

**Moacir Fernandes de Godoy**

---

**TEORIA DO CAOS  
APLICADA À MEDICINA**

São José do Rio Preto

2003

**Moacir Fernandes de Godoy**

---

# **TEORIA DO CAOS APLICADA À MEDICINA**

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina de São José do Rio Preto  
(FAMERP), para obtenção do título  
de Livre Docente em Cardiologia.

São José do Rio Preto

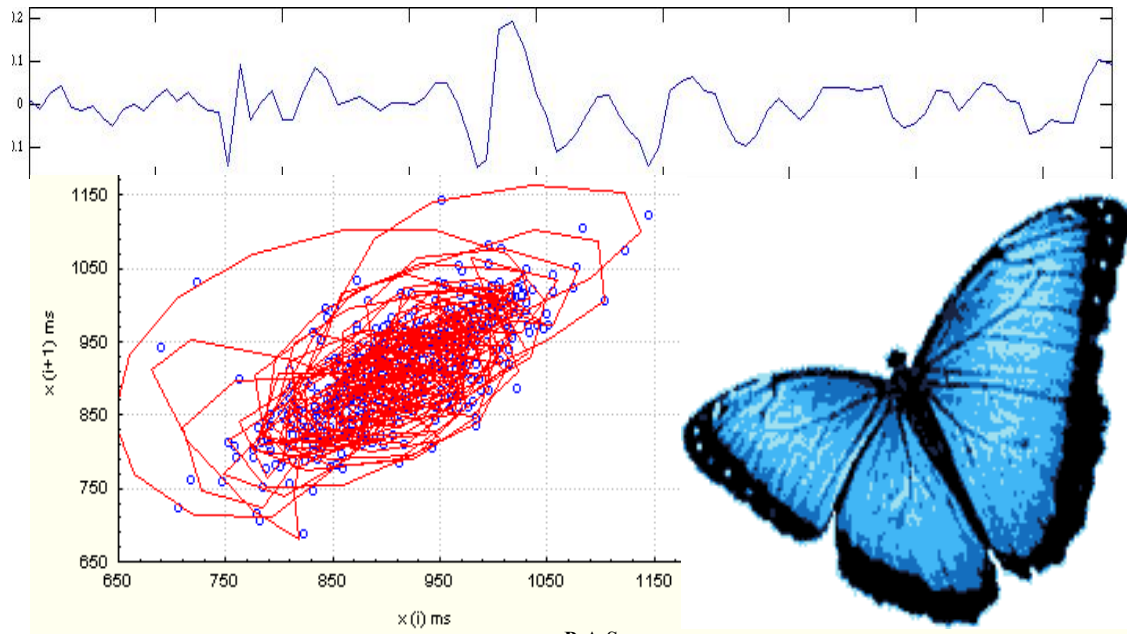
2003

Godoy, Moacir Fernandes de

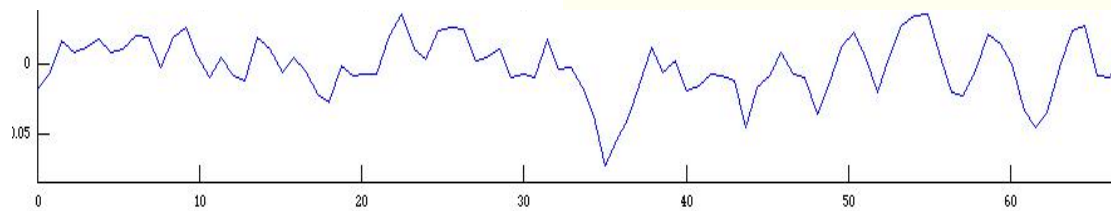
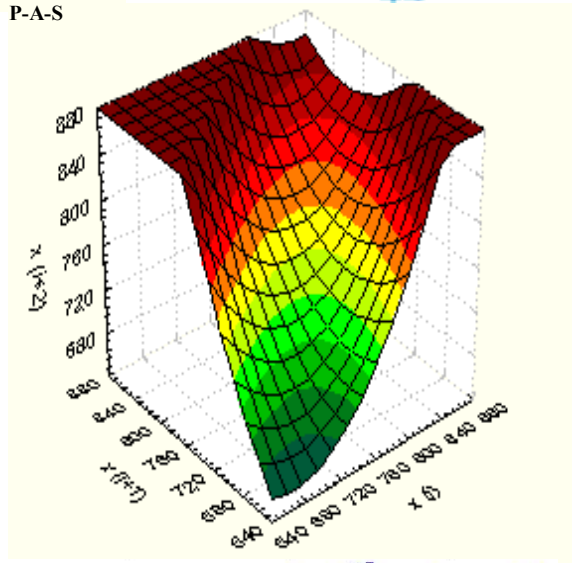
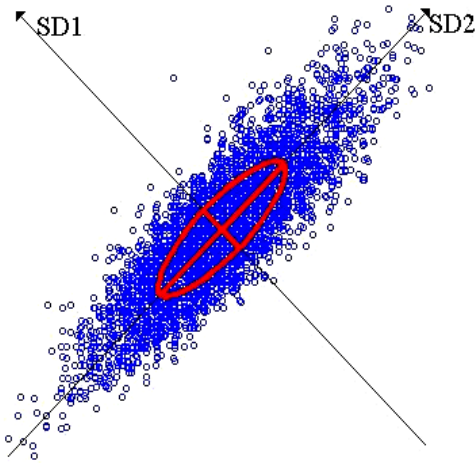
Teoria do Caos Aplicada à Medicina / Moacir Fernandes de Godoy.  
São José do Rio Preto, 2003  
179 p.; 30 cm

Tese (Livre Docência) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto  
(FAMERP)

1. Teoria do Caos; 2. Não-linearidade; 3. Sistemas dinâmicos; 4. Séries  
temporais; 5. Medicina.



P-A-S



# DEDICATÓRIA

**Ao meu pai** (*in memoriam*)

*Rubens Fernandes de Godoy*

Qual pelicano, ele alimentou meus sonhos, dilacerando a própria carne...

**À minha esposa** *Ester*

(Ela sabe o porquê)

# AGRADECIMENTO ESPECIAL

*Ao Prof. Dr. Domingo Marcolino Braille*

Meu irmão nas horas difíceis,  
Meu amigo e companheiro nas horas alegres,  
Meu Mestre em todas as horas.  
O gigante que me trouxe, nos ombros, até aqui.

Minha eterna gratidão.

# AGRADECIMENTOS

Ao amigo leal **Airton Camacho Moscardini**.

Nunca poderei retribuir por tudo o que fez por mim.

Aos companheiros que muito me auxiliaram ao longo do desenvolvimento deste trabalho. Suas considerações, sugestões e críticas construtivas foram fundamentais para a realização do mesmo. Meu agradecimento sincero a **João Vicente de Paiva Neto**, **Dorotéia Rossi Silva Souza**, **José Márcio Machado**, **José Antonio Cordeiro**, **Fernando Batigália**, **William da Silva Neves**, **Lucas Zoppi Campane**, **Judith Thomaz Tayra**, **Raoni Tibiriçá Dantas**, **Tiago Guimarães Naves** e **Rubens Freire Nunes**.

Muitas outras pessoas também deram sua contribuição seja com palavras de estímulo seja com atos ou outras grandes demonstrações de apoio. Ao Paulo Rogério Correa, Isabela Thomaz Takakura, Moacir Alves Borges, José Maria Pereira de Godoy, Maria de Fátima Guerreiro Godoy, Lina Azoubel, Rita de Cássia Martins Alves da Silva, Paula Fernanda da Mata Fonseca, Marcelo Elias da Silva, Érico Vinicius Campos Moreira da Silva, José Paulo Cipullo, José Francisco Gandolfi, Dulcimar Donizete de Souza, Wilson Daher, Luiz Homsí, Lilia Nigro Maia, Paulo Roberto Pavarino, Carlos Henrique de Marchi, João Carlos Ferreira Leal, Paulo Roberto Nogueira, Ulisses Alexandre Crofi, Maria Cristina Oliveira Miyazaki, Marcio Augusto L. Fioroni, Ivair de Almeida, Vicente Narciso Ramos Neto, Sírio Hassen Sobrinho, Iracy Calsavara, Terezinha Boldrin, Adília Maria Pires Sciarra, Luis Henrique Oliveira Ferreira, David Andrew Hewitt, José Honório de Almeida Palma da Fonseca, Antonio Sergio Martins, Adalberto Camin, Luiz Eduardo Villaça Leão, Alexandre Fernandes de Godoy, Fabiana Fernandes de Godoy, Renaldo Freire Nunes e Henrique Godoy Nunes, meus sinceros agradecimentos.



Aos acadêmicos de Medicina **Wilson Botelho Filho**, **Rafael Luis Liporini**, **José Luiz Simon Torati** e **Tatiane Cristina Rosa da Silva** que ouviram meus argumentos a respeito do Caos quando eles ainda apenas germinavam e a todos os componentes do primeiro curso composicional da Pós-Graduação da FAMERP sobre a aplicação da Teoria do Caos em Medicina que conviveram com as idéias já mais elaboradas. O desafio gerado foi mola fundamental para o refinamento dos conceitos. A todos meu carinho e amizade.

Aos colegas **Alexandre Murad Neto** (Laboratório Delboni-Auriemo), **Dalmo Antonio Ribeiro Moreira** (Inst. Dante Pazzanese de Cardiologia), **Claudia Gianini Mônaco** (Laboratório Omni-CCNI) e **Manoel Gil** (Unifesp) que, extremamente solícitos, cederam seu tempo e trabalho arregimentando um grupo específico de pacientes da clínica privada para que eu pudesse realizar uma análise comparativa com os dados obtidos no projeto piloto. O apoio deles foi uma das peças-chave na concretização deste estudo.

Aos Coordenadores da Pós-graduação da FAMERP **Reinaldo Azoubel e Emmanuel de Almeida Burdmann**. A convivência serena e profícua muito me enriqueceu ao longo destes anos.

Aos secretários da Pós-Graduação **José Antonio Silistino, Fabiana Cristina de Godoy, Rosemeire Cleide Souza Desidério e Guilherme Martins Dias**. A amizade e o elevado espírito de colaboração me deram forças para continuar.

A todo o corpo de Diretores da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), na pessoa do Dr. **José Victor Maniglia**, pelo apoio irrestrito.

