 1 e 99, sendo que com 30 foi o que melhor resultado forneceu.

O 30 é um fator específico de alisamento aplicado para a detecção do pico.

Na figura 20, é possível ver a detecção dos picos R no canal 2, representado pelo círculo a preto, os intervalos RR estão representados pela seta a verde. No canal 1, está apenas representado o sinal de ECG original.



Figura 20. Representação da detecção dos picos R, no canal 2.

Como em certos casos os picos não são detetados automaticamente, é necessário coloca-los de forma manual. Com a presença do canal 1, fica mais fácil visualizar o sinal para detetar esses picos.

Como se vê na figura 21, existe uma má detecção do pico R, devido a uma pequena interferência existente aquando da gravação do sinal. Esta correção é feita de forma manual sendo que o pico a ser reconhecido é o do círculo vermelho, sendo que o pico a mais será eliminado.

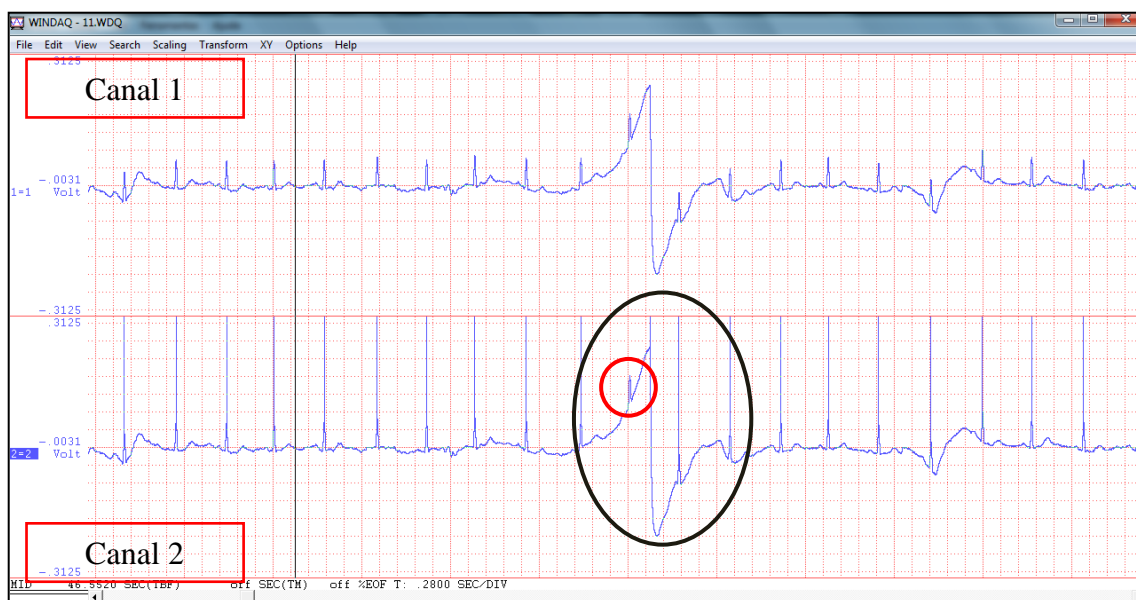


Figura 21. Representação de uma má detecção do pico R.

Na figura 22, verifica-se a correta detecção do pico R.

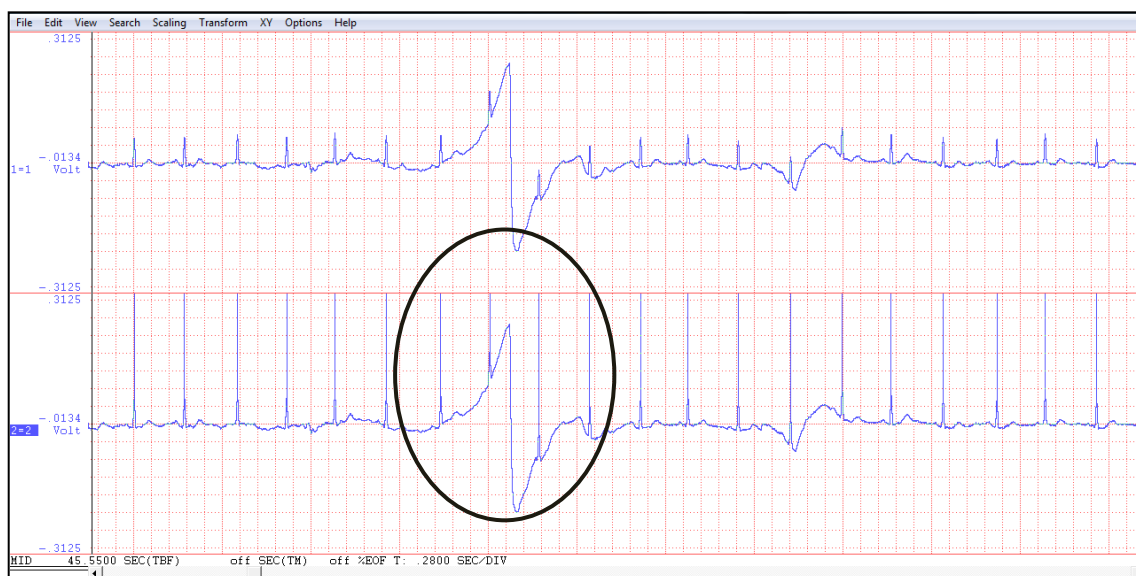


Figura 22. Representação correta dos picos R.

Após a detecção de todos os picos é extraído um ficheiro que contém o valor dos intervalos RR para cada sinal, usando a função *report*.

Report "nome_ficheiro".WDQ 2 PP LI

O 2 é o número do canal que contem os picos a ser reportados

O *PP* é a definição para fazer a leitura do intervalo de tempo entre picos ou seja o valor de cada intervalo *R*.

O *L* é a compatibilidade do ficheiro a ser guardado, neste caso pode ser lido como folha de cálculo.

O *I* significa reportar em segundos, cada ciclo.

É obtido então um ficheiro, para cada sinal em que vai conter o valor de cada intervalo *R*.

Estes ficheiros estão prontos a serem usados no MATLAB[®], para determinar os índices matemáticos.

Para realizar a análise foram considerados 150 períodos (picos *R*) pois nem todos os sinais apresentam uma duração de tempo longo. Como a maioria dos mesmos admite uma gama de 150 períodos foi considerado esse valor, que corresponde a cerca de 2 minutos de registo.

Os resultados obtidos em MATLAB[®] são colocados numa folha de cálculo Excel, sendo depois importados para o SPSS[®].

Capítulo 3. Métodos e Parâmetros de Análise

As ferramentas aplicadas ao estudo da análise da VFC podem ser separadas em dois grandes grupos: Métodos lineares e não-lineares ou podem ser organizadas como métodos de análise do domínio do tempo; análise no domínio da frequência e métodos de análise não-lineares. Em todos os casos, o objetivo para qualquer um destes métodos é a análise da variação dos intervalos RR e a transformação num único padrão quantitativo.

Estas duas abordagens (métodos lineares e não lineares) não são convergentes com a distinção entre a análise no domínio do tempo e no domínio das frequências. Os métodos de análise do domínio do tempo podem ser usados em processos periódicos, e qualquer método no domínio das frequências pode ser transformado no método de domínio de tempo, se os dados forem estacionários (Berntson et al., 1997).

Para realizar a análise dos sinais correspondentes aos períodos RR existe um grande número de métodos e evidentemente é impossível descrever-los todos no presente estudo. Deste modo, serão descritos alguns dos métodos mais aplicados para a análise da VFC e particularmente aqueles que são usados no estudo.

3. 1. Métodos de análise no domínio do tempo

As variações na frequência cardíaca podem ser avaliadas por vários métodos, sendo no domínio do tempo os mais simples de realizar. São determinados com estes métodos tanto a frequência cardíaca em qualquer instante de tempo ou os intervalos sucessivos entre os complexos normais (Task Force, 1996).

Associado a este método estão os parâmetros: média, RRm dado pela equação 1, o desvio padrão RRsd, equação 2 e a variância dos intervalos RR.

Dada a serie de tempo $\{X_1, X_2, X_3, \dots, X_n\}$ de comprimento N:

$$RRm = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N X_i \quad (1)$$

$$RRsd = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (X_i - \bar{X})^2} \quad (2)$$

A variância está relacionada com o RRsd. Estes dois índices são bastantes uteis devido à simplicidade de cálculo e de interpretação.

3. 1. 1. Jitter

O jitter é uma medida relacionada com o período do sinal. O jitter pode ser determinado em várias formas pelas fórmulas abaixo indicadas, sendo que N representa os períodos do sinal e T a duração em segundos para cada período.

Jitta

Jitter (local, absoluto): Representa a média absoluta entre dois períodos consecutivos.

$$jitta = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} |T_i - T_{i-1}| \quad (3)$$

Jitt

Jitter (local): Representa a média absoluta ente dois períodos consecutivos, divididos pela média do período.

$$jitt = \frac{jitta}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i} \times 100 \quad (4)$$

RAP

Representa a média para a perturbação, ou seja, a diferença média absoluta de um período e a média do período, com seus dois vizinhos, dividido pelo período médio.

$$RAP = \frac{\frac{1}{N} \sum_{l=1}^N \left| T_l - \left(\frac{1}{3} \sum_{n=l-1}^{l+1} T_n \right) \right|}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i} \times 100 \quad (5)$$

PPQ5

Representa a relação entre a perturbação em cinco períodos, ou seja, a diferença absoluta média entre um período e a média contendo seus quatro períodos vizinhos mais próximos, ou seja, dois anteriores e dois períodos subsequentes, dividido pelo período médio (Teixeira et al., 2013).

$$ppq5 = \frac{\frac{1}{N} \sum_{l=2}^{N-2} \left| T_l - \left(\frac{1}{5} \sum_{n=l-2}^{l+2} T_n \right) \right|}{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N T_i} \times 100 \quad (6)$$

3. 2. Métodos de análise domínio Espectral

O sistema nervoso simpático aumenta o ritmo cardíaco, o que resulta num menor intervalo entre os batimentos cardíacos então o sistema nervoso parassimpático desacelera o ritmo cardíaco, logo resulta no aumento entre os intervalos dos batimentos. Para diferenciar as ativações do simpático-parassimpático no espectrograma da VFC e como elas se alternam no domínio do tempo e no domínio da frequência, é utilizada a análise espectral do sinal da VFC (Duque, 2006).

Estes métodos são os mais usados nos problemas lineares porque diferentes mecanismos fisiológicos agem sob diferentes momentos. A análise espectral é um rápido procedimento (usa a First-Fourier-Transform – (FFT)). A maior informação é PSD que significa como a energia é distribuída no espaço da frequência.