À Diretoria de Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP), na pessoa da Dra. **Eny Maria Goloni-Bertollo** pela concessão de uma Bolsa Auxílio à Pesquisa (BAP) ao Projeto “A Teoria do Caos Aplicada à Medicina”, que me possibilitou a aquisição de grande quantidade de livros de editoras estrangeiras, os quais foram fundamentais na formação de conhecimento.

Aos Diretores do Hospital de Base, na pessoa do Dr. **Jorge Fares**, pela confiança e consideração.

Aos colegas **Márcio Antonio dos Santos, Flávio Correa Pivatelli e Carlos Guilherme Branco** da Fonseca pelo companheirismo e tolerância para comigo. Sem seu escudo protetor eu não conseguiria meu intento.

Aos **funcionários da Hemodinâmica do Hospital de Base** por todo auxílio prestado.

A todos os demais colegas do **Depto. de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular**, minha fonte de incentivo na carreira acadêmica.

À **Midori Cristina Okubo e Ana Paula Marques de Lima Oliveira**, da Divisão de Pesquisa e Publicações da Braile Biomédica pela atenção que sempre me dispensaram. A capacidade de organização e o conhecimento metodológico de que dispõem motivam-me a perseverar nesse caminho.

A **todos** aqueles que eu não citei e que deveria ter citado. Perdoem-me pela involuntária indelicadeza e aceitem meus sinceros agradecimentos. Meu coração tem plena certeza de que nada se faz sem a ajuda de muitos.

À minha mãe **Iracema Nascimento de Godoy** e à minha irmã **Marisa Fernandes de Godoy Nunes** pela proteção constante.

À **Aninha**, por ser a Aninha.

A todos os outros **meus familiares**, tanto os diretos quanto aos que me acolheram após meu casamento. Gostaria de ter passado mais tempo com eles.

À Grande Mente Cósmica (que é **Deus**), que sempre me ilumina e guarda.

# EPÍGRAFE

Eu ficarei bem satisfeito se os que quiserem me fazer objeções não se apressarem e se esforçarem para entender tudo o que eu escrevi antes de me julgarem por uma parte: pois o todo se sustenta e o fim serve para demonstrar o começo.

*René Descartes  
(Lettre à Mersenne – circa 1640)  
apud Edgard Morin  
O Método 1 – A Natureza da Natureza*

# SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	1
2. MÉTODO .....	11
3. DEMONSTRAÇÕES E DISCUSSÃO .....	14
3.1. Embasamento Racional sobre a Teoria do Caos e da Complexidade.....	15
3.2. O Organismo Humano como Sistema Complexo Não-Linear e a Implicação nos Binômios Saúde- Doença e Vida-Morte.....	32
3.3. Comprovação da Literatura sobre a Relação entre Variáveis Fisiológicas e a Teoria do Caos e a Associação entre Doença e perda do Padrão- Caótico .....	41
3.4. Caos da Experiência Pessoal Avaliados em Estudo Piloto para Caracterizar a Relação entre Presença ou Ausência de Caos e Estados de Saúde ou Doença.....	46

3.5.	Risco Futuro: Associação dos Conceitos de Risco e Caos em Formulação Logística, com Inferência das Possíveis Conseqüências dessa Associação – Aplicação dos Conceitos Produzidos em Situação Clínica Cardiológica.....	151
4.	ALGUMAS IMPLICAÇÕES FUTURAS.....	164
5.	CONCLUSÕES.....	169
6.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	172

# LISTA DE ABREVIATURAS

a.C	Antes de Cristo
-ApEn	Entropia aproximada
AVC	Acidente Vascular Cerebral
b	logito, ou seja, o resultado final da equação de regressão logística
Ca	Câncer
d.C	Depois de Cristo
DPOC	Doença pulmonar crônica obstrutiva
e	Número de Euler, ou seja, a base dos logaritmos naturais ou neperianos, tendo valor aproximado de 2,71828
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HF	Alta frequência
HRV	Heart Rate Variability (variabilidade do intervalo RR)
Hz	Hertz
LF	Baixa frequência
ms	milisegundos
NN50	Quantidade de diferenças de intervalo entre batimentos normais sucessivos superior a 50 milisegundos
pNN50	Proporção resultante da divisão da quantidade de diferenças de intervalo entre batimentos normais sucessivos superior a 50 milisegundos pela quantidade de intervalos entre batimentos normais sucessivos
r	Potencial biótico (potencial vital)
RMSSD	Raiz quadrada da diferença quadrática média de intervalos sucessivos entre batimentos normais
RR	Intervalo entre dois batimentos cardíacos consecutivos



SD1	Desvio-padrão da perpendicular à linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade instantânea do intervalo RR)
SD2	Desvio-padrão da linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade contínua)
SDANN	Desvio-padrão do intervalo médio entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos em curto período (geralmente 5 minutos)
SDNN	Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos
STD	Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos
TINN	Interpolação triangular dos intervalos entre batimentos normais
VLF	Muito baixa frequência
$X_t$	Probabilidade de ocorrência do evento atual
$X_{t+1}$	Probabilidade de ocorrência do evento futuro

# RESUMO

Por volta de 1925, Ludwig von Bertalanffy, não satisfeito com a abordagem mecanicista da Biologia, propôs uma concepção organicista (“biologia organísmica”) com ênfase na consideração do organismo como um conjunto ou sistema. Os sistemas biológicos sejam células, organismos ou populações apresentam a característica comum de serem compostos de muitas partes em interação, ou seja, são sistemas complexos. É fundamental que essas partes trabalhem conjuntamente, de modo a produzirem comportamentos coerentes. Isso sinaliza que o organismo humano, sendo um sistema, tenha comportamento não-linear, assim como a quase totalidade dos sistemas existentes. Os sistemas complexos obedecem ao que se convencionou chamar Teoria do Caos, que estuda o comportamento de sistemas com características de previsibilidade e ordem, apesar de serem aparentemente aleatórios. Foi apresentado embasamento teórico visando a consideração da Medicina como sistema não-linear dinâmico determinístico e, portanto, dependente das leis do Caos. Com apoio em estudo piloto de 20 casos, demonstrou-se a associação entre Caos e Saúde e, em consequência, entre aleatoriedade ou linearidade e Doença ou Morte, por meio da variabilidade da frequência cardíaca, empregando-se técnicas do domínio do caos. Essas técnicas mostraram-se superiores às usadas habitualmente, que se limitam aos domínios do tempo e

da frequência. Por fim, foi feita uma crítica ao conceito de Risco, concluindo-se que o ideal é determinar o risco futuro individual e não o risco atual populacional. Para tanto, associou-se a fórmula do Risco com a formulação logística do Caos, concluindo-se pela importância do conhecimento do potencial vital individual na caracterização prognóstica. Essa conceituação foi testada e validada em modelo clínico cardiológico. Pelo exposto, prevê-se implicações que levarão a um novo paradigma do pensamento científico.

**Palavras-Chave:** Teoria do Caos; Sistemas não-lineares; Risco; Medicina.

# ABSTRACT

In about 1925, Ludwig von Bertalanffy, not satisfied with the mechanic approach of the Biology, proposed an organicistic conception ("organismic biology") with emphasis in the consideration of the organism as a group or system. The biological systems are they cells, organisms or populations present the common characteristic of be composed of many parts in interaction, that is to say, they are complex systems. It is fundamental that those parts work jointly, to produce coherent behaviors. That signals that the human organism, being a system, have nonlinear behavior, as well as the almost totality of the existent systems. The complex systems obey that was stipulated to call Theory of the Chaos, that studies the behavior of systems with characteristics of foresight and order, in spite of the apparent randomness. Theoretical arguments were presented seeking the consideration of the Medicine as a nonlinear dynamic deterministic system and, therefore, dependent of the laws of the Chaos. With support in a pilot study of 20 cases, was demonstrated the association between Chaos and Health and, in consequence, between randomness or between linearity and Disease or Death, by means of the variability of the heart frequency, using techniques of the chaos domain. Those techniques were shown superiors to the habitually used, which are limited to the time and frequency domains. Finally, it was made a critic to the concept of Risk,

concluding that the ideal is to determine the individual future risk and not the current population risk. It was associated the formula of the Risk and the logistic formulation of the Chaos, being stressed the importance of the knowledge of the individual vital potential in the prognostic characterization. That conception was tested and validated in a clinical cardiologic model. It can be foreseen implications that will take to a new paradigm of the scientific thought.

**Key-Words:** Chaos Theory; Non-linear systems; Risk; Medicine.

# 1. INTRODUÇÃO

## E então, primeiramente, surgiu Caos...

Hesíodo, Teogonia (séc.VI aC)

O procedimento analítico, sem dúvida alguma, trouxe enormes contribuições ao conhecimento científico atual. Porém, o problema da abordagem clássica mecanicista, em geral, é que considera uma determinada entidade como sendo simples somatória de suas partes individuais. Além disso, a aplicação desses princípios clássicos, enunciados por Galileu Galilei (1564–1642), René Descartes (1596-1650) e Isaac Newton (1642-1727), ao longo do século XVII e introduzidos na Medicina por Claude Bernard (1813-1878), no século XIX, como um novo método científico, depende da aceitação de duas premissas: primeiro, que não haja interação entre as partes ou que ela seja muito fraca a ponto de ser negligenciada; em segundo lugar, que as relações que descrevem o comportamento das partes seja linear, com aproximações e correções numéricas para explicar as discrepâncias, pois só então é dada a condição de aditividade, isto é, uma equação que descreve o comportamento do todo tem a mesma forma que as equações que descrevem o comportamento das partes<sup>1,2</sup>.

Estas condições quase nunca são satisfeitas nas entidades chamadas sistemas, ou seja, entidades compostas de partes em interação. Além do mais, no mundo atual é cada vez maior o número de variáveis agindo nos sistemas, surgindo o elemento incerteza (imprevisibilidade) como um complicador a mais para dificultar a avaliação do resultado dessas interações. Assim, a maioria dos sistemas apresenta comportamento não-linear.

Por volta de 1925, Ludwig von Bertalanffy, não satisfeito com a abordagem mecanicista da Biologia, propôs uma concepção organicista (“biologia organísmica”) com ênfase na consideração do organismo como um conjunto ou sistema<sup>1</sup>.

Essa passagem da visão mecanicista ou reducionista do mundo para uma visão biológica, ou organicista, tem sido chamada de segunda revolução científica e também novo renascimento científico, ou seja, a velha ciência do mundo mecanizado, linear, sendo substituída pela nova ciência dos sistemas dinâmicos ou adaptativos complexos, da não-linearidade, da interconectividade e da imprevisibilidade<sup>3,4,5</sup>.

Uma prova da ocorrência desse novo ponto de vista pode ser encontrada na declaração de James Lighthill (apud Prigogine,2002)<sup>6</sup>, feita em 1986 enquanto presidente da *Union Internationale de Mécanique Pure et Appliquée* com as seguintes palavras:

***“Devo agora deter-me e falar em nome da grande fraternidade que une os especialistas em mecânica. Hoje estamos plenamente conscientes de como o entusiasmo que os nossos predecessores nutriam pelo maravilhoso êxito da mecânica newtoniana os levou a***



**fazer generalizações no campo da preditibilidade ... que hoje sabemos serem falsas. Todos nós desejamos, por isso, apresentar as nossas desculpas por haver induzido em erro o nosso público culto, difundindo a respeito do determinismo dos sistemas que aderem às leis newtonianas do movimento, idéias que após 1960 se revelaram inexatas”.**

É aceito que todos os sistemas biológicos sejam células, organismos ou populações de organismos apresentam a característica comum de serem compostos de muitas partes em interação, ou seja, são sistemas complexos. É fundamental que essas partes trabalhem conjuntamente de modo a produzirem respostas ou comportamentos coerentes.

Um sistema adaptativo complexo se caracteriza por ser constituído de **“um conjunto de agentes individuais com liberdade para agir de modo nem sempre totalmente previsível e cujas ações são interconectadas de tal forma que a ação de um agente altera o contexto para outros agentes”**.<sup>7,8</sup> A interconexão das ações gera comportamentos ou propriedades emergentes a partir do processo denominado auto-organização (*self-organization*) entendendo-se por propriedade emergente ou comportamento emergente aquilo que não pode ser predito apenas pela análise das partes individuais que compõem o sistema, ou seja, geram-se comportamentos não-lineares.

A adequada interação entre as partes objetivando comportamentos coerentes nos remete ao conceito de homeostase, termo usado pela primeira vez pelo fisiologista americano Walter Bradford Cannon (1871-1945) e largamente empregado em seu livro *The Wisdom of the Body* (1932)<sup>9</sup>, cuja fundamentação esse próprio autor credits a predecessores como Hipócrates (460 – 377 aC) com sua idéia de cura por poderes naturais (**“vis**

*medicatrix naturae*”), ao fisiologista alemão Pflüger (“*The cause of every need of a living being is also the cause of the satisfaction of the need*”, 1877) , ao fisiologista belga Leon Fredericq (“*The living being is an agency of such sort that each disturbing influence induces by itself the calling forth of compensatory activity to neutralize or repair the disturbance*”, 1885) e ao fisiologista francês Charles Richet (“*The living being is stable. It must be so in order not to be destroyed, dissolved or desintegrated by the colossal forces, often adverse, wich surround it. By an apparent contradiction it maintains its stability only if it is excitable and capable of modifying itself according to external stimuli and adjusting its response to the stimulation. In a sense it is stable because it is modifiable – the slight instability is the necessary condition for the true stability of the organism*”,1900).

Segundo Langley (1965) <sup>10</sup>, Cannon , muito estranhamente, só faz menção ao renomado cientista francês Claude Bernard, na edição francesa de seu livro e ali deixa claro que Bernard merece a prioridade por enfatizar o papel do meio interior no estabelecimento e manutenção do estado estável no corpo.

Claude Bernard, por volta de 1860, destacou que o meio interior (“*milieu intérieur*”), caracterizado pelo plasma sangüíneo mais o líquido intersticial, se mantém notavelmente constante (“*La fixité du milieu intérieur est la condition de la vie libre*”) , graças à intervenção de muitos mecanismos compensadores (“*Cette sorte d’indépendance que possède l’organisme dans le milieu extérieur vient de ce que, chez l’être vivant, les tissus sont em réalité soustraits aux influences extérieures directes et qu’ils sont protégés par un*

***véritable milieu intérieur qui est surtout constitué par les liquides qui circulent dans le corps. Cette indépendance devient d'autant plus grande que l'être est plus élevé dans l'échelle de l'organisation. C'est-à-dire qu'il possède un milieu intérieur plus complètement protecteur. Chez les végétaux et chez les animaux inférieurs, ces conditions d'indépendance diminuent d'intensité et créent des rapports plus directs entre l'organisme et le milieu ambiant. Dans les vertébrés à sang froid, nous voyons encore le milieu extérieur avoir une grande influence sur l'aspect des phénomènes; mais chez l'homme et chez les animaux à sang chaud, l'indépendance du milieu extérieur et du milieu interne est telle, qu'on peut considérer ces êtres comme vivant dans un milieu organique propre. Nous n'avons pas encore pu pénétrer avec nos instruments dans ce milieu intérieur de l'être vivant, mais son influence est très grande. Nous désignerons pour le moment cette activité vitale spontanée sous le nom de conditions organiques ou physiologiques")***<sup>10</sup>

Essa estabilidade da célula viva é dinâmica e resultante do balanço entre destruição e reparação. O corpo humano seria então um mecanismo, extremamente sensível, auto-regulador e autoconservador, mantendo a constância de seu meio interior, apesar de eventuais grandes variações no meio externo.<sup>11</sup>

Deve ser observado que a palavra-chave aqui é constância ou estabilidade e não o termo equilíbrio. Como será discutido adiante, o estado de equilíbrio deve ser considerado como sendo de conotação negativa, pois uma vez atingido não há possibilidade de progressão, equivalendo então à morte. Como diz Prigogine<sup>6</sup>, ***“sem as correlações de longa duração devidas***

**ao não-equilíbrio, não haveria vida [...]”.** Por outro lado a homeostase, ou seja, a manutenção da estabilidade, é de conotação positiva sendo o mecanismo que o organismo lança mão para manter a vida. Na verdade a estabilidade completa é impossível face à ação implacável da entropia sendo preferível a denominação de quase-estabilidade.

É conhecido que os sistemas podem ser classificados em abertos, fechados e isolados, entendendo-se por sistema aberto aquele que troca matéria e energia com o meio ambiente através da fronteira que o delimita. Os sistemas abertos, como regra geral, são parte de sistemas maiores, estando em íntimo contato com esse sistema maior. Fechado é o sistema que troca apenas energia mantendo a matéria constante. Os sistemas fechados tipicamente também são parte de sistemas maiores, mas sem íntimo contato com estes. Por fim, isolado é o sistema que não troca nem matéria nem energia com o ambiente. Embora possam ser parte de sistemas maiores eles não se comunicam com o exterior de modo algum.<sup>12,13</sup> A figura 1 representa a relação entre os sistemas (quantidade de matéria, região do espaço ou entidade selecionada para estudo) e o meio ambiente ou arredores.

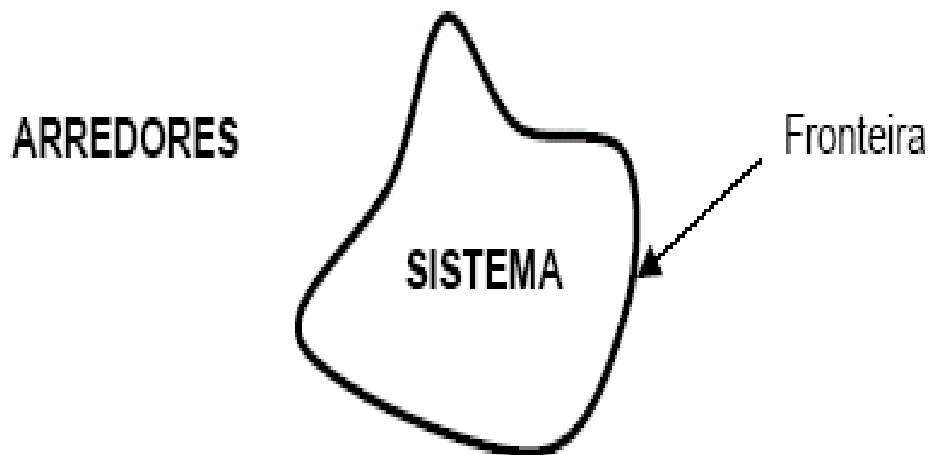


Figura 1. Representação esquemática do conceito de sistema (adaptado de <http://teixeiras.com.sapo.pt/termodinamica/teorica1.pdf>)<sup>14</sup>

De acordo com os conceitos acima expostos, o organismo humano enquadra-se mais corretamente como sendo um sistema aberto, uma vez que troca matéria e energia com o meio ambiente. Isso parece se contrapor à visão de Humberto Maturana<sup>15</sup> que considera o organismo **“como um sistema que opera com conservação da organização, como um sistema fechado, como uma rede de produções de componentes no qual os componentes produzem o sistema circular que os produz”** e denomina esse processo de autopoiese (**“produção para si mesmo”**).

Independentemente porém da conceituação, fica clara a necessidade do trabalho conjunto das partes para manutenção de um comportamento coerente, daí a caracterização mais genérica dos organismos como sendo Sistemas Complexos e, por extensão, não-lineares.

Um simples exemplo dessa não-linearidade no contexto da Medicina, extraído de Rambihar & Baum<sup>2</sup>, pode ajudar a melhor entender o que foi dito.

*“A doença arterial coronária emerge de uma complexa interação dinâmica entre genes e meio ambiente culminando em eventos de certa forma imprevisíveis, inesperados ou inexplicáveis. A ruptura de uma placa levando à síndrome coronária aguda ou a manutenção num estágio crônico depende da soma não-linear de forças físicas e bioquímicas locais e à distância. As interações dos fatores de risco produzem efeitos multiplicativos ao invés de aditivos. Assim, sabe-se que níveis elevados de lipoproteína(a), amplificam o risco de outros fatores isolados de 2 a 9 vezes e a associação de fatores (por exemplo relação colesterol total / HDL, elevada e mais 2 outros fatores) dobram o risco que seria esperado por simples adição. Também se sabe, por outro lado, que mínimas alterações nos níveis de colesterol ou no diâmetro do lume coronário já são suficientes para produzir benefícios desproporcionais na evolução clínica”.*

Isso tudo sinaliza que o organismo humano, ao funcionar como um sistema, tenha comportamento não-linear, assim como a quase totalidade dos sistemas conhecidos no Universo. Os sistemas complexos não-lineares obedecem ao que se convencionou chamar Teoria do Caos. A Teoria do Caos estuda o comportamento de sistemas que apresentam características de previsibilidade e ordem, apesar de serem aparentemente aleatórios.<sup>16</sup>

Desta forma, os **Objetivos** do presente estudo são:

1. demonstrar que o organismo humano comporta-se como um sistema complexo não-linear, devendo, portanto, obedecer à Teoria do Caos.
2. adaptar os conceitos relativos à Teoria do Caos ao âmbito da Medicina no que se refere aos binômios Saúde-Doença e Vida-Morte, testando a validade em um estudo clínico piloto e em um modelo da patogênese cardiovascular (aterosclerose coronária).