Para o cálculo da FFT é necessário apresentar intervalos iguais. Mas os intervalos RR não são sempre os mesmos porque o intervalo RR é variável. Para evitar este problema algumas considerações são tomadas como utilizar a ordem de sucessão do intervalo RR como variável temporal, isto é se $\{X_1, X_2, X_3, \dots, X_N\}$ é a sequência do intervalo RR, a variável do tempo será $1, 2, 3, \dots, N$ em vez $t_i = \sum_{k=1}^i X_k$ ou, em alternativa, é feita uma interpolação por reamostragem sob um intervalo de tempo constante. Ambos os métodos apresentam algumas limitações relacionadas com a perda de informações ou mesmo a criação de informação. No entanto, o problema pode ser efetivamente resolvido usando o método periodograma Lomb-Scargle (LS). O método LS realiza uma regressão linear dos mínimos quadrados, de dados espaçados de forma desigual com uma série seno/co-seno de diferentes frequências.

Se for definido $\{X_1, X_2, X_3, \dots, X_N\}$ como a medida de amostragem X variável no tempo desigual ($\Delta t = t_{i+1} - t_i \neq \text{constante}$) com a media de \bar{X} e variância σ^2 seguida do periodograma normalizado LS (PSD) é:

$$PSD(w_i) = \frac{1}{2\sigma^2} \left\{ \frac{\left[\sum_j (X_j - \bar{X}) \cos w_i (t_j - \tau_i) \right]^2}{\sum \cos^2 w_i (t_j - \tau_i)} + \frac{\left[\sum_j (X_j - \bar{X}) \sin w_i (t_j - \tau_i) \right]^2}{\sum \sin^2 w_i (t_j - \tau_i)} \right\} \quad (7)$$

Onde j vai de 1 até N , e a constante τ_i é definida pela frequência angular (w) como:

$$\tau_i = \frac{1}{2w_i} \arctan \left[\frac{\sum_j \sin 2w_i t_i}{\sum_j \cos 2w_i t} \right] \quad (8)$$

A Equação 3 pode ser reduzida para a definição do periodograma convencional. Mesmo quando outras abordagens estão disponíveis para lidar com os dados da amostra desigual, o método LS é geralmente preferido, pois resolve o problema e, por outro lado, os códigos normalmente usados, bem como os *softwares* estão disponíveis livremente (Tejera E, 2010) (Clifford et al., 2006).

Para a análise VFC, são usadas quatro bandas de frequências como se vê na figura 23 (Task Force, 1996):

- ✓ Ultra baixa frequência (ULF): ≤ 0.003 Hz
- ✓ Muito baixa frequência (VLF): 0.003 - 0.04 Hz
- ✓ Baixa frequência (LF): 0.04 - 0.15 Hz
- ✓ Alta frequência (HF): 0.15 - 0.4Hz

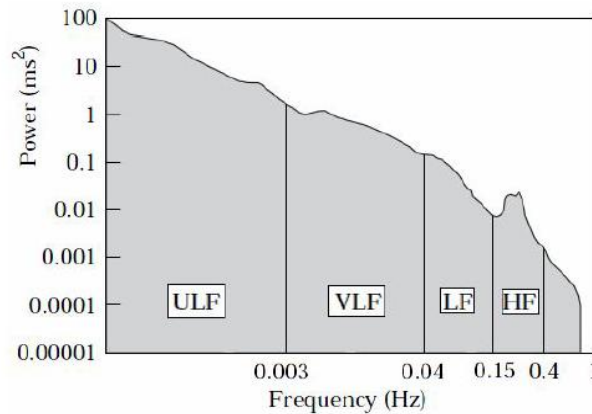


Figura 23. Exemplo do PSD estimado obtido numa gravação de 24h.

A quantificação de frequência é geralmente obtida pela soma da potência dessas bandas e/ou a formação de relações entre eles (por exemplo, a razão LF/HF). Na análise de registos curto a banda ULF não devem ser considerados e a banda VLF é, por conseguinte, $\leq 0,04$ Hz. A razão desta mudança é uma consequência direta do tamanho da amostra. Se o registro é realizado durante 5 min ou seja 300 segundos (o tamanho mínimo recomendado (Task Force, 1996)) a frequência mínima que pode ser resolvido é $1/300 = 0,003\text{Hz}$ que, como se pode notar, é a fronteira entre ULF e VLF e, portanto, o ULF não tem sentido (Clifford et al., 2006).

Por outro lado, um outro limite de frequência deve ser considerado (frequência de Nyquist). O intervalo de tempo médio de N pontos ao longo de um tempo T é $\Delta=T/N$, conseqüentemente, a média frequência de Nyquist restringe ($0 \leq f \leq 1/2\Delta$) é: $f_c=N/2T$. Normalmente, a frequência superior na análise da VFC é de cerca de 0,4 Hz e, portanto, $N/2T \geq 0,4$ sugerindo que, para uma gravação de 5 minutos do mínimo N deve ser em torno de uns 240 pontos e, portanto, o intervalo RR médio deve ser cerca de 1,25 segundos. Isto revela claramente que se em 5 minutos não existem intervalos RR com menos de 1,25 segundos, a contribuição para o HF é baixa. Por outro lado, como anteriormente discutido o método LS aplica um procedimento de regressão linear dos mínimos quadrados e por isso o número de pontos é importante. Isso significa que a estimativa e importância da estimativa de potência HF será dependente do número de pontos associados a esta região da frequência (Tejera E., 2010) (Clifford et al., 2006) (Task Force, 1996).

Os métodos espectrais têm duas considerações importantes e intrínsecas: o sinal é estacionário e se os sinais são independente em cada frequência. A condição de estacionariedade é extremamente importante, da mesma forma que o aumento do tempo de gravação. Os Procedimentos de Holter (24 h) gravações com a possibilidade de estudar frequências muito baixas, mas toda a análise espectral do sinal devem ser cuidadosamente analisados ou fragmentado em intervalos de tempo menores.

A suposição independente de frequência é muito polêmico, pois como pode-se presumir, os mecanismos envolvidos na regulação da VFC não tem que ser independente em todos os casos. Existem vários modelos que contornam este problema, mesmo assim, não estão fora do âmbito do presente estudo.

Outros aspectos importantes na análise espectral da VFC podem ser apresentados com as seguintes questões: por que separar a região de frequência em três ou quatro bandas? Quais são os significados fisiológicos destas regiões? As bandas apresentadas encontram-se nos principais mecanismos envolvidos na regulação da VFC estão localizados aproximadamente na faixa (limite) da frequência. No entanto, esta é apenas uma "convicção", porque, de fato, a evidência sugere que uma região pode estar associada a mais de um mecanismo ou até mesmo pior, um mecanismo poderia afetar várias regiões (Berntson et al., 1997) (Tejera E., 2010).

A componente de alta frequência (HF) corresponde à modulação respiratória e é um indicador do nervo vago sobre o coração. Enquanto a componente de baixa frequência (LF) que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático.

As duas outras componentes VLF e ULF são mais polêmicas e sem uma interpretação clara, parecem estar relacionadas ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e aos tons vasomotor periférico (Vanderlei et al., 2009).

Algumas condições fisiológicas podem reduzir as bandas LF ou HF, tendem a diminuir o espectro de potência total e, conseqüentemente, alguns autores sugerem a utilização normalizada das bandas LF e HF, o LFn e HFn em vez de valores absolutos (expresso como ms^2). Algumas evidências já mostraram que a atividade vagal (principalmente HF) é de fato o principal contribuinte do valor absoluto da LF com alguma contribuição da atividade simpática. Assim, o procedimento normal sugere que a LF deve ser normalizada por HF (LF/HF) ou potência total para representar a atividade simpática. Na verdade, a reprodutibilidade dos índices espectrais em unidades normalizadas é maior, bem como a convergência entre a medição em diferentes laboratórios. A razão central desta homogeneidade é o uso de unidades normalizadas, em que os valores tendem a seguir uma distribuição normal. No entanto, existe um grande problema com esta normalização associado com informação redundante: o procedimento normalizado é geralmente: $LFn = LF / (VLF + LF + HF)$ e $HFn = HF / (VLF + LF + HF)$ ou de uma forma geral: $LFn = LF / constante$, $HFn = HF / constante$. É importante notar que o cálculo é realizado após o cálculo de potência HF e LF e, conseqüentemente: $HFn + LFn = 1$. Isso significa que eles estão inversamente relacionados e se LF aumenta o HF vai diminuir a formulação matemática. Se considerarmos o HFn como parassimpático e LFn como atividade simpática, caso experimentalmente se encontre um incremento do controle parassimpático obtém-se uma redução do controle simpático e da relação LF/HF na mesma proporção, obviamente, isso não deve ser precisamente no verdadeiro sentido fisiológico. Em outras palavras, tanto HFn e LFn são variáveis redundantes informativas, bem como a relação de LFn/HFn (isso, evidentemente, é o mesmo que o LF/HF sem unidades normalizadas). Neste sentido, a conclusão geral é que as variáveis LFn, HFn e LF/HF dão o mesmo conteúdo de informação e, portanto, apenas uma deve ser necessária (Tejera E., 2010).

A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre as componentes, simpático e parassimpático, do SNA caracterizando o balanço simpato-vagal do coração.

Para obtenção dos índices espectrais, o tacograma de frequência sofre processamento matemático, gerando um gráfico que expressa a variação dos intervalos RR em função do tempo. Os tacograma contem um sinal aparentemente periódico que oscila no tempo e que é processado por algoritmos matemáticos, como a transformada rápida de Fourier (FFT) ou modelos autorregressivos (AR) (Tejera E., 2010) (Task Force, 1996) (Vanderlei et al., 2009).

3 . 3. Métodos Não lineares

Os métodos não-lineares são uma grande família de índices e procedimentos matemáticos focados em várias propriedades do sinal como: dimensão fractal, comportamento caótico, periodicidade ou regularidade, modificações entrópicas entre outras. A complexidade da série temporal (TS) gerada por um sistema fisiológico pode ser apresentada sob dois pressupostos: a presença ou ausência de estruturas auto-organizadas e a rugosidade ou imprevisibilidade do TS (Tejera E. et al., 2011).

Em qualquer caso, o objetivo é descrever padrões no sinal. Por outro lado nos índices não lineares é necessário definir a complexidade fisiológica, a correlação de curto e longo prazo e várias outras são frequentemente usadas (Tejera E., 2010)

A teoria do Caos descreve elementos manifestando comportamentos que são extremamente sensíveis a condições iniciais, que dificilmente se repetem, ma apesar de tudo são determinísticos (Vanderlei et al., 2009).

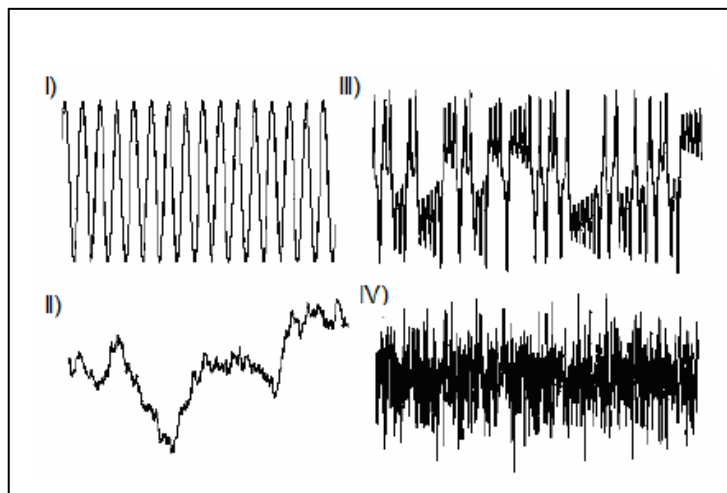


Figura 24. Quatro diferentes sinais, I) sinal periódico; II) ruído de Brown; III) sistema caótico; IV) sinal RR. Sendo que todos eles apresentam médias e desvios padrões similares retirado de (Tejera E. , 2010).

Como pode ser observado na Figura 24, vários sinais podem apresentar médias e desvios padrão semelhantes e ainda podem ter o mesmo espectro de potência (utilizando a mesma função de autocorrelação), embora, sejam muito diferentes. Nestes casos, o uso de métodos não-lineares é ser uma ferramenta útil pois aplicando métodos lineares comuns estes sinais podem ser indistinguíveis.

Se for considerado um sistema sob uma constante dinâmica de estímulos-resposta e tem que responder rapidamente ou lentamente em várias circunstâncias por diferentes mecanismos dependentes do tempo, então as perguntas sobre a estabilidade do sistema, capacidade de adaptação, de memória ou padrões dinâmicos, são muito lógicas. Todos esses aspetos poderiam descrever o sistema dinâmico, caracterizar as ideias básicas dos métodos não-lineares, no entanto: Como são suportadas as propriedades do caos e da fractalidade na VFC sob bases fisiológicas e metabólicas?

Esta pergunta não pode ser respondida como uma certeza; no entanto, as estruturas fractais estão presentes nas vias físicas e biológicas, como proteínas, como redes de interação, e na rede de His-Purkinje do coração. Em alternativa, a VFC pode apresentar vários padrões dinâmicos, a partir do comportamento periódico aleatório sob diferentes condições tanto externas como internas. Obviamente, a integração de todos estes processos e estruturas ainda não é possível, pois as investigações continuam para aumentar o nível de evidência e a compreensão (Tejera E. , 2010) (Berntson et al., 1997).

A complexidade fisiológica é caracterizada pela presença dos seguintes aspetos: I) a não linearidade, II) não estacionaridade, III) irreversibilidade tempo e IV) variabilidade

de multiescala. Estes aspetos facilitam a adaptação do sistema aos estímulos internos ou externos, assim como respondem às necessidades de diferentes escalas de tempo; sendo estes aspetos a bases do conceito fisiológico de complexidade.

Mesmo quando a maior parte dos estudos citados relativamente ao envelhecimento ou a doença, usando sinais fisiológicos revelam uma redução da complexidade fisiológico, outros apontam para a possibilidade do aumento da complexidade fisiológica dependendo da tarefa em curso assim como alterações posturais e outras condições.

Em geral, a complexidade do sistema pode ser modificado, pela transição da dinâmica mais aleatória ou periódica. Se for medido a complexidade sobre as bases da "imprevisibilidade" ou irregularidade da serie temporal, um ruído branco não relacionado (estaticamente independentes) pode ser indicador de um valor alto de complexidade em contraste com o comportamento dinâmico browniano ou caótico. Após os critérios de complexidade de irregularidades da análise de sinais fisiológicos pode corresponder à complexidade máxima como exemplo, para algumas condições patológicas cardiovasculares tais como fibrilação arterial ou arritmias onde ritmos erráticos aparecem em contraste com o ritmo normal e saudável que é regulado por vários mecanismos interligados. A discussão anterior significa que um incremento de irregularidade ou imprevisibilidade não implica um incremento na complexidade fisiológica. Esta tem sido a principal base para criticar a hipótese de complexidade.

Os métodos não-lineares são alvo de críticas com base em duas premissas principais: utilidade e facilidade de interpretação. A primeira está relacionada com os índices espectrais: Os índices não lineares são melhores que os lineares? Ou em outras palavras: Será que os índices não-lineares, realmente, dão novas informações no que diz respeito aos índices lineares (Tejera E. et al., 2007)?

Os índices não-lineares têm algumas limitações importantes: duração do sinal, estacionaridade, a influência de ruído e artefactos no sinal. Como pode-se observar, são, em geral, os mesmos fatores que afetam os métodos lineares no entanto, alguns métodos não-lineares evitam o problema da estacionaridade (ou seja, a análise de flutuações limpas de tendências, outro problema será que, com aumento da serie temporal haverá uma maior probabilidade de não estacionaridade) e até mesmo fornecem algumas informações sobre as modificações escala-padrão. Estes tipos de métodos de escala proporcionam melhores resultados na classificação de pacientes com insuficiência cardíaca car-

diovascular e, em geral, são as melhores abordagens com sucesso dentro das ferramentas não-lineares, em vez daqueles que só fornecem uma única quantificação global (Berntson et al., 1997) (Tejera E. , 2010).

As flutuações de curto e longo prazo na frequência cardíaca são relacionadas com o controle da divisão autónoma do sistema nervoso da atividade cardíaca e da vasomotricidade (Godoy et al., 2005).

Outro problema importante na análise da VFC diz respeito a reprodutibilidade dos índices calculados. Recentemente, vários autores descreveram que os índices no domínio do tempo e de complexidade apresentam uma melhor reprodutibilidade em comparação com índices espectrais em séries de tempo extremamente curto. No entanto, os índices espectrais e de complexidade são mais sensíveis à falta de batimentos cardíacos ou de valores atípicos (por arritmia) do que outros métodos no domínio do tempo (como RR médio e RR desvio padrão). Em alguns casos, os resultados sugerem que os índices de complexidade são melhores que os índices de análise espectral (Tejera E. , 2010).

Embora os conceitos relacionados à teoria do caos, à fratalidade 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 doença (Godoy et al., 2005).

3. 3. 1. Complexidade Lempel-Ziv (LZ)

A complexidade Lempel-Ziv (LZ) (Lempel & Ziv, 1976) (Hu et al., 2006) é uma ferramenta útil para medir a complexidade pela quantificação do acaso em uma sequência. Neste sentido e semelhante a outras abordagens, a série temporal (o sinal RR) sofre um certo tipo de codificação sendo que o principal cálculo do LZ é a determinação de diferentes padrões contidos na sequência finita.

Neste tipo de procedimento deve ser considerado duas partes importantes, primeiro como transformar sinal RR em “símbolos” e qual a melhor definição do índice matemático. O sinal RR é transformado por algum procedimento de discretização; neste caso, é geralmente considerado o incremento ou decremento com relação ao valor médio (LZ_M) ou no que diz respeito ao intervalo RR precedente formando um código binário (isto é, 1 ou 0 para incremento ou decremento, respetivamente). Outra codificação alternativa pode ser feita através da utilização de mais de dois códigos; no entanto, o número

de códigos (tamanho alfabeto) é um aspeto importante, que deve ser considerado em qualquer processo de diferenciação.

No procedimento de complexidade LZ após a codificação, o objetivo é contar o número de *substring* diferente na sequência (LZ_R). Se $S(N)$ representa a sequência original (obtido por transformação do sinal RR) com tamanho alfabeto n e $C(n)$ é o número de subsequência diferente em $S(N)$, em seguida:

$$LZ(n) = \frac{c(N)}{b(N)} \quad (9)$$

Sempre que $b(N) = \frac{N}{\log_n(N)}$ é um termo que descreve a normalização comporta-

mento assintótico de LZ (N) para uma sequência aleatória. Portanto, a faixa de LZ varia entre 0 e 1, indicando o padrão completo determinista (ex: função seno) e sequência não correlacionadas (ex: ruído branco), respetivamente. Como já discutido anteriormente a duração do sinal é um parâmetro importante a ser considerado em todos os métodos e no LZ não é uma exceção, no entanto, ao lado de uma ampla aplicação na análise da VFC, vários estudos descreveram o LZ tão proveitoso em séries com um número reduzido de dados assim como devido à boa estabilidade e à reprodutibilidade (Tejera E. , 2010).

3. 3. 2. *Approximated entropy (ApEn)*

O ApEn (Pincus, 1991) tem sido utilizado em diversas análises de séries temporais e, em geral, é uma medida de irregularidade ou imprevisibilidade de flutuações nas séries temporais. Intuitivamente pode-se argumentar que a presença de padrões repetitivos de flutuação em uma série temporal torna-se mais previsível do que uma série de tempo em que tais padrões estão ausentes.

Uma série temporal contendo muitos padrões repetitivos ou um elevado grau de regularidade tem um ApEn relativamente pequeno; um (ou seja, mais complexo) processo menos previsível, maior irregularidade apresenta um ApEn mais elevado (Richman & Moorman, 2000) (NIBIB, Sciences, & health).

Dada a serie temporal $\{X_1, X_2, X_3, \dots, X_N\}$ de comprimento N , define-se o vetor $Y_m(i) = \{X_i, X_{i+1}, X_{i+2}, \dots, X_{i+m-1}\}$. Se for definido $n_i^m(r)$ como o número de vetores de

$Y_m(j)$ que estão perto de $Y_m(i)$ ($d [Y_m(i), Y_m(j)] \leq r$, $i \neq j$, em que d é a distância Euclidiana e r a distância de corte), então:

$$ApEn(m, r, N) = \frac{1}{N - m} \ln \frac{n_i^m}{n_i^{m+1}} \quad (10)$$

O n^m está relacionado com a entropia de Renyi. Para o estudo em questão a condição é $ApEn(2, 0.2, N)$, na análise da VFC é comum utilizar $m=2$ pois como o número de pontos > 800 , fornece um resultado mais confiável, no entanto, cada sistema teoricamente poderia apresentar um valor ótimo de m (que está relacionada com o tempo de atraso e a incorporação de dimensão) e r (Kamath et al., 2013).

O ApEn deve aumentar à medida que r diminui (Richman & Moorman, 2000).

A abordagem para definir o caminho de transição é feita pela combinação de vários métodos não-lineares baseados na complexidade (entrópica ou não) e estrutura fractal (correlação ou de curto e longo prazo) (Tejera E. , 2010).

3. 3. 3. Detrended fluctuation analysis (DFA)

O DFA (Shono, 2000) é um método que fornece informações sobre as correlações de curto e longo prazo, e pode ser aplicado em séries não estacionárias para detectar algumas semelhanças aparentes. A primeira parte do cálculo consiste na integração do sinal como se segue:

$$Y_j = \sum_{i=1}^j (X_i - \bar{X}) \quad (11)$$

O sinal integrado é dividido em caixas de comprimento igual a n . Em cada caixa, uma função linear ou polinomial é ajustado aos dados. Esta curva é equipada, na verdade, a tendência do sinal dentro desta caixa com valores \hat{y}_n . O procedimento *detrend* é:

$$F(n) = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{k=1}^N (Y(k) - \hat{y}_n(k))^2} \quad (12)$$

Onde N é o número de pontos. Como podemos observar, o procedimento *detrend* é a diferença entre o real e o valor previsto (tendência) do sinal. A raiz quadrada da flutuação média ($F(n)$) irá aumentar com o incremento do comprimento da caixa, n . No entanto, se as propriedades de escala estão presentes, então $F(n) \sim n^\alpha$ com expoente de escala α .