3. associar os conceitos de Risco e Caos em uma formulação logística e inferir as possíveis conseqüências dessa associação.
4. extrair possíveis implicações futuras decorrentes dessa mudança de paradigma.

## 2. MÉTODO



A ordem da Física Clássica, não é mais o contexto do Universo.

Edgard Morin  
O Método 1 – A Natureza da Natureza  
Editôra Sulina, 2002

“Teoria do Caos aplicada à Medicina” não se trata de um trabalho científico convencional e, por sua estrutura, pode ser considerado um Ensaio. O propósito de um Ensaio, no dizer de José Luis Gómez-Martínez<sup>17</sup> **“...No es el de proporcionar soluciones a problemas concretos, sino el de sugerirlas; o de manera más simple todavía, el de reflexionar sobre nuevos posibles ángulos de observar un mismo problema”**.

O Método empregado será o de tentar alcançar os objetivos formulados utilizando os conceitos já de certo modo solidificados no âmbito das Teorias do Caos e da Complexidade. Procurar-se-á a partir de um embasamento teórico inicial a respeito das Teorias do Caos e da Complexidade e também da Teoria dos Sistemas, desenvolver uma aplicação na área da Medicina e, além disso, dar tratamento não-linear ao conceito de risco enfocando-o não como risco atual e sim como risco futuro, com base determinista. Para tanto, a estratégia será a de agregar esses conceitos no entendimento do funcionamento do organismo humano, sua interferência nos mecanismos de saúde e doença e de forma ampla na manutenção da vida e na ocorrência da morte testando as hipóteses em

situações clínicas diversas e retirando daí as implicações futuras da implementação desse novo paradigma.

Para testar o comportamento caótico nessa série de casos clínicos, será utilizada a variabilidade do intervalo RR dos batimentos cardíacos (Variabilidade da Frequência Cardíaca / *Heart Rate Variability- HRV*) que tem sido um dos modelos mais disseminados na literatura disponível<sup>18-27</sup>.

A captação dos batimentos cardíacos será feita com o equipamento Polar Vantage e cinto transmissor. A análise da variabilidade, nos seus diferentes aspectos, seja no domínio do tempo, seja no domínio da frequência ou ainda no que se refere ao padrão geométrico, será feita com auxílio do *HRV analysis software for Windows* o qual é fornecido gratuitamente para pesquisa, sob solicitação ao Dr. Pasi A. Karjalainen, da Universidade de Kuopio, na Finlândia.<sup>28</sup>

As análises no domínio do caos serão feitas pela medição dos índices de auto-correlação<sup>29,30</sup>, utilizando-se como ferramenta o programa *STATISTICA for Windows 5.1 (StatSoft, Inc.)*, e pelo cálculo da entropia aproximada (-ApEn)<sup>31-35</sup> com auxílio de programa desenvolvido pelo próprio autor no aplicativo *Excel for Windows*. Artigos dessa literatura específica para consulta detalhada da metodologia utilizada, encontram-se no CD-ROM anexo.

### **3. DEMONSTRAÇÕES E DISCUSSÃO**

Serão abordados neste capítulo aspectos relacionados ao embasamento racional da Teoria do Caos e da Complexidade, o enfoque do organismo humano como sistema complexo não-linear e a implicação dessa abordagem nos binômios Saúde-Doença e Vida-Morte. Além disso, será apresentada a comprovação da literatura sobre a relação entre variáveis fisiológicas e a Teoria do Caos apresentando-se os resultados da avaliação de um estudo clínico piloto finalizando com uma proposta de associação entre Risco e Caos em uma formulação logística.

### **3.1. Embasamento Racional sobre a Teoria do Caos e da Complexidade**

Antes de entrarmos propriamente no estudo da Teoria do Caos e da Complexidade precisamos conceituar linearidade e não-linearidade. Em álgebra, a linearidade é definida em termos de funções que tenham como propriedade o fato de o resultado final manter uma proporção em relação ao dado de entrada.

Assim, na expressão  $y = ax + b$ , o resultado  $y$  se mantém em proporção direta com o valor de entrada da variável  $x$ . Na expressão

$q_{n+1} = q_n \cdot \beta$ , também há linearidade porque  $q_{n+1}$  se mantém em proporção direta com o valor de entrada da variável  $\beta$ . Geometricamente, a noção de uma relação linear entre duas quantidades implica que, se um gráfico for construído com os valores de uma variável na ordenada e os valores da outra na abscissa, então a relação em questão se traduz por uma linha reta. A não-linearidade é a negação da linearidade, o que significa que o resultado final pode estar fora de proporção em relação ao dado de entrada tanto para mais como para menos: “the output of the system is not proportional to the input”.<sup>36</sup>

Pode-se representar um sistema não-linear usando-se Equação Logística, que é também chamada de Mapa Logístico, Função Logística ou ainda Modelo Verhulst.<sup>37</sup>

Essa equação foi publicada pela primeira vez em 1845, pelo matemático belga Pierre-François Verhulst (1804 – 1849), que prolongando as idéias de Malthus, incluiu a noção de fatores inibidores. Malthus em seu “Ensaio sobre o princípio de população” publicado em 1798, com base na suposição de que a população aumentava progressivamente na dependência de um fator constante de crescimento ( $P_{n+1} = C \cdot P_n$ ) estimou que a população dobrava a cada 25 anos ao passo que os meios de subsistência aumentavam de forma bem mais lenta concluindo que em breve não haveria alimento para todos, preconizando controle da procriação.

Verhulst, inserindo o conceito de fatores inibidores, sugeriu que a taxa de crescimento de uma população ( $C$ ), não seria constante mas proporcional ao desvio em relação ao valor máximo que a população podia alcançar, ou seja,  $C = K \cdot (P_i - P_n)$ , onde  $P_i$  representa a população máxima e  $P_n$  a população atual.<sup>38</sup>

Com isso, a população futura ( $P_{n+1}$ ) ao invés de ser estimada pela fórmula  $P_{n+1} = C \cdot P_n$  seria mais bem determinada pela fórmula  $P_{n+1} = K \cdot (P_i - P_n) \cdot P_n$ .

Por um artifício matemático pode-se fazer  $X = P / P_i$ , por divisão dos dois membros da equação pela população máxima, chegando-se à formulação percentual :

$$P_{n+1} / P_i = K \cdot P_n \cdot (P_i - P_n) / P_i$$

$$X_{n+1} = K \cdot P_n \cdot (P_i - P_n) / P_i$$

$$X_{n+1} = K \cdot P_n \cdot ([P_i / P_i] - [P_n / P_i])$$

$$X_{n+1} = K \cdot P_n \cdot (1 - X_n)$$

Em seu livro “Dos Ritmos ao Caos”, Bergé *et al.* (1996)<sup>38</sup> propõem o artifício matemático acima mas chegam equivocadamente a uma outra formulação qual seja  $X_{n+1} = K \cdot X_n \cdot (1 - X_n)$ .

Isto aconteceu porque dividiram tanto  $P_n$  quanto  $(P_i - P_n)$  pelo fator  $P_i$ , ao invés de apenas um deles, para manter a coerência matemática.

Assim, para retornar à formulação primitiva torna-se necessária a aplicação de um outro artifício matemático considerando  $r = K.P_i$  e, desse modo,  $K = r / P_i$ .

Voltando então à última formulação apresentada temos:

$$X_{n+1} = (r / P_i) \cdot P_n \cdot (1 - X_n),$$
 passando a

$$X_{n+1} = r \cdot (P_n / P_i) (1 - X_n)$$
 e na seqüência,

$X_{n+1} = r \cdot X_n (1 - X_n)$ , que é a formulação final em Bergé *et al.* (1996).<sup>38</sup>

Na literatura, a constante “r”, tem sido denominada potencial biótico.

Como o presente projeto visa a aplicação da Teoria do Caos à Medicina, faz-se necessária neste momento a transposição do conceito de potencial biótico da ecologia para a biologia humana, como se segue. O

potencial biótico é geralmente conceituado como sendo a capacidade dos organismos para reproduzirem-se em condições ótimas. Uma outra conceituação, de fácil assimilação e que se adapta bem ao presente estudo é fornecida por Chapman (1925) *apud* Higley (2002)<sup>39</sup> e que diz ***"biotic potential of a species is a quantitative expression of the dynamic power of the species, which is pitted against the resistance of the environment in the struggle for existence"***, ou seja, em livre adaptação do texto, a expressão quantitativa que é contraposta à resistência do meio. É na verdade a expressão resultante da luta entre os fatores que favorecem o nascimento e a vida (b) contra os que favorecem as doenças e a morte (d), daí o fator biótico ser representado matematicamente em alguns textos como a resultante de (b – d).

A denominação de potencial biótico é extremamente válida no caso de estudos da dinâmica das populações, mas no presente ensaio, onde propomos a aplicação da teoria do Caos em Medicina, sugerimos que esse termo seja rotulado como “potencial vital” que seria, no nosso entender, a capacidade máxima dos organismos, em um determinado momento, de se manterem vivos e saudáveis.

Para satisfazer a faixa de variação de  $X$  na equação logística, ou seja, de 0 a 1 (0 a 100% do valor máximo), necessariamente  $r$  deverá ser um valor entre 0 e 4. O fato de  $r$  variar de 0 a 4 mostra que o potencial vital não tem um valor constante ao longo do tempo e sim variável.

A equação  $X_{n+1} = r \cdot X_n (1 - X_n)$  tem sido um dos modelos matemáticos freqüentemente usados para estudos sobre o Caos.

O conceito de Caos é um dos tópicos de pesquisa mais excitantes e que mais rapidamente tem se expandido nas últimas décadas.<sup>40</sup> O termo Caos deve ser entendido aqui não no seu sentido popular com conotação negativa, de confusão, desordem, desorganização, desarrumação, balbúrdia, escuridão, trevas, entre outros, conforme consta na definição vernácula encontrada nos dicionários<sup>41,42,43</sup>, mas sim no seu sentido filosófico-científico moderno, brilhantemente conceituado por Edgar Morin (2002)<sup>44</sup>, como interação entre Ordem e Desordem, entre Desintegração e Organização, ou seja, uma verdadeira “**Desintegração Organizadora**” que segue permanentemente numa espiral evolutiva, mas sob a vigilância implacável da Entropia.