Este α tem uma relação mais estreita com o expoente de Hurst. Os valores de $\alpha=0,5$ representam um ruído branco, $\alpha =1$ representam ruído $1/f$ e $\alpha = 1,5$ indicam um ruído Browniano. No entanto, no intervalo RR da série temporal, expoente α não poderia ser constante em todo o intervalo e, por essa razão α é normalmente dividido em intervalos de coeficiente α_1 e α_2 representando a curto prazo (4-13 batimentos) e longo prazo (> 13 batimentos), respectivamente.

Evidentemente que a separação é bem conhecida por uma estrutura multi fractal é definida por um conjunto de expoentes de escala. O método DFA foi generalizado para sistemas multi fractais (MDFA), com novas aplicações na análise da VFC provando que em algumas condições patológicas, a estrutura multi fractal é modificado através da redução das variações expoente de escala (Clifford et al., 2006) (Tejera E. , 2010).

3. 3. 4. Exponente de Hurst (H)

O expoente de Hurst, H (Hurst, 1951) avalia a perda da ordem natural dos intervalos entre os batimentos como resultado de ruptura da relação quantitativa natural, entre os espaços de toda série temporal. Os valores do H próximos a 1 indicam estado de desordem, ao passo que valores próximos a 0 indicam estado de ordem, harmonia ou estabilidade (Correa et al., 2010).

3. 3. 5. Multiscale Transition Asymmetry (MSTA)

Na última década, novos e inovadores procedimentos foram desenvolvidos para análise de TS tendo por base a tradução TS-networks. Sendo que as propriedades da TS são melhor analisadas com metodologias como a MSTA (Costa et al., 2005).

O objetivo com a conversão de TS na rede é trazer a possibilidade de aplicar as ferramentas e conhecimentos matemáticos dos gráficos e redes para compreender a estrutura de correlação e as propriedades dinâmicas do TS. O principal problema nesta tradução de TS-networks é, especificamente, a metodologia inerente ao processo de transformação. As abordagens comuns para redes consideram como pontos de partida: a matriz de autocorrelação dos TS, a magnitude relativa entre os pontos TS, a distância entre os pontos do espaço de fase e a semelhança entre os segmentos não-sobrepostos de comprimento específico no TS ou a sequência de números em geral. Todos estes métodos têm sido capazes de mostrar diferentes propriedades TS como a periodicidade, a fractalidade ou comportamento dinâmico caótico.

Neste caso é usado um processo de discretização. É considerada a gravação do TS num tempo regular como uma sequência numérica $Y=\{y_1,y_2,\dots,y_N\}$ com um conhecido valor mínimo y_{\min} , e um y_{\max} .

A sequência é então dividida em m , mas em que não exista uma superposição do tamanho dos intervalos: $\Delta Y=(y_{\max}-y_{\min})/m$.

Cada valor de Y é estimado por: se $Y_i \in [y_{\min} + (k-1)\Delta Y, y_{\min} + k\Delta Y]$ com $k=1,2,\dots, n$, em seguida, $Y_i \Rightarrow S_k^i = \text{mean}([y_{\min} + (k-1)\Delta Y, y_{\min} + k\Delta Y])$. O TS original de comprimento N é transformado numa sequência S de comprimento N , mas apenas com os valores possíveis de m , exemplo na figura 25. Por outras palavras, qualquer valor de Y_i dentro do intervalo $Y_i \pm \Delta Y$ será considerado iguais e sendo substituídas pela média de intervalo.

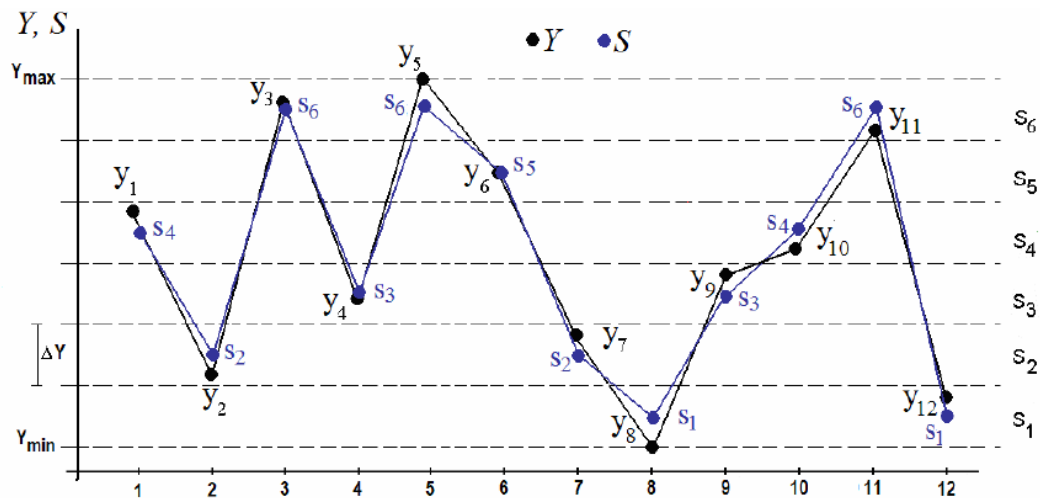


Figura 25 Na esquerda está a representação esquemática do processo de discretização retirado de (Tejera E. &.- V., 2011).

Vendo a figura, a sequência original $Y= \{y_1,y_2,y_3\dots y_{12}\}$ é dividida em $m=6$ (intervalos regulares de tamanho ΔY). Cada elemento de Y é colocado pelo valor da média e, por conseguinte, Y é transformada numa nova sequência S com igual duração, mas apenas com seis valores possíveis: $S = \{S_1^1, S_2^2, S_3^3, S_4^4, S_5^5, S_6^6, \dots, S_1^{12}\}$ com $\{S_K^i \mid K=1\dots 6; i=1\dots 12\}$.

O processo de discretização cria um espaço limitado de valores (m) e cada um deles será considerado nos nós da rede $n= \{n_1, n_2, \dots, n_m\}$. Dois destes nós são conectados

$(n_a \rightarrow n_b)$ para a escala τ se em S , os elementos de S_a^i e S_b^j são separados por $j = i + \tau$, pelo menos no tempo da sequência S , ver figura 26.

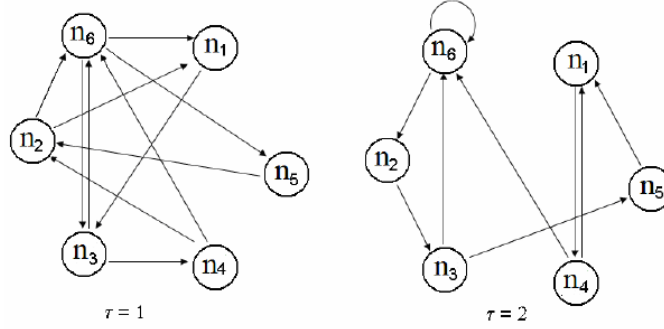


Figura 26. Representação de rede da figura 16, com duas escalas diferentes $\tau = 1, 2$. Cada valor possíveis de m em S está associada a um nó de rede $\{n_1, n_2, \dots, n_m\}$ e dois destes nós estão ligados se estiverem separados por um elemento $\tau - 1$ em S em pelo menos uma vez. Ex: os nós $(n_2 \rightarrow n_3)$ são conectados por $\tau = 2$ porque $S_2^i, S_3^{i+\tau}$ aparece ao menos uma vez $S_2^2 - S_3^4$ e $S_2^7 - S_3^9$, em S retirado de (Tejera E. et al., 2011).

Com a metodologia obtida das redes atuais (G) apresentam as seguintes propriedades:

A G é controlada e poderia ser simétrica ou não; A existência de “laços” é permitida; e a topologia da rede pode mudar com a variação da escala ($G(\tau)$).

Alguns pares de elementos podem ser encontrados na sequência de uma distância $\tau - 1$ mais do que uma vez e, portanto, definindo a matriz de frequência de transição $T_{a \rightarrow b}(\tau)$ com o número de pares: $(S_a^i, S_b^{i+\tau})$ em S . A transição de assimetria multi-escalar (MSTA(τ)) é definida como:

$$\Gamma_{a,b}(\tau) = \begin{cases} 1 \rightarrow |T_{a \rightarrow b}(\tau) - T_{b \rightarrow a}(\tau)| > 0 \\ 0 \rightarrow \text{otherwise} \end{cases} \quad (13)$$

Onde:

$$MSTA(\tau) = \frac{2}{m(m-1)} \sum_a^{m-1} \sum_{b>a}^m \Gamma_{a,b}(\tau) \quad (14)$$

Sendo que $\frac{2}{m(m-1)}$ é um termo de normalização e m o número de nós da rede. No

caso de $MSTA = 0$ a matriz é simétrica e caso $MSTA = 1$ é assimétrica. Para séries temporais não correlacionadas a probabilidade de transição deve ser independente de

tipos de nós e da escala τ , portanto, MSTA (τ) deve ser constante e mínimo (Tejera E., 2010). Para o estudo, foi considerado um $m=5$.

Capítulo 4. Análise de Dados

A análise estatística foi realizada por meio de modelos lineares mistos rebalanceados com o pacote do SPSS (SPSS, 1998). A análise estatística foi realizada pelo modelo GLM (General Linear Model) multivariado que fornece a análise de regressão e análise de variância para uma variável dependente de um ou mais fatores e/ou co-variáveis.

O número de filhos foi categorizado de acordo com primigrávida (não tem filhos) ou plurigrávida (mais de um filho) sendo o fator fixo.

Neste sentido, a idade materna, o IMC e os índices matemáticos (domínio do tempo, espetrais e de complexidade) são utilizados como co-variáveis. As variáveis dependentes são os marcadores ecográficos fetais os dados do rastreio bioquímico.

Para seguir uma distribuição normalidade os índices foram colocados na escala logarítmica (ln).

A correlação mais apropriada para o estudo é *Spearman* para testar a associação entre as variáveis.

No caso prático da análise em SPSS, os valores de significância (p-value) relevantes são os que encontram-se abaixo de 0.05 e são marcados com um *.

A Tabela 4 apresenta a relação dos índices entre si, ou seja, relação entre os índices espetrais, índices do domínio do tempo e os índices não lineares.

Da análise da tabela 4 verifica-se uma forte relação entre os índices matemáticos. Aquele índice que menos se relaciona é a relação LF e HF, para os índices espetrais e do domínio do tempo.

Nos índices de complexidade o alfa-2 é aquele que menos se relaciona. Esta elevada intercorrelação sugere que de facto há muitos índices que registam a mesma (ou muito semelhante) informação. A partilha de informação entre os índices é muito frequente (Tejera E. , 2010) e reflete ainda a necessidade de um sentido físico além do matemático para a interpretação dos dados.