Mesmo nos terrenos da Mitologia ou da Literatura pode-se perceber, por vezes, referências ao caráter gerador do caos. Assim, encontramos na “Teogonia”, poema composto por Hesíodo provavelmente no século VI a.C., e onde é detalhada a origem e genealogia dos deuses gregos, que Caos veio a ser o primeiro:

**“Antes de tudo, veio a ser o Vazio [Caos], depois a Terra [Gaia] de seios fartos, a casa sólida e eterna de todos e Eros [Desejo], o mais bonito dos deuses imortais que em todo homem e todo deus acalma os nervos e domina o prudente propósito da mente. Do Vazio [Caos] veio Erebus [a Escuridão] e a negra Noite e, da Noite, veio a Luz [Aether; Sol] e o Dia [Imera], filhos que ela concebeu após união amorosa com a Escuridão [...]”**<sup>45, 46</sup>

O poeta latino Públio Ovídio Naso, mais conhecido simplesmente como Ovídio (43 a.C. – 18 d.C.) também se refere ao Caos, não como um deus mas como a natureza primitiva, sem forma, onde os elementos já existiam embora não estivessem individualizados, aguardando apenas por uma ordenação. De acordo com a tradução feita por Manuel Maria Barbosa du Bocage, assim se expressa Ovídio no Livro I das Metamorfoses<sup>47</sup>:

**“Antes do mar, da Terra, e céu que os cobre  
Não tinha mais que um rosto a Natureza:  
Este era o Caos, massa indigesta, rude,  
E consistente num só peso inerte.  
Das não bem juntas as discordes,  
Priscas sementes em montão jaziam;  
O Sol não dava claridade ao mundo,  
Nem crescendo outra vez se reparavam  
As pontas de marfim da nova Lua.  
Não pendias, ó Terra, dentre os ares,  
Na gravidade tua equilibrada  
Nem pelas grandes margens Anfititre  
Os espumosos braços dilatava.  
Ar, e pélago, e Terra estavam mistos;  
As terras eram pois inavegáveis  
Os ares negros, movediça a Terra.  
Forma nenhuma em nenhum corpo havia,**

***E neles uma coisa a outra obstava,  
Que em cada qual dos embriões enormes  
Pugnavam frio e quente, úmido, e seco,  
Mole, e duro, o que é leve, e o que é pesado”.***

No século XVII, John Milton, em “O paraíso Perdido”<sup>48</sup>, menciona o Caos logo no Canto I do poema:

***“Do homem primeiro canta, empírea Musa  
A rebeldia – e o fruto, que, vedado,  
Com seu mortal sabor nos trouxe ao Mundo  
A morte e todo o mal na perda do Éden,  
Até que Homem maior pôde remir-nos  
E a dita celestial dar-nos de novo.  
Do Orebe ou do Sinai no oculto cimo  
Estarás tu, que ali auxílios deste  
Ao pastor que primeiro aos escolhidos  
Ensinou como do confuso Caos  
Se ergueram no princípio o Céu e a Terra?  
Ou mais te agrada Sião e a clara Síloe  
Que mana ao pé do oráculo do Eterno?”***

Obviamente, e talvez com maior razão, encontram-se também em obras literárias atuais, referências ao poder gerador ou organizador do Caos, ou à ordem que nele está implícita ou latente. O premio Nobel de Literatura José Saramago, no livro “O homem duplicado”<sup>49</sup>, coloca na fala da personagem Maria da Paz, dialogando com Tertuliano Máximo Afonso, a frase lapidar: ***“O Caos é uma ordem por decifrar”***, seguindo-se a justificativa da mesma na cena descrita. Outros exemplos haveriam, mas nos levariam para longe do foco principal. Voltemos, portanto, aos aspectos científicos.

O estudo do caos, estudo da ordem altamente complexa, tem aplicação na interpretação do comportamento social, dos processos de tomada de decisão, das atividades organizacionais e administrativas e do comportamento cognitivo, entre outros. Há referências da aplicação desses

estudos em campos por vezes bastante distintos tais como Meteorologia, Finanças e Psicologia. Em seu livro “A Essência do Caos”, Edward N. Lorenz (1993)<sup>50</sup> dedica um sub-capítulo à ubiquidade do Caos documentando sua presença em áreas como a Matemática, Astronomia, Ciências da Terra, Física, Química, Ciências Biológicas, Ciências Sociais e Arte. Ilya Prigogine, prêmio Nobel de Química de 1977, em *As Leis do Caos*, destaca **“o papel fundamental do caos em todos os níveis de descrição da natureza, quer microscópico, quer macroscópico, quer cosmológico”** e chega a radicalizar ao escrever que **“quando se leva em consideração o caos, pode-se falar de uma reformulação das leis da natureza”**.<sup>6</sup>

Williams (2001)<sup>40</sup>, comentando sobre a relação entre Caos e multidisciplinaridade, menciona que ele tem sido estudado na física, matemática, comunicações, química, biologia, psicologia, medicina, ecologia, hidráulica, geologia, engenharia, ciências atmosféricas, oceanografia, astronomia, sistema solar, sociologia, literatura, economia, história, relações internacionais além de outras áreas, o que comprova, sem sombra de dúvida, o referido caráter multidisciplinar.

Caos e Complexidade são fenômenos interconexos, sendo que alguns argumentam que Caos é a teoria geral que engloba o estudo de sistemas complexos, enquanto outros argumentam exatamente o contrário, ou seja, que Complexidade é a teoria geral que engloba o estudo do Caos. Há também aqueles que não vêem diferença alguma entre os dois<sup>16</sup> e os

que, por outro lado, consideram que os termos Caos e Complexidade quase nada têm em comum<sup>4</sup>.

No meu entendimento os sistemas poderiam ser classificados em simples e complexos. Os sistemas simples seriam aqueles regidos por comportamento linear gerando conseqüentemente ordem de nível simples. Os sistemas complexos seriam aqueles regidos por comportamento não-linear. A interação de sistemas complexos criaria o ambiente da Complexidade, cujo comportamento seria explicado pela Teoria do Caos (Figura 2).

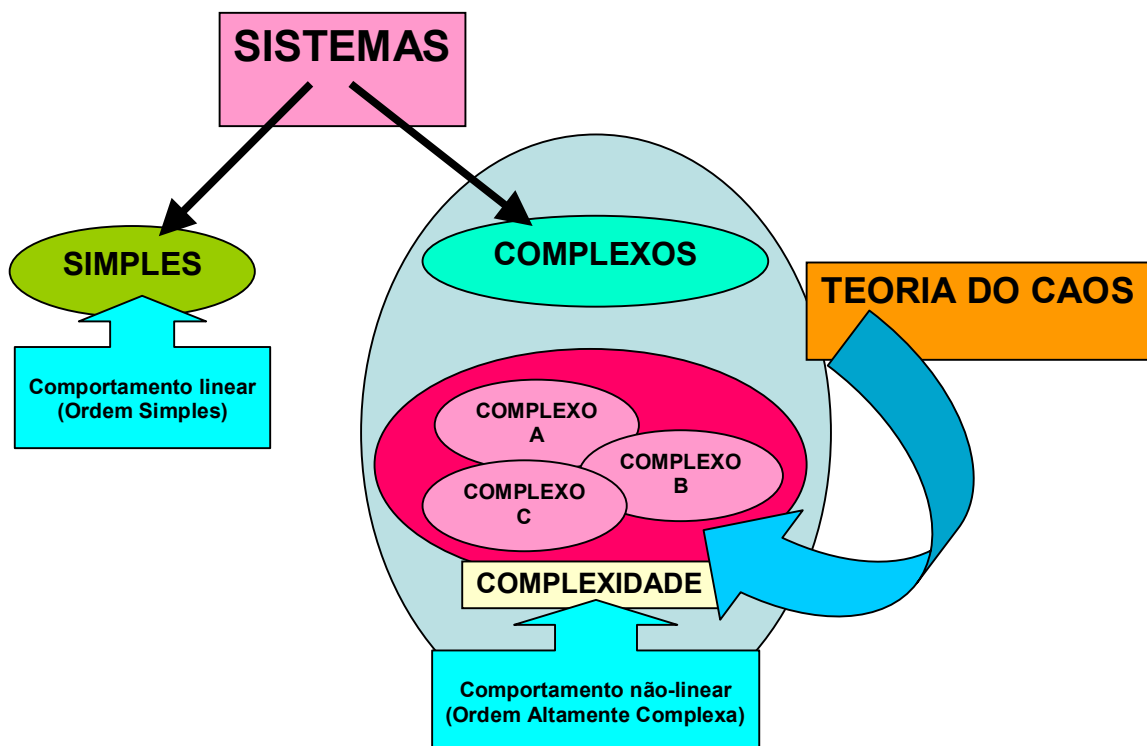


Figura 2. Representação esquemática, na visão do autor, da inter-relação entre os tipos de sistema e seu comportamento, a geração da complexidade e o controle pela Teoria do Caos.

Assim, no presente trabalho adoto a expressão Teoria do Caos como sendo a que se relaciona ao estudo do comportamento dos Sistemas Complexos. Já foi comentado que os Sistemas Complexos são sistemas não-lineares caracterizados por propriedades coletivas emergentes associadas ao sistema como um todo. Além disso, esses sistemas têm geralmente a característica de serem dinâmicos. Os sistemas dinâmicos são

**... “objetos matemáticos usados para modelar fenômenos físicos cujo estado (ou descrição instantânea) mudam ao longo do tempo. (...). Na maioria das vezes, as aplicações caem em uma de três grandes categorias: preditiva, também chamada de generativa, na qual o objetivo é prever estados futuros do sistema a partir de observações do passado e do presente; diagnóstica, na qual o objetivo é inferir que possíveis estados passados do sistema poderiam ter levado ao estado presente e, finalmente, aplicações nas quais o objetivo é nem prever o futuro nem explicar o passado, mas prover uma teoria para o fenômeno físico”.**<sup>51</sup>

Mudança e Tempo, são os dois aspectos fundamentais do Caos. O Caos se refere principalmente a como algo evolui ao longo do tempo. Espaço ou Distância substituem o Tempo em algumas situações, podendo-se então distinguir entre “Caos Temporal” e “Caos Espacial”<sup>40</sup>. Estando implícito o aspecto dinâmico-temporal, a equação característica de um dos modelos para estudo do Caos fica melhor representada como sendo  $X_{t+1} = r \cdot X_t (1 - X_t)$ .

Nesse caso, a probabilidade de um evento no instante t+1 é diretamente proporcional ao produto da probabilidade do evento no tempo t pelo seu valor complementar (fator inibidor).

Considera-se que nos sistemas dinâmicos haja apenas uma quantidade desprezível de randomicidade e, assim, o comportamento

desses sistemas é considerado determinístico (existe sempre apenas um único evento futuro imediato, o qual fica determinado pelo evento que o precede). Além disso, uma das características fundamentais dos sistemas dinâmicos é sua sensível dependência das condições iniciais pelo qual, mínimas diferenças no início de um processo qualquer, podem levar a situações completamente opostas ao longo do tempo.

No início da década de 60, o já mencionado meteorologista Edward N. Lorenz fez, com a ajuda de um equipamento relativamente primitivo, várias simulações computadorizadas sobre as condições do tempo. Seu programa usava 12 equações recursivas para simular aspectos rudimentares do clima. Ele acrescentava algumas variáveis ao programa, a cada vez, e observava que padrões climáticos tais condições iniciais gerariam. Um dia, tentou recriar um padrão interessante que tinha visto e, para tanto, reinseriu os valores que haviam sido previamente calculados. Entretanto os resultados foram diferentes daqueles obtidos na primeira vez. Lorenz suspeitou de alguma falha, mas após as tentativas de localização do erro constatou que quando o programa foi testado na primeira vez os dados numéricos tinham seis dígitos significantes, enquanto que na segunda vez os valores foram calculados com três dígitos significantes (segundo relato de James Gleick<sup>52</sup>, esses números foram respectivamente 0,506127 e 0,506). Lorenz havia assumido que essa mínima diferença não teria conseqüências. Entretanto, devido à natureza recursiva das equações, pequenos erros poderiam causar pequena variação a princípio, mas que afetariam o resultado do cálculo seguinte e assim por diante até que o resultado final de uma longa série de

cálculos recursivos resultasse em um padrão totalmente diferente do esperado. O termo "sensível dependência das condições iniciais" foi cunhado para descrever esse fenômeno, em que pequenas mudanças em um sistema recursivo podem alterar drasticamente os resultados em longo prazo.

A referência que James Gleick<sup>52</sup> usou para descrever essa dependência às condições iniciais foi "efeito borboleta", provavelmente em decorrência de uma palestra ministrada em 1972 por Edward Lorenz em um encontro em Washington, intitulada "Does de Flap of a Butterfly's Wings in Brazil Set Off a Tornado in Texas?". Existem outras versões para a origem dessa alegoria, conforme comenta o próprio Lorenz em seu livro *The Essence of Chaos* (1993)<sup>50</sup>, qual seja a de um conto de autoria de Ray Bradbury ("The Sound of the Thunder,- 1962") onde o futuro sofre alteração em decorrência de uma pequena modificação no sistema provocada por uma viagem ao passado. Entretanto, a idéia persiste no sentido de que eventos de grande magnitude ou mesmo catastróficos podem ocorrer após um determinado tempo, tendo como origem um acontecimento trivial, figurativamente "um bater de asas de borboleta". Na próxima vez que a borboleta bate as asas, entretanto, pode não acontecer consequência alguma (diferenças mínimas nas condições iniciais produzem resultados muito diferentes).

Quem assistiu ao filme Jurassic Park pôde observar uma pequena demonstração do fato, quando Jeff Goldblum fez cair duas gotas de água no

dorso da mão da cientista protagonizada por Laura Dern, que percorreram trajetos totalmente diferentes justamente devido a essas mínimas variações nas condições iniciais.

Essa é a base da imprevisibilidade dos sistemas não lineares.<sup>53</sup>

É por esta razão que não se consegue fazer uma previsão em longo prazo das condições do tempo, de uma forma acurada. Para alinhar um modelo com a realidade necessitaríamos enxertá-lo com aqueles valores de variáveis denominadas condições iniciais. Sabemos porém, que é impossível medir essas condições iniciais perfeitamente, em conseqüência, entre outras, do Princípio da Incerteza de Heisenberg pelo qual ao se medir alguma coisa, provoca-se necessariamente uma alteração, tornando assim a medida obsoleta.<sup>54</sup>

Mesmo que se pudesse construir um computador que monitorasse cada átomo individual na Terra, qualquer mínima alteração não detectada poderia afetar o clima de uma maneira profunda. Fascinado com esta idéia, Edward Lorenz começou a se afastar da meteorologia e passou a explorar os meandros da matemática, procurando por mais sistemas não-lineares imprevisíveis.

No meu entender, a Medicina como um todo, por lidar com a interação de grande quantidade de fatores, deveria ser focalizada sob o aspecto da não-linearidade, a qual seria uma de suas principais características. Angiolo Tarocchi<sup>55</sup> em sua Tese de Doutorado intitulada *“L’agopuntura e le medicine alternative non convenzionali: dal paradigma alla prova.*



*Considerazioni teoriche e di metodo*”, afirma em relação ao conceito de doença que

**“La malattia è, nella sua essenza, un disordine delle strutture e/o delle funzioni, con alterazioni caratteristiche a livello tissutale, cellulare e molecolare. Una soddisfacente descrizione delle malattie parte dal quadro clinico e ne ricerca cause (eziologia) e meccanismi (patogenesi). La ricerca giunge a buon esito quando si tratta di cause bien precise, di solito ristrette ad uno o pochi fattori di danno fisico, chimico o biologico, ma trova ostacoli spesso insormontabili quando queste sono molteplici o quando la malattia origina da una serie di eventi susseguentisi nel tempo, in cui ognuno rimanda ad uno precedente”.**

Assim, pode-se considerar que as doenças ou os mecanismos fisiopatológicos em geral, comportam-se como parte de um Sistema Complexo Dinâmico Não-Linear Determinístico sendo comandados pela Teoria do Caos.

Aqui, alguém poderia querer contrapor o determinismo ao livre-arbítrio. O geneticista de populações Richard Lewontin tem sido um dos críticos do determinismo biológico, ou seja, de que os genes possam explicar todas as características dos indivíduos e das espécies e também seus comportamentos. De acordo com Lewontin,

**... “todo objeto biológico, mas especialmente um ser humano, é o nexa de um grande número de causas fracamente atuantes. Nenhuma, nem mesmo poucas dessas causas determinam a vida dos organismos (...) É essa estrutura de interação de múltiplos percursos causais que torna livres as criaturas vivas...”**<sup>56</sup>

Por outro lado, o físico austríaco Erwin Schrodinger (1887-1921), prêmio Nobel de 1933, no seu livro “O que é Vida?”, dedica o epílogo à discussão do assunto determinismo – livre arbítrio, concluindo pela preponderância do primeiro :

**“... os fenômenos do espaço-tempo de um organismo vivo, correspondentes à atividade de sua mente, a sua autoconsciência e as suas outras ações (considerando também sua estrutura complexa e a explicação estatística aceita da físico-química) são, se não estritamente determinísticos, pelo menos estatístico-determinísticos”.**<sup>57</sup>

Mesmo saindo do campo da Ciência e adentrando o da Filosofia, há disputa sobre o assunto. J.D.Thomas (1999), em seu livro “Razão, Ciência e Fé – Compreendendo a relação entre os fatos da Ciência e os argumentos da Fé”, contrapõe o livre-arbítrio ao determinismo e, no mínimo, abre a possibilidade para a co-existência de conceitos afirmando que **“graças à ciência moderna, já não existem os antigos argumentos infalíveis à favor do Determinismo”.**<sup>58</sup>

Não vejo, porém, oposição entre esses dois conceitos. Segundo Laplace,

**...“Uma inteligência que, para um instante dado, conhecesse todas as forças de que está animada a natureza, e a situação respectiva dos seres que a compõem, e se, além disso, essa inteligência fosse ampla o suficiente para submeter esses dados à análise, ela abarcaria na mesma fórmula os movimentos dos maiores corpos do Universo e os do mais leve átomo: nada seria incerto para ela, e tanto o futuro como o passado, estariam presentes aos seus olhos”.**<sup>58</sup>

Na prática, o estado de um sistema no instante inicial nunca é conhecido com precisão perfeita, ou seja, sempre se admite um pouco de acaso<sup>59</sup>. Então, de acordo com meu ponto de vista a relação entre determinismo e acaso/livre-arbítrio seria mais bem apresentada não em forma de oposição de conceitos, mas sim seqüencialmente (eliminando-se o aparente paradoxo referido por Ruelle<sup>59</sup>), ou seja: o livre-arbítrio atuaria a

cada instante do tempo presente, mas uma vez ocorrida esta atuação ficaria determinada a situação no instante futuro e assim sucessivamente. Em suma a cada ação de livre arbítrio no instante presente corresponderia necessariamente um efeito perfeitamente determinado no instante futuro. Haveria então uma espiral, onde o acaso incidindo sobre um conjunto de situações propiciaria o determinismo que receberia novamente influência do acaso levando a um novo determinismo e assim *ad infinitum*.

Em “O Homem esse Desconhecido” de autoria do prêmio Nobel de Medicina Aléxis Carrel (1873-1944)<sup>60</sup> encontram-se argumentos que corroboram esse modo de pensar, quando se lê:

***“O nosso crescimento faz-se à custa duma constante expurgação de nós próprios. Possuímos, no início da vida, vastas possibilidades. O nosso desenvolvimento só é limitado pelas fronteiras extensivas das nossas predisposições ancestrais. Mas a cada instante se impõe uma escolha, e cada uma das escolhas faz descer ao nada várias das nossas virtualidades. A necessidade de escolher um caminho único, de entre todos os que se nos apresentam, priva-nos de ver os países aonde nos conduziriam os outros caminhos. Os seres virtuais que na infância viviam dentro de nós vão morrendo um após o outro. Ao lado de cada velho, caminha o cortejo de todos aqueles que ele poderia ter sido, de todas as suas potencialidades abortadas. Somos ao mesmo tempo, um fluido que se solidifica, um tesouro que se estanca, uma história que se escreve, uma personalidade que se cria. A nossa ascensão ou a nossa descida, depende de fatores físicos, químicos e psicológicos, de vírus e de bactérias, da influência psicológica, do meio social e, finalmente, da nossa vontade”.***

Em “As leis do Caos” de Ilya Prigogine<sup>6</sup>, também há apoio para esse ponto de vista. Comentando sobre pontos de bifurcação em reações químicas, afirma que

***... “eles demonstram que até mesmo em nível macroscópico a nossa predição do futuro mistura determinismo e probabilidade. No ponto de bifurcação, a predição tem caráter probabilístico, ao passo***

**que entre os pontos de bifurcação, podemos falar de leis deterministas”.**

A maioria dos sistemas existentes na natureza é do tipo dinâmico (muda ao longo do tempo), com elevado componente determinístico, sendo não-linear e com dependência sensível das condições iniciais. Isto é Caos!