Tabela 4. Correlação entre os índices espectrais e do domínio do tempo com os índices não-lineares

		α	α_1	α_2	ApEn	H	MSTA1	MSTA2	MSTA3	MSTA4	MSTA5	LZ_M	LZ_R
RRstd	Coef. Cor.	-.281**	-.243*	-.069	-.083	.173	-.795**	-.801**	-.813**	-.816**	-.817**	-.052	-.044
	P-value	.005	.015	.496	.416	.086	.000	.000	.000	.000	.000	.611	.665
RRm	Coef. Cor.	-.248*	-.201*	-.011	-.165	-.108	-.473**	-.502**	-.527**	-.524**	-.530**	.287**	-.350**
	P-value	.013	.046	.915	.103	.287	.000	.000	.000	.000	.000	.004	.000
Var	Coef. Cor.	-.282**	-.243*	-.069	-.083	.173	-.795**	-.801**	-.813**	-.816**	-.816**	-.051	-.044
	P-value	.005	.015	.498	.414	.086	.000	.000	.000	.000	.000	.614	.664
jitta	Coef. Cor.	-.603**	-.513**	-.122	-.189	-.165	-.609**	-.641**	-.667**	-.677**	-.676**	.332**	-.282**
	P-value	.000	.000	.230	.060	.103	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.005
jitt	Coef. Cor.	-.638**	-.547**	-.131	-.180	-.171	-.575**	-.607**	-.628**	-.640**	-.638**	.326**	-.225*
	P-value	.000	.000	.196	.075	.090	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.025
RAP	Coef. Cor.	-.648**	-.550**	-.122	-.190	-.167	-.522**	-.555**	-.576**	-.586**	-.582**	.343**	-.223*
	P-value	.000	.000	.229	.059	.099	.000	.000	.000	.000	.000	.001	.027
PPQ5	Coef. Cor.	-.639**	-.558**	-.119	-.167	-.178	-.550**	-.587**	-.608**	-.620**	-.619**	.368**	-.255*
	P-value	.000	.000	.241	.098	.078	.000	.000	.000	.000	.000	.000	.011
LF	Coef. Cor.	.429**	.532**	-.125	.185	-.273**	.289**	.313**	.329**	.331**	.310**	.037	.165
	P-value	.000	.000	.219	.067	.000	.004	.002	.001	.001	.002	.719	.102
HF	Coef. Cor.	-.638**	-.602**	-.183	-.118	-.604**	.264**	.228*	.232*	.214*	.213*	.528**	-.157
	P-value	.000	.000	.069	.243	.000	.008	.023	.021	.033	.034	.000	.120
LFHF	Coef. Cor.	.710**	.775**	.037	.209*	.244*	-.012	.029	.039	.052	.042	-.343**	.193
	P-value	.000	.000	.714	.038	.015	.908	.776	.698	.606	.683	.001	.056

Nota: A notação ** e * representa o p-value <0.005 e <0.05 respetivamente.

A figura 27 realça que o incremento do LF/HF está associado com uma diminuição da complexidade (pois quando $A(\alpha)$ aumenta a complexidade diminui) ($r^2=0.550$) o que se verifica ainda com o coeficiente de correlação relativo a α_1 , α_2 (Tabela 4) e que está em linha com resultados anteriores (Tejera E. , 2010). Este padrão é de facto uma constante ao longo da gravidez.

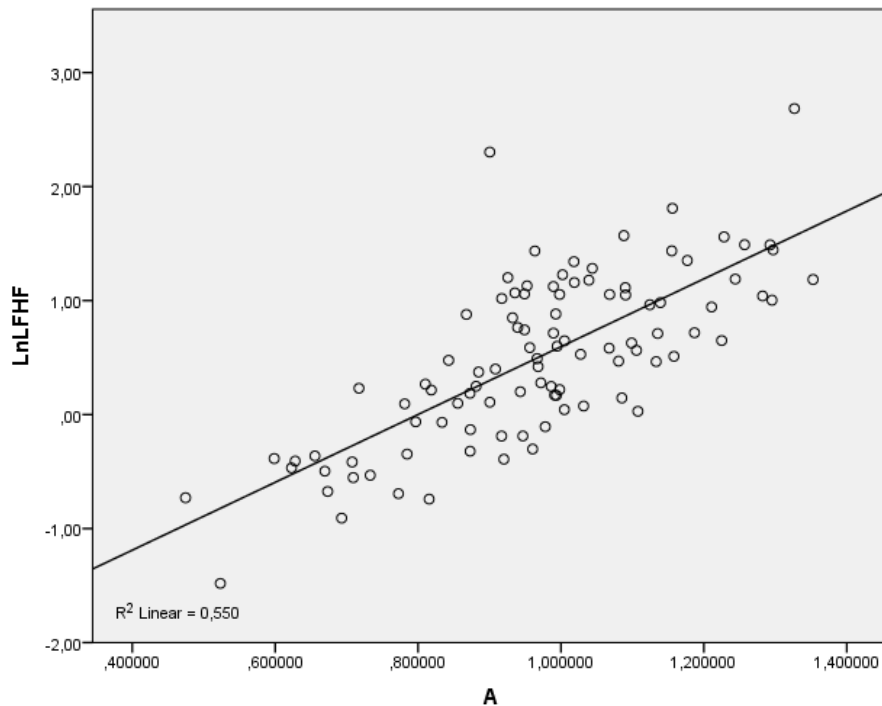


Figura 27. Exemplo da correlação entre o índice de complexidade α (A) e o índice espectral LF/HF (LnLFHF).

Na tabela 5 está presente a análise dos índices espectrais e temporais quando relacionados com os fatores, idade, número de filhos (NF) e IMC.

Ao observar a tabela 5, verifica-se que a idade relaciona-se com vários índices do domínio do tempo, sendo significativo apenas com a média (RRm), o desvio padrão (RRstd), a variância (Var) e o jitta.

Tabela 5. Análise dos índices espectrais e temporais, relacionado com vários fatores.

		LnLF	LnHF	LnLFHF	RRm	Var	RRstd	jitta	jitt	RAP	PPQ5
idade	Coef. Cor	.048	.003	.029	-.209*	-.205*	-.205*	-.220*	-.197	-.196	-.195
	P-value	.634	.973	.773	.038	.042	.042	.029	.051	.052	.053
Num filho	Coef. Cor	.035	-.106	.099	-.130	.180	.180	.049	.077	.063	.073
	P-value	.741	.321	.358	.224	.091	.091	.650	.474	.557	.497
IMC	Coef. Cor	-.118	-.033	-.081	-.175	-.081	-.081	-.128	-.092	-.084	-.095
	P-value	.276	.759	.457	.105	.457	.457	.239	.397	.442	.379

A tabela 6 é a análise dos índices não-lineares quando relacionados com os fatores, idade, paridade (NF) e IMC.

Através da análise da Tabela 6, verifica-se que não existe uma correlação significativa entre os índices de complexidade com os fatores, idade, NF e IMC.

Tabela 6. Análise dos índices de complexidade com os vários fatores.

		ApEn	LnH	α	$\alpha 1$	$\alpha 2$	MSTA1	MSTA2	MSTA3	MSTA4	MSTA5	LZ_M	LZ_R
idade	Coef. Cor	.136	.043	.092	.002	-.025	.159	.154	.151	.174	.159	-.053	-.051
	P-value	.179	.674	.363	.986	.809	.115	.129	.136	.084	.116	.605	.618
NF	Coef. Cor	.181	.142	.092	.144	.040	-.177	-.143	-.163	-.162	-.151	-.169	.081
	P-value	.089	.185	.393	.179	.707	.096	.182	.127	.129	.157	.114	.453
IMC	Coef. Cor	.131	.148	-.037	-.160	.178	.068	.052	.057	.067	.071	-.138	.182
	P-value	.225	.170	.734	.139	.100	.528	.632	.599	.539	.515	.202	.092

Esta evidência de não haver correlações estatisticamente significativas dos índices da VFC com o IMC e o número de filhos, demonstrado nas Tabelas 5 e 6 pode ser resultado do ainda reduzido do número de indivíduos (grávidas) ou ainda ao tamanho reduzido das series temporais.

A Tabela 7 evidência a correlação ajustada à idade, NF e ao IMC dos índices do domínio do tempo e índices espectrais com os dados bioquímicos e os dados ecográficos.

Pela análise da tabela 7, verifica-se uma grande significância estatística entre a FCF e os vários índices do domínio do tempo maternos.

Assim como a TN e a relação PAPA β HCG mostram uma conexão com a alta frequência (HF).

Tabela 7. Relação entre os parâmetros bioquímicos-ecográficos e os índices espectrais e domínio do tempo

	LF	HF	LFHF	RRm	Var	STD	jitta	jitt	RAP	PPQ5
LnTN	-.002 (.001)	.503 (.208)*	-.323 (.288)	-.004 (.036)	.000 (.001)	-.039 (.188)	.133 (.225)	.144 (.191)	.121 (.214)	-.039 (.135)
FCF	-.009 (.01)	.006 (.009)	.015 (.014)	.002 (.001)	.000 (.000)*	-.024 (.009)*	-.026 (.01)*	-.023 (.009)*	-.022 (.01)*	-.022 (.01)*
LnCCC	-.002 (.001)	.905 (.533)	-.800 (.713)	-.083 (.089)	.002 (.002)	-.235 (.468)	-.076 (.557)	.060 (.474)	-.017 (.531)	-.084 (.505)
LnDutos	-.002 (.001)	.223 (.467)	.077 (.650)	.129 (.076)	.000 (.002)	.126 (.418)	.288 (.495)	.101 (.422)	-.085 (.473)	.094 (.452)
PAPA	.037 (.076)	.112 (.091)	-.075 (.123)	.006 (.015)	.000 (.000)	.008 (.079)	-.001 (.094)	-.008 (.080)	-.045 (.090)	-.03 (.086)
βHCG	-.002 (.001)	-.214 (.120)	.131 (.163)	-.008 (.020)	.001 (.000)	.102 (.103)	.094 (.124)	.085 (.106)	.086 (.119)	.068 (.113)
PAPAβHCG	.066 (.067)	.184 (.079)*	-.118 (.109)	.001 (.013)	0.00 (.000)	-.04 (.07)	-.043 (.083)	-.044 (.071)	-.074 (.079)	-.054 (.076)

Nota: A notação * representa o p-value <0.05 (realçado pelo preenchimento a verde). Estes valores já correspondem com a correlação ajustada pelo IMC, número de filhos e idade. Os valores são apresentados como: coeficiente (erro padrão).

Pela figura 28 e tabela 7, a TN evidência uma correlação com a alta frequência. Sendo que quanto maior o valor da TN prevalece o sistema nervoso parassimpático (HF) (coeficiente positivo).