O organismo humano, indubitavelmente é um sistema com todas as características acima mencionadas. Até o momento, porém, os que se ocupam da Medicina têm-se concentrado preferencialmente em uma abordagem linear na qual os fenômenos quase sempre são tratados de forma estática (análise em um determinado ponto, transversal) e os efeitos são considerados diretamente proporcionais à causa, sendo pouco valorizado o comportamento dinâmico e não-linear. Mas, nas situações clínicas, encontramos uma assombrosa variabilidade nas condições finais com sensível dependência da condição inicial. Assim, pequenas disfunções em órgãos isolados levam paulatinamente a certos graus de disfunção à distância que progressivamente vão se associando e, de acordo com variáveis dependentes ou não de cada indivíduo, culminam às vezes em situações catastróficas como a morte. Isto explicaria porque os clínicos estão cada vez mais cientes da crescente onda de interesse a respeito da dinâmica não-linear.<sup>61</sup>

Na vivência médica diária observa-se com freqüência que pacientes com mesmos fatores de risco, em condições ambientais similares e com hábitos parecidos evoluem com manifestações clínicas de comportamento totalmente diverso e com respostas terapêuticas dispares.

Obviamente o comportamento de massa é razoavelmente uniforme, mas em termos individuais as diferenças se tornam marcantes. Como do ponto de vista clínico é com o indivíduo que nos devemos preocupar, torna-se clara a necessidade de maior entendimento da questão.

Uma predição

... “é simplesmente um dispositivo que conecta duas situações de acordo com as regras, de tal modo que a observação da primeira pode ser utilizada para prever a segunda, de acordo com as ditas regras. (...) As predições não implicam que haja alguma conexão causal entre as duas situações e, por fim, não sugerem que a alteração de valor de uma das variáveis, provocará uma alteração na outra. Uma explicação ou teoria relaciona também duas ou mais situações por meio de uma regra, porém neste caso, se pressupõe uma relação causal”.<sup>62</sup>

A Teoria do Caos quando aplicada à Medicina, permite entender as relações causais subjacentes nos eventos clínicos.

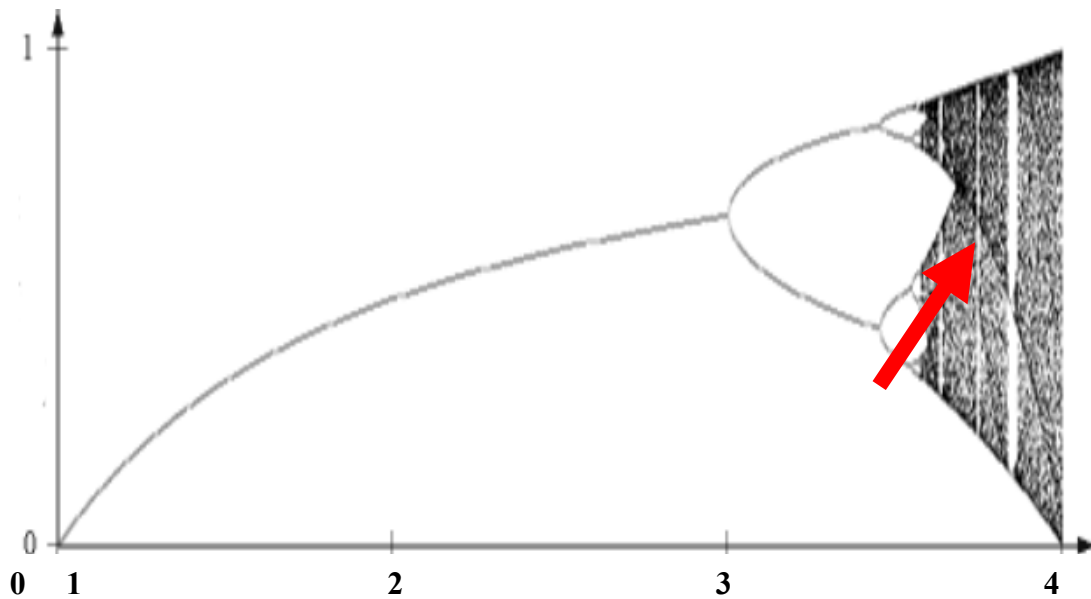
### **3.2. O organismo humano como sistema complexo não-linear e a implicação nos binômios Saúde-Doença e Vida-Morte**

Com base no que foi apresentado, elaboro a seguinte visão a respeito do relacionamento entre Teoria do Caos e Medicina.

1. O ser humano é constituído de sete ordens de átomos distribuído em cerca de 10 trilhões de células<sup>63</sup>. Essas células constituem os tecidos dos vários órgãos, os quais têm diferentes funções e interagem continuamente ao longo da vida de cada indivíduo. Sabe-se que o comportamento caótico determinístico pode ocorrer já em sistemas com

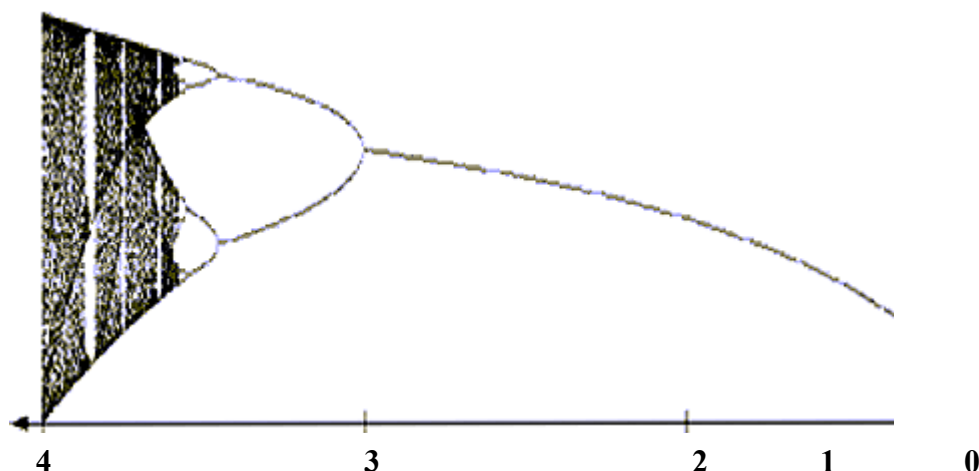
pelo menos três graus de liberdade.<sup>64</sup> Além disso, conforme já informado acima, na distinção entre sistemas randômicos e não-randômicos (caóticos) um sistema será não-randômico quando tiver modelos não-randômicos para cada uma de suas partes constituintes<sup>54</sup>. No organismo humano já foram detectados vários componentes com padrão caótico tais como a distribuição anatômica das árvores arterial, venosa, brônquica e do sistema His-Purkinje além de variáveis fisiológicas como, por exemplo, o intervalo entre os batimentos cardíacos, a pressão arterial, o fluxo sanguíneo, a respiração e a marcha, entre outros. Infere-se daí que o ser humano deve comportar-se como um sistema dinâmico complexo não-linear. Assim sendo, estaria sob este aspecto, comandado pelas leis do Caos.

2. Habitualmente a representação gráfica dos sistemas que obedecem a essa lei, é como a da Figura 3. Nota-se que à medida que o fator biótico aumenta (de 0 a 4) a curva sofre um processo de expansão até o aparecimento do caos.



*Figura 3. Curva representativa do desenvolvimento da equação logística com a progressão do fator biótico (0 a 4) até atingir a situação de caos (seta).*

3. A proposta do presente ensaio é de que na vida humana, alcança-se após o nascimento um potencial vital próprio de cada indivíduo (que pode variar de pouco acima de zero até quatro) e que pode oscilar para mais ou para menos na dependência de intervenções médicas ou higiênico-dietéticas. Entretanto, tende a decrescer, manifestando-se as doenças ou estados funcionalmente mais comprometidos até ser atingido o valor mínimo de zero, sobrevivendo a morte (Figura 4).



*Figura 4. Representação seqüencial esquemática da vida humana, de acordo com o autor, partindo de um determinado potencial biótico ao nascimento o qual vai regredindo (p.ex: 4 a 0) até atingir a situação de equilíbrio (morte).*

4. A correlação clínica se daria da seguinte forma: com potencial vital entre 4,0 e 3,6 os seres humanos estariam em uma fase de máxima vitalidade (Caos), o que equivaleria ao estado de saúde completa. Com potencial entre 3,6 e 3,0 apareceriam os padrões de bifurcação, que passariam a corresponder aos padrões básicos dos grupos de doença (estados patológicos iniciais). Variando entre 3,0 e 1,0 haveria degeneração (desorganização) progressiva levando a estados patológicos avançados.
5. A justificativa para a desorganização progressiva estaria intimamente ligada ao conceito de Entropia. Esse conceito foi criado em torno de 1850 pelo físico alemão Rudolf Clausius ao revisar as leis propostas pelo engenheiro francês Sadi Carnot as quais vieram a ser os fundamentos da termodinâmica. A segunda lei da termodinâmica estabelece que qualquer



transformação tem um custo energético ao qual Clausius denominou de entropia com significado de *regressão*<sup>44</sup>. A entropia explica porque o calor flui espontaneamente dos corpos quentes para os corpos frios, sendo que o contrário nunca acontece: a energia pode ser perdida em entropia mas não o contrário<sup>65</sup>. O aspecto fascinante da entropia (entropia positiva) é o de que ela está presente em todos os processos que ocorrem no universo. A energia do universo é constante, mas sua entropia está sempre aumentando. Além disso, é digna de nota a conexão entre Entropia e Tempo, uma vez que Entropia e Tempo são os únicos parâmetros do universo que caminham em uma única direção: “**A Entropia acompanha a flecha do tempo**”<sup>66</sup>. A entropia é uma medida de desordem e sabe-se que a informação é encontrada na desordem (quanto mais microestados maior a quantidade de informação). Logo, quanto mais desordem mais informação e, desse modo, a entropia passaria a ser também uma medida da informação. Por outro lado, estados de equilíbrio são estados de mínima informação e informação (útil) ainda se relaciona com entropia negativa<sup>65</sup>.