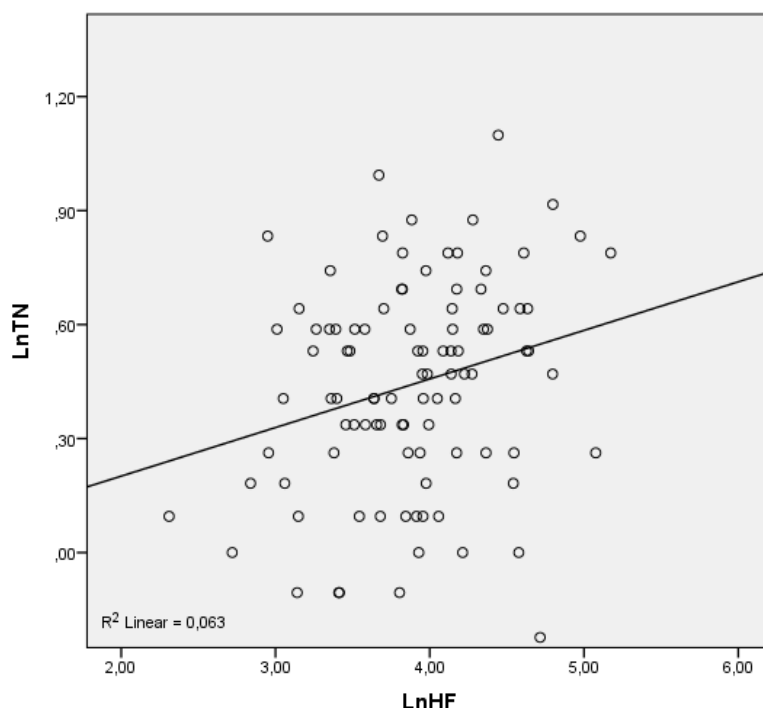


Figura 28. Relação logarítmica da TN com a alta frequência (HF).

A Tabela 8 evidência a relação ajustada à idade, NF e ao IMC dos índices de complexidade com os dados bioquímicos e os dados ecográficos.

Pela análise da tabela 8, verifica-se que existe uma relação com grande significância estatística entre a FCF e a MSTA. Assim como a TN se relaciona com o alfa, o complexo LZ e o expoente de Hurst (H). A relação PAPPABHCG mostra uma correlação com o expoente de Hurst e o MSTA2.

Tabela 8. Relação entre os parâmetros bioquímicos-ecográficos e os índices de complexidade.

	ApEn	H	α	$\alpha 1$	$\alpha 2$	MSTA1	MSTA2	MSTA3	MSTA4	MSTA5	LZ_M	LZ_R
LnTN	.005 (.028)	-.174 (.052)*	-.159 (.071)*	-.033 (.145)	-.159 (.071)	.078 (.170)	.084 (.185)	.058 (.195)	.067 (.189)	.056 (.195)	-.151 (.076)*	-.019 (.036)
FCF	-.002 (.001)	-.001 (.003)	.002 (.004)	-.003 (.004)	-.01 (.007)	-.002 (.001)*	.022 (.008)*	.022 (.009)*	.023 (.009)*	.024 (.009)*	-.001 (.004)	.000 (.002)
CCC	-.074 (.069)	-.270 (.137)	-.210 (.179)	-.312 (.222)	.161 (.371)	.646 (.416)	.744 (.451)	.676 (.479)	.702 (.463)	.693 (.479)	.099 (.200)	-.012 (.090)
IPDutos	-.020 (.061)	-.069 (.127)	-.073 (.160)	-.120 (.204)	-.434 (.310)	-.458 (.377)	-.646 (.407)	-.771 (.429)	-.673 (.4171)	-.715 (.431)	.122 (.163)	-.030 (.081)
PAPA	-.013 (.012)	-.039 (.024)	.004 (.031)	-.014 (.039)	.033 (.063)	.087 (.070)	.107 (.076)	.101 (.125)	.103 (.078)	.103 (.080)	-.009 (.034)	.007 (.015)
βHCG	-.012 (.015)	.049 (.031)	.023 (.041)	-.02 (.060)	-.034 (.097)	-.070 (.093)	-.109 (.101)	-.108 (.107)	-.101 (.103)	-.105 (.107)	-.033 (.045)	.000 (.020)
PAPA βHCG	-.005 (.07)	-.053 (.020)*	-.007 (.027)	-.035 (.034)	-.029 (.055)	.100 (.061)	.133 (.066)*	.127 (.071)	-.078 (.120)	.128 (.070)	.008 (.030)	.006 (.014)

Nota: A notação * representa o p-value <0.05 (realçado pelo preenchimento a verde). Estes valores já correspondem à correlação ajustada pelo IMC, número de filhos e idade. Os valores são apresentados como: coeficiente (erro padrão).

Um dos resultados mais relevantes neste trabalho é a correlação significativa (Tabela 8) entre os índices de VFC e os dados bioquímicos e ecográficos. Até onde se sabe, não existe nenhum estudo anterior relacionando estes parâmetros.

Pela figura 29 e tabela 8, está representada a relação da TN com o expoente de Hurst em que se visualiza, que quanto maior o valor da TN a complexidade será menor (coeficiente negativo).

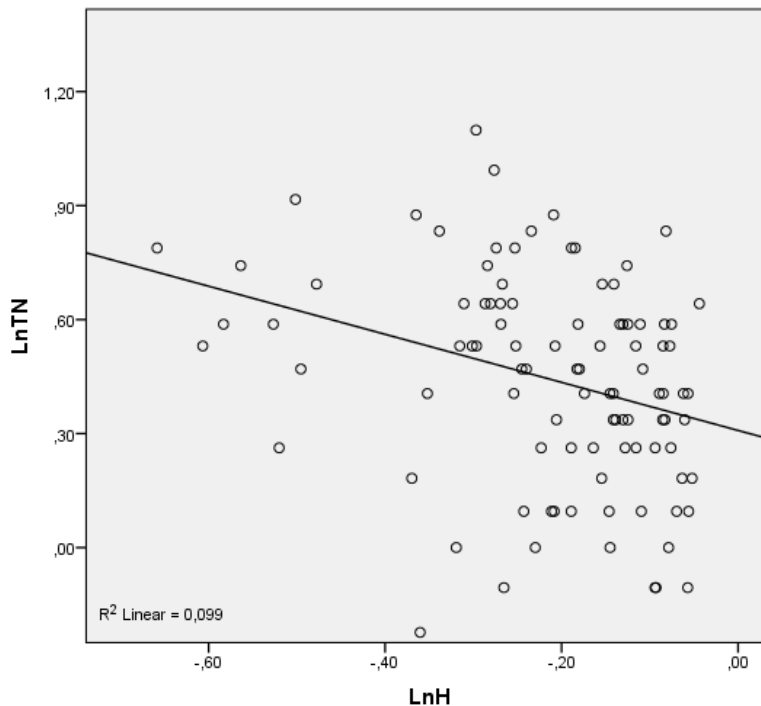


Figura 29. Correlação da TN com a expoente de Hurst (H).

De igual forma verifica-se que existe uma relação com uma grande significância estatística entre a FCF e a MSTA, demonstrada na Tabela 8. Também pode-se observar que a TN relaciona-se com o α , o complexo LZ e o expoente de Hurst. A relação PAPP-PA β HCG mostra uma conexão com o expoente de Hurst e o MSTA o que corresponde com aquilo que se tem discutido para a TN. Isto é, sendo que o 0 da figura 30 representa os valores de PAPP abaixo de 0.5 MoM (Kirkegaard et al., 2011) e conhecendo que valores do PAPP abaixo deste valor apresentam uma maior probabilidade de patologia fetal fica claro que como antes, uma complexidade maior (baixo α) tem associado um prognóstico mais desfavorável para o feto (Figura.30). Apesar de não haver correlação significativa tanto pela tabela 8 como pela figura 30, as caixas em espaços diferentes de α tem o mesmo espaço da escala de α , esta correlação pode ser verificada se existir mais dados para análise.

Pela observação da figura 30, a maioria dos valores do PAPP abaixo de 0.5 MoM apresentam uma complexidade mais alta (menor valor de α), quando comparados com os valores de PAPP acima de 0.5 MoM. Para verificar se esta relação é de facto evidente, era necessário fazer um estudo longitudinal, acompanhando toda a evolução da gravidez até ao parto.

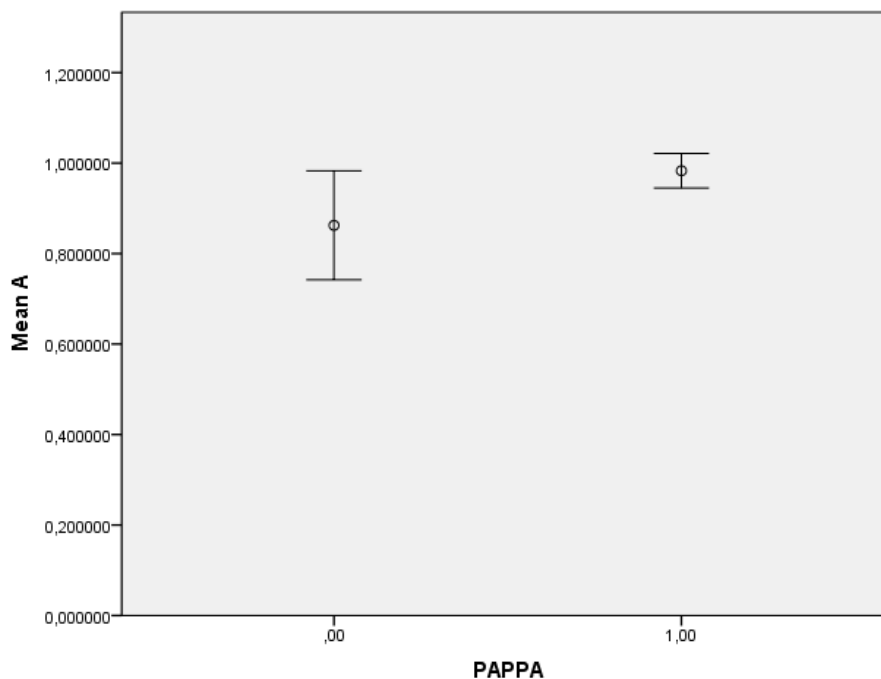


Figura 30. Relação do PAPP com o alfa.

Esta relação é consistente com aquela que mostramos na figura 29, 30 e na Tabela 8. Durante a gravidez normal, a HF e a complexidade diminuem de forma natural como consequência da adaptação do organismo materno (Tejera E. et al.,2010b). De igual forma a transição não grávida para grávida traz uma diminuição da HF e da complexidade, pelo que podemos supor que se no primeiro trimestre não acontece uma diminuição grande destes índices, o risco de aborto e maior assim como uma deficiente adaptação materna. Isto justificaria que valores da TN mais elevados (associados com um pior prognóstico) quando a HF e o H são maiores.

Analisando a figura 31, relativamente à TN o 0 representa valores desta abaixo de 2 cm, e 1 representa valores acima de 2 cm, limitou-se a TN em 2 cm devido à existência de poucas amostras com valor acima de 3 cm (considerado o limite normal).

A TN tendo um valor mais elevado, verifica-se que existe uma menor complexidade.

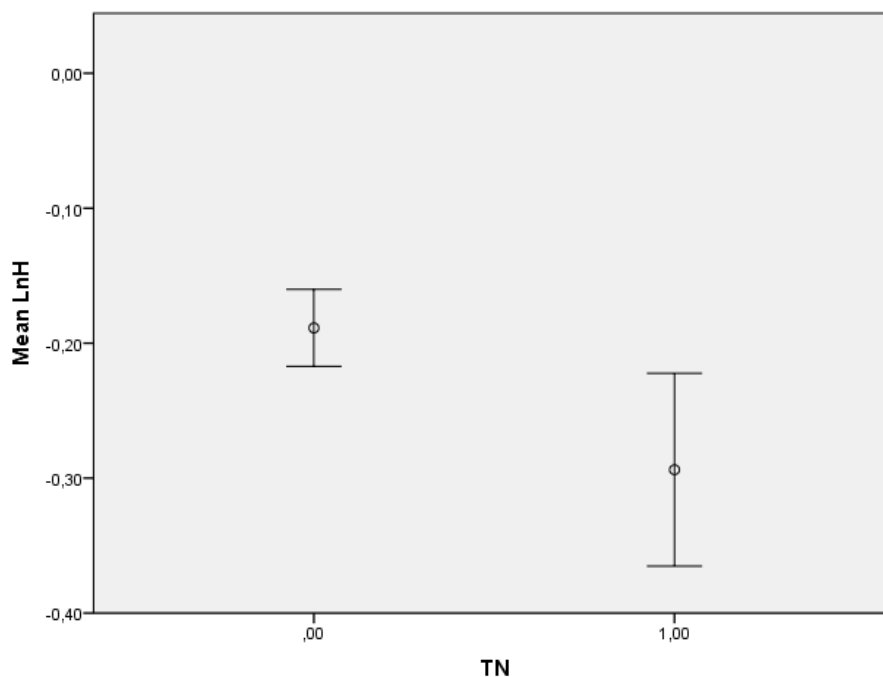


Figura 31. Relação da exponente de Hurst com a TN.

Os resultados relativos à correlação ente os índices da VFC e aqueles obtidos pelo rastreio bioquímico, indicam que uma complexidade elevada no primeiro trimestre pode representar um pior prognóstico para o desenvolvimento da gravidez. O incremento da complexidade no 1º trimestre pode ser um reflexo duma adaptação deficiente (Tejera E. , 2010) (Tejera E. et al.,2012). Evidentemente é preciso fazer estudos longitudinais para confirmar estas correlações e os seus efeitos reais no sentido preditivo.

Capítulo 5. Conclusão

A Variabilidade da Frequência Cardíaca é uma ferramenta importante na avaliação do SNA, no qual garante um papel importante na manutenção da homeostasia. A sua utilização, e a facilidade de aquisição de dados, neste caso da simples recolha de um ECG, fazem desta técnica uma opção de grande interesse para interpretações do funcionamento do SNA e uma ferramenta clínica promissora para avaliar e identificar imperfeições na saúde.

O ruído existente nos eletrocardiogramas, na sua maior parte devido a movimentos indevidos e algumas interferências, dificultam a fase de aquisição e processamento dos sinais. Uma forma de amenizar este ruído seria fazer o exame ECG isoladamente evitando a preocupação da mãe e a consequente alteração do SNA, no momento do exame ecográfico.

Relativamente ao processamento dos sinais para a deteção dos picos RR foi uma tarefa demorada e trabalhosa pois todos os sinais foram analisados um a um para não existir nenhuma falha que compromettesse a análise dos mesmos. Encontrar um método de forma automática que faça essa deteção, reduzia em muito o tempo necessário para esta tarefa.

Relativamente à análise dos dados, os resultados obtidos são promissores pois verifica-se a existência de uma relação entre os índices matemáticos calculados com os dados ecográficos fetais e os dados bioquímicos maternos. Esta relação leva a pensar que é necessário um estudo mais profundo e que deve ser realizado com uma amostra maior.

Da relação entre os índices espectrais com os índices de complexidade verificou-se que o incremento do LF/HF está associado com uma diminuição da complexidade. A literatura mostra que este padrão é uma constante ao longo da gravidez. Esta relação também foi constatada pelos índices α_1 e α_2 (Tejera E. et al., &.-V., 2010a).

O facto de não existir correlações estatisticamente significativas dos índices da VFC com o IMC e a paridade ou número de filhos pode ser resultado do reduzido número de amostras (grávidas) ou ainda relativo ao tamanho reduzido das series temporais (150 ciclos cardíacos), pois existem muitos autores que defendem que o mínimo seria de 5 minutos principalmente devido a estabilidade da serie temporal (Task Force, 1996) (Vanderlei et al., 2009).

Um dos principais resultados e sem dúvida dos mais relevantes neste trabalho é a relação significativa entre os índices de VFC e os dados bioquímicos e ecográficos. Pois todas estas relações são novas e até onde se sabe, não existe nenhum estudo anterior relacionando estes parâmetros.

Apurou-se que de facto existem correlações estatisticamente significativas como a FCF e a MSTA; a TN com o α , o complexo LZ e o expoente de Hurst. A relação PAPP-A β HCG mostra estar correlacionada com o expoente de Hurst e o MSTA.

Verificou-se a existência de uma correlação do PAPPA com A (α) pois os valores de PAPPA abaixo de 0.5 MoM (conhecendo que valores do PAPPA abaixo deste valor apresentem uma maior probabilidade de patologia fetal) apresentaram uma complexidade maior (baixo α) que tem associado um prognóstico mais desfavorável para o feto. É observado que a maioria dos valores do PAPPA abaixo de 0.5 MoM apresentam uma complexidade mais baixa (menor valor de α) em comparação com os valores acima de 0.5 MoM. Esta relação poderá ser confirmada com um estudo longitudinal, acompanhando todo o processo de gravidez.

Sabe-se que durante a gravidez normal, a HF e a complexidade diminuem de forma natural como uma adaptação do organismo materno. Assim como a transição de não grávida para grávida traz uma diminuição da HF e da complexidade. Supõem-se que no primeiro trimestre não acontece uma diminuição grande destes índices pelo que esta inadaptação (de não-grávida) aumenta o risco fetal. Isto justificaria valores da TN mais elevados (associados com um pior prognóstico) quando a HF e o H são maiores.

Os resultados levam a concluir que o número de filhos pode influenciar o SNA e a complexidade indicando algum tipo de adaptação das primigrávidas para as mulheres plurigrávidas. Esta "memória materna" pode ter vários fatores fisiológicos e psicológicos e também deve ser estudado com mulheres plurigrávidas e combinado com outras abordagens e fazendo um estudo longitudinal.

Os resultados também podem apoiar a ideia de que a mais forte modificação em relação à condição de não-gravidez pode revelar uma baixa adaptabilidade da gravidez e, portanto, uma evolução não favorável da mesma.

Ao longo da realização deste trabalho, foram surgindo algumas sugestões para futuras contribuições, no sentido de melhorar os resultados como:

- ✓ Aumentar o tempo de aquisição do sinal sendo o mínimo de 5 minutos,

- ✓ Aumentar o número de amostras (grávidas), sendo que este trabalho está a ser continuado por uma outra colega.
- ✓ Sendo o objetivo principal deste estudo a previsão de patologias no feto, só pode ser levado a cabo depois de conhecida a situação desta após o parto (outcome) e eventualmente após alguns anos. Para validar estes resultados era importante que essa amostra possuísse cerca de 10% de doentes para apresentar um peso significativo.
- ✓ Para este mesmo estudo utilizar outros índices de complexidade, como Sample Entropy (SE).
- ✓ Um dado importante será incluir os valores da Pressão Arterial no próximo estudo.

Os resultados sugerem que a VFC pode ser uma ferramenta interessante na análise da evolução da gravidez e até mesmo no diagnóstico, no entanto, como qualquer outra pesquisa, muitas perguntas são respondidas, mas muitas outras permanecem abertas para serem respondidas em novos projetos.

Bibliografia

- Albinet, C.T., Boucard, G., Bouquet, A., & Audiffren, M. (2010). Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. *Eur J Appl Physiol*.
- Aubert, A, Seps, B., & Beckers, F. (2003). Heart Rate Variability in Athletes. *Sports Med.*, 33(12), 889-919.
- Berntson, G., Bigger, J., Eckberg, D., Grossman, P., Kaufmann, P. & Malik, M., Nagaraja, H., Porges, S., Saul, J., Stone, P., & Van Der Molen, M. (1997). Heart Rate variability: Origins, methods and interpretive caveats. *Psychophysiology*, 34, pp. 623-648.
- Chamchad, D., Horrow, J., Nakhamchik, L., & Arkoosh, V. (2006). Heart rate variability changes during pregnancy: an observational study. *International Journal of Obstetric Anesthesia*, 16, 106–109.
- Clifford, G. D., Azuaje, F., & McSharry, P. E. (2006). *Advanced methods and tools for ECG data analysis*. Londres: Artech House.
- Correa, P., Catai, A., Takakura, I., Machado, M. & Godoy, M. (2010). Variabilidade da Frequência Cardíaca e Infecções Pulmonares Pós. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*.
- Costa, M., Goldberger, A. L., & C-K, Peng (2005). Broken asymmetry of the human heartbeat: loss of time irreversibility in aging and disease. *Phys. Rev. Lett.*, 95, 198102-1-4.
- Depto Desenvolvimento e Criatividade. (2014). *Saúde Prática-Tensão Arterial*. Sintra: EuroImpala.
- Dev, N.B., Gayen J. R., O'Connor, D. T. & Mahata S. K., (2010). Chromogranin A and the Autonomic System: Decomposition of Heart Rate Variability and Rescue by Its Catestatin Fragment.
- Drake, R., Vogl, W., & Mitchell, A. (2004). *Gray's Anatomia para Estudantes*. Elsevier.
- Duque, C. (2006). *Estudo sobre a comparação do espectro da frequência respiratória e cardíaca*. São Paulo.

- Dyera, R., Anthonyb, J., Ledeborb, Q., & Jamesa, F. (2004). Cardiovascular responses to the change from the left lateral to the upright position in pregnant hypertensives. *Internacional Journal of Gynecology and Obstetrics*, 84, 208-213.
- Faulhaber, H.-D. (2006). *A Hipertensão*. Alemanha: Editorial Presença.
- Freeman, R., Saul, J. P., Roberts, M. S., Berger R. D., Broadbridge, C., & Cohen, R. J. (1991). Spectral analysis of heart rate in diabetic neuropathy. *Arch Neurol*, 48: 185-190.
- Furuland, H., Linde, T., Englund, A., & Wikstrom, B. (2008). Heart rate variability is decreased in chronic kidney disease but may improve with hemoglobin normalization. *J Nephrol*, 21.
- Godoy, M., Takakura, I., & Correa, P. (2005). Relevância da análise do comportamento dinâmico não linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico demorbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde*, 12.
- Graça, L. M. (2007). Nem confiança excessiva, nem perplexidade injustificada: Algumas questões sobre rastreio pré-natal de aneuploidias. *Acta Obstet Ginecol Port 2007*, 1 (1):19-29.
- Hall, M., George, E., & Granger, J. (2011). The Heart During Pregnancy. *Rev Esp Cardiol*, 64(1), 1045-1050.
- Hallstroma, P., Steinb, P., Hodgesd, M., Schmidtc, G., & Ulme, K. (2005). Characteristics of heart beat intervals and prediction of death. *International Journal of Cardiology*, 100, 37-45.
- Hausdorff, J. M., & Peng, C.-K. (1996). Multiscaled randomness: A possible source of 1/f noise in biology. 54.
- Hu, J., Gao, J., & Principe, J.C. (2006). Analysis of biomedical signals by the Lempel-Ziv complexity: the effect of finite data size. *IEEE Transactions on biomedical engineering*, 20, 20.
- Hurst, H. (1951). Long-term storage of reservoirs: an experimental study. *Transactions of the American Society of Civil Engineers*, 116, 770-799.

- Hyett, L., Noble, P., Sniders, R., Montenegro, N., & Nicolaides, K. (1996). Fetal heart rate in trisomy 21 and other chromosomal abnormalities at 10-14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet. Gynecol* 7, 4, 239-244.
- Instruments, D. (2007). Multimedia Fast Start Guide to WinDaq Software. USA.
- IPN- Instituto PedroNunes. (2012). *Médipédia - Conteúdos e Serviços de Saúde*. Obtido em 20 de abril de 2014, de <http://www.medipedia.pt/>
- Janszky, I., Ericson, M., Lekander, M., Blom, M., Buhlin, K., Georgiades, A., & Ahnve, S. (2004). Inflammatory markers and heart rate variability in women with coronary heart disease. *J Intern Med.*, 256(5), 421-428.
- Kamath, M., Watanabe, M., & Upton, A. (2013). *Heart Rate Variability Signal Analysis: CLINICAL APPLICATIONS*. New York: CRC Press.
- Kirkegaard, I., Henriksen, T.B., & Uldbjerg, N. (2011). Early fetal growth, PAPP-A and free B-HCG in relation to risk of delivering a small-for-gestational. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37; 341-347.
- Lempel, A., & Ziv, J. (1976). On the complexity of finite sequence. *IEEE Trans Inform Theory*, 1, 75-81.
- Mathwoks. (1994-2014). *Mathwoks*. Obtido de The Mathworks, Inc.
- Montenegro, N., Matias, A., Areias, J.C., & Barros, H. (1997). Ductus Venous Revisited: a doppler blood Flow Evaluation in the first trimester of pregnancy. *Ultrasound in Med. & Biol.*, 23, 2, 171-176.
- Montenegro, N. (2010). *Labmed*. Obtido em 2014 de julho de 2014, de <http://www.labmed.pt/NotasTecnicas10.asp>
- NIBIB, Sciences, N. I., & health, N. I. (s.d.). *Physionet*. Obtido em 15 de setembro de 2014, de <http://physionet.org/>
- Ong, C., Liao, A., Spencer, K., Manium, S., & Nicolaides, K. (2000). First trimester maternal serum free beta- HCG and pregnancy associated plasma protein A as predictor of pregnancy complication. *British Journal Obstetric Gynaecol*, 107, 1265-1270.
- Ozman, J., & Andrade, H. (2012). Manual de Assistência Pré-Natal - Ultrassonografia em obstetria.

- Petterson, H., Sakurai, E., & Faria, R. (2001). Frequência Cardíaca Fetal durante o primeiro trimestre de gestação. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, 23; 567-571.
- Pincus, S. (1991). Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 88, 2297-2301.
- Psychari, S. N. (2007). Inverse relation of C-reactive protein levels to heart rate variability in patients after acute myocardial infarctio. *Hellenic J. Cardiol.*, 48(2), 64-71.
- Ramalho, C. (2007). Rastreo de cromossomopatias: novas teorias e velhos conceitos II. *Acta Obstet Ginecol Port*, 1, 134-148.
- Ramos, A., & Sousa, B., (2007). *Eletrocardiograma: princípios, conceitos e aplicações*.
- Richman, J. S., & Moorman, J. R. (2000). Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol. Heart Circ Physiol.*, 278, H2039-H2049.
- Rodrigues, F. (1995). *Didacta- Enciclopédia temática- O corpo humano e a saúde*. Lisboa: F. G. P.
- Shono, H., Peng, C. K., Goldberger, A. L., Shono, M. & Sugimori, H. (2000). A new method to determine a fractal dimension of non-stationary biological time-serial data. *Computers in Biology and Medicine*, 30, 237-245.
- Silva, S., & Moresco, R. I. (2001). Biomarcadores cardíacos na avaliação da Síndrome Coronariana aguda. *Scientia medica*, 2; 132-142.
- Speranza, G., Verlato, G., & Albiero, A. (1998). Autonomic Changes During Pregnancy: Assessment by Spectral Heart Rate Variability Analysis. *Journal of Electrocardiology*, 31.
- SPSS, I. (1998). SPSS version 17.0 for Windows User's Guide.
- Stein, P., Hagley, M., Cole, P., Domitrovich, P. Kleiger, R. & Rottman, J. (1998). Changes in 24-hour heart rate variability during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 180.
- Task Force, of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *European Heart Journal*, 17, 354-381.

- Teixeira, J. P., Oliveira, C., & Lopes, C. (2013). Vocal Acoustic Analysis - Jitter, Shimmer and HNR Parameters. *Procedia Technology* 9.
- Tejera, E., Plain, A., Portelinha, A., Caceres, J., Rebelo, I. & Nieto-Villar, J. M. (2007). Heart rate variability complexity in the aging process. *J Comp Math Meth Med.*, 18 (4), 287-296.
- Tejera, E., Areias, J.M., Rodrigues, A., Nieto-Villar, J.M. & Rebelo, I. (2010a). Blood pressure and heart rate variability complexity in normal pregnancy. Influence of age, familiar history and parity.
- Tejera, E., Nieto-Villar, J. M. & Rebelo, I. (2010b). Unexpected heart rate variability complexity in the aging process of arrhythmic subjects. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 15, 18858-1863.
- Tejera, E., Areias, J.M., Rodrigues, A., Rebelo, I., & Nieto-Villar, J. M. (2011). Network centrality and multiscale transition asymmetry in the heart rate variability analysis of normal and preeclamptic pregnancies. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 16, 1589–1596.
- Tejera, E., & Areias, J., Rodrigues, A., Nieto-Villar, J., & Rebelo, I. (2012). Blood pressure and heart rate variability complexity analysis in pregnant women with hypertension. *Hypertens Pregnancy*, 31(1):91-106.
- Tejera, E. (2010). *Heart rate variability analysis during normal and hypertensive pregnancy*. Porto.
- Teresa La Rovere, M., Pinna, G., Maestri, R., & Mortara, A. (2003). Short-Term Heart Rate Variability Strongly Predicts Sudden Cardiac Death in Chronic Heart Failure Patients. *Circulation*, 107.
- UNIFESP-Bio36. (2003). *Eletrocardiograma*. Obtido em 20 de 03 de 2014, de <http://www.virtual.epm.br/material/tis/curr-bio/trab2003/g5/links.html>
- Vanderlei, L., Pastre, C., Hoshi, R., Carvalho, T., & Godoy, M. (2009). Noções básicas de variabilidade de frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*, 24, 205-217.
- Yeh, R., Shieh, S., Gau-Yang, Ch., & Cheng-Deng, K. (2009). Detrended fluctuation analysis of short-term heart rate variability in late pregnant women. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, 150, 122–126.

Anexo

Algoritmos Matlab:

```
% Ficheiro para leitura de dados .dat oriundos do software Cardionavi-
gator
% JPT 18Fev 2014
clear;
FID=fopen('EKG_C67.DAT','r');
% lixo=fread(FID,90,'int8=>char');
% sobrenome=fread(FID,50,'int8=>char')';
% nome=fread(FID,50,'int8=>char')';
% datanascimento=fread(FID,23,'int8=>char')';
% lixo=fread(FID,171,'int8=>char');
% datagravacao=fread(FID,10,'int8=>char')';
% lixo=fread(FID,1,'int8=>char');
% hora=fread(FID,8,'int8=>char')';
% lixo=fread(FID,109,'int8=>char');
s4=fread(FID,'int16');
fclose(FID);
Fs=500;
t=1/Fs:1/Fs:length(s4)/Fs;
figure(4);
plot(t,s4)
figure(5);
plot(s4);

grid on;

% para gravar o ficheiro no formato DAT
%Cortar o Sinal
cortar=1;
while cortar
    plot(s4);
    cortar=input('pretende cortar o sinal? 1-sim, 0-não\n');
    if cortar
        i=input('Índice inicial\n');
        f=input('Índice final\n');
        s=s4(i:f);
    end
end

FID2=fopen('62.DAT','w');
C=fwrite(FID2,s,'int16');
fclose(FID2);

figure(2),
plot(s);
grid on;
```

Descrição estatística dos dados recolhidos relativamente aos índices matemáticos, de complexidade, domínio do tempo e das frequências. Representação de cada parâmetro da média, mínimo e o máximo.

	Média	Mínimo	Máximo
ApEn	0.8038	0.5491	0.9912
RR_{STD}(s)	0.0409	0.0092	0.1049
H	0.8131	0.3288	0.9811
α	0.9648	0.4746	1.3528
$\alpha 1$	0.9911	0.4319	1.6685
$\alpha 2$	0.8276	-0.2276	1.8033
RR_m (s)	0.6784	0.4941	0.9212
Var	0.0021	0.0001	0.0110
LF	87.6098	20.9433	195.3110
HF	56.6833	10.0750	176.4408
Jita (s)	0.0240	0.0062	0.0835
jitt(%)	3.4125	1.1314	10.5529
RAP(%)	1.7205	0.4122	5.2584
PPQ5(%)	2.3281	0.6905	8.0757
MSTA1	0.0860	0.0381	0.1908
MSTA2	0.0920	0.0389	0.2174
MSTA3	0.0948	0.0387	0.2767
MSTA4	0.0947	0.0375	0.2530
MSTA5	0.0953	0.0373	0.2846
LZ_M	0.8424	0.3373	1.1566
LZ_R	1.0554	0.8193	1.2048

Declaração de conhecimento informado

_____, declaro conhecer, concordar e colaborar no estudo intitulado “Variabilidade da frequência cardíaca materna entre as 12 e as 20 semanas de gravidez”, para o qual é necessário efetuar inquérito e registro eletrocardiográfico. Os dados resultantes serão aplicados no estudo em questão e serão dadas as informações resultantes do mesmo estudo caso se verificar interesse individual. Por outro lado, os dados adquiridos serão tratados com confidencialidade conforme as normas éticas em vigor.

A todo o tempo poderei desistir de participar neste estudo.

Data __/__/__

Assinatura _____