6. Debruçamo-nos sobre esta aparente contradição conseguindo desenvolver uma representação gráfica que facilita o entendimento (Figura 5), no que se refere à aplicação em Medicina, como se segue. É certo que quanto mais informação mais entropia e conseqüentemente mais desordem. Se o conjunto dessa informação tende ao comportamento aleatório (ruído) então a entropia positiva do sistema

aumenta. Porém se a informação é de alta qualidade, coerente, benéfica, útil, etc, culmina, na verdade, em entropia negativa, ou seja, redução da entropia positiva. Quanto maior o nível de informação que um indivíduo possui, maior a elevação do seu nível intelectual o que lhe facilita a tomada de decisão ou o modo como usar seu conhecimento<sup>67</sup>. Isso se estende a qualquer tipo de sistema. Assim, no que se refere à Medicina, o aumento de informação levaria à passagem progressiva da ordem para a desordem. Essa desordem tendendo ao comportamento aleatório levaria à desorganização e conseqüentemente ao aumento de entropia positiva, doenças e morte (equilíbrio) ao longo da flecha do tempo. A desordem, uma vez tendendo ao comportamento caótico, culminaria em organização e, portanto, ao ganho de entropia negativa, levando à saúde e manutenção da vida (estabilidade ou quase-estabilidade), enquanto essa condição de organização puder ser mantida. Edgar Morin<sup>44</sup> discute bem esse assunto, adicionando o termo *neguentropia* (“regressão da regressão “ou “negação da regressão”). Entropia e neguentropia seriam duas leituras da mesma grandeza, uma segundo o sinal positivo e outra segundo o sinal negativo, a exemplo da aceleração e da desaceleração, para a velocidade, e do aumento ou perda do peso corporal. Assim, de acordo com o predomínio da organização ou da desorganização teríamos, respectivamente, mais neguentropia (“entropia negativa”) ou mais entropia propriamente dita (“entropia positiva”). Morin<sup>44</sup> introduz ainda a noção de neguentropia-processo, aplicável a uma organização

ou sistema dotada de generatividade diferenciando-a da neguentropia-medida, que quantifica estados. A neguentropia-processo não contradiz a neguentropia-medida pois mesmo sistemas altamente organizados fatalmente, ao longo da flecha do tempo, obedecem à segunda lei da termodinâmica e acabam reduzindo sua neguentropia-medida (a entropia positiva sempre aumenta!).

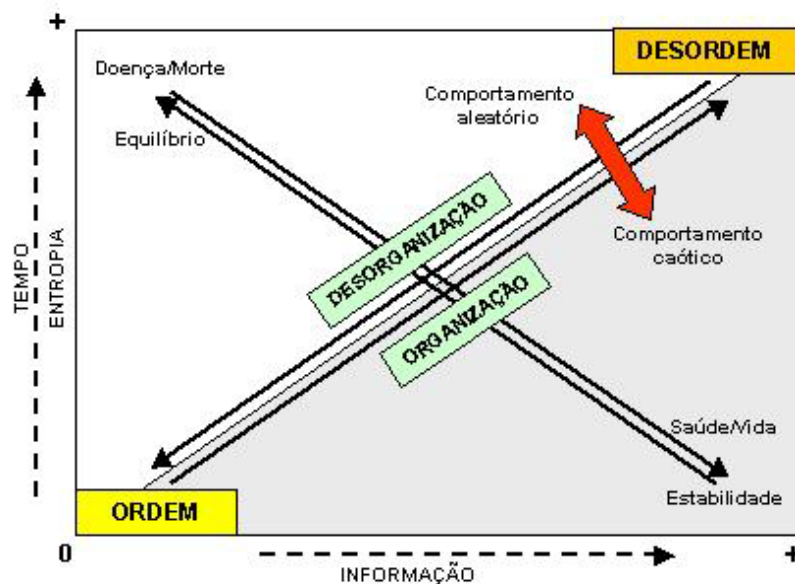


Figura 5. Esquema demonstrando, na proposição do autor, a interação entre Informação e Entropia, Ordem e Desordem e entre Organização e Desorganização de acordo com o comportamento aleatório ou caótico do sistema.

7. No caso de desorganização progressiva (doenças, envelhecimento, etc.) a recuperação de um potencial vital mais elevado seria progressivamente mais difícil (quanto mais entropia positiva maior a necessidade de oferta de entropia negativa para minorar o processo), embora não impossível, graças a procedimentos terapêuticos mais agressivos, como por exemplo um transplante cardíaco. A velocidade das mudanças nesse potencial

biótico seria variável de indivíduo para indivíduo, sendo que o processo completo em nascidos vivos poderia então se situar entre minutos e mais de 90 anos. Quando Alexis Carrel discute o que chamou de **“tempo Interior”** no livro O “Homem, esse Desconhecido”, insere argumentos que vêm ao encontro do acima exposto. Pela simplicidade e clareza com que são descritos os fatos são reproduzidos no presente texto:

**“O tempo interior é a expressão das modificações do corpo e das atividades durante o decorrer da vida. Equivale à ininterrupta sucessão dos estados estruturais, humorais, fisiológicos e mentais que constituem a nossa personalidade. É uma dimensão de nós próprios [...] O tempo fisiológico é uma dimensão fixa, formada pela série de todas as modificações orgânicas do ser humano, desde a sua concepção até a sua morte. Pode também ser considerado como um movimento, como os estados sucessivos que compõem, sob os olhos do observador, a nossa quarta dimensão. De entre esses estados, uns são rítmicos e reversíveis, como as pulsações do coração, as contrações dos músculos, os movimentos do estômago e os do intestino, as secreções das glândulas do aparelho digestivo e a menstruação; outros são progressivos e irreversíveis, como a perda da elasticidade da pele, o embranquecimento dos cabelos, o aumento dos glóbulos vermelhos do sangue e a esclerose dos tecidos e das artérias. Os movimentos rítmicos e reversíveis também se alteram no decorrer da vida, sofrendo como os outros, uma alteração progressiva e irreversível. Ao mesmo tempo, a constituição dos humores e dos tecidos modifica-se. É a este movimento complexo que se dá o nome de tempo fisiológico. O outro aspecto do tempo interior é o tempo psicológico”<sup>60</sup>.**

Impossível não vislumbrar nesse texto a ação da entropia positiva na deterioração progressiva da fisiologia dos indivíduos.

8. Um organismo só consegue manter-se vivo tentando livrar-se continuamente da entropia positiva. Conforme Andrade<sup>68</sup>, a vida manifesta-se exatamente como um fenômeno criador de ordem; por conseguinte, como um processo neguentrópico. Para tanto temos que comer e respirar para que se processe o metabolismo. Segundo

Schrödinger<sup>57</sup>, a palavra grega metabolismo significa troca ou câmbio. O essencial do metabolismo seria garantir ao organismo sucesso em se livrar de toda a entropia positiva que ele não pode deixar de produzir justamente por estar vivo e o mecanismo seria extraindo entropia negativa do ambiente e dos alimentos. Observe-se que só pode haver troca na presença de um gradiente seja ele de que espécie for.

9. Apesar de todos os esforços, mesmo que se consiga reversões temporárias, a entropia global positiva sempre progride (segue a direção da flecha do tempo), sendo inevitável o atingimento de um estado de entropia positiva máxima individual. O estado de entropia máxima equivaleria à desorganização máxima (Equilíbrio) correspondendo à Morte.
10. O objetivo primordial da Medicina seria, então, protelar o mais possível o estágio de entropia positiva máxima, tanto via orientações higiênico-dietéticas quanto pelo uso eventual de medicamentos ou procedimentos invasivos.

Reforçando o que foi dito, fica demonstrado que o organismo humano deve comportar-se como um sistema não-linear e sendo assim deve obedecer à Teoria do Caos, criando-se com isso a implicação de que os conceitos relacionados à essa Teoria podem ser estendidos aos binômios Saúde-Doença em senso estrito e a Vida-Morte, em senso lato. Nesse sentido, o Caos teria conotação positiva refletindo a situação de Saúde, ou seja, o organismo estando preparado para responder favoravelmente às agressões do meio, dispondo para tanto de toda sua potencialidade (na

presente proposição equivaleria a potencial vital acima de 3,6). Uma vez perdida a situação de Caos a alteração progressiva da fisiologia levaria aos estados de Doença (potencial vital decrescente sob ação da entropia), até a ocorrência do Equilíbrio e conseqüentemente a Morte.

### **3.3. Comprovação da Literatura sobre a Relação entre Variáveis Fisiológicas e a Teoria do Caos e a Associação entre Doença e Perda do Padrão Caótico**

A aplicação de métodos analíticos derivados da dinâmica não-linear embasados na Teoria do Caos e na matemática fractal tem permitido uma nova abordagem no estudo e entendimento das características desses fenômenos dinâmicos<sup>61,69</sup>. Wagner & Persson<sup>70</sup> fazem ampla revisão sobre “Caos no sistema cardiovascular”. É evidenciada a importância da variabilidade da frequência cardíaca e, conseqüentemente, da variabilidade do intervalo RR no traçado eletrocardiográfico como um marcador de normalidade. Tem sido comprovado que essa variabilidade da frequência cardíaca, que é modulada pelo sistema nervoso autônomo, exhibe comportamento não-linear.

As séries temporais da frequência cardíaca, em indivíduos saudáveis, têm comportamento fractal (“fractal-like”) porque demonstram auto-similaridade em uma ampla faixa de escalas temporais. Sabe-se que a propriedade de fractal é característica dos comportamentos não-lineares caóticos, tendo-se aí um elo entre normalidade ou saúde e Caos.

Quando há perda do comportamento caótico (não-linear) em favor do comportamento cíclico ou da ausência de variabilidade, há correspondência com passagem de situações de normalidade ou de saúde, para situações de anormalidade ou maior risco de morte.

Huikuri *et al.*<sup>69</sup> estudaram a correlação entre as propriedades fractais da dinâmica do intervalo RR em pacientes com função ventricular reduzida, após infarto agudo do miocárdio, concluindo que as características fractais de curto prazo (índice  $\alpha_1$ ) fornecem informação prognóstica mais potente que as medidas tradicionais da variabilidade RR. Admitiram como nível de corte valores de  $\alpha_1$  inferiores a 0,75. Esse expoente de curto prazo foi o mais potente preditor independente de morte por qualquer causa, após ajuste para outras variáveis. Ele também foi capaz de prever independentemente a morte de causa arritmica, o que não foi possível por parte das outras medidas de variabilidade da frequência cardíaca após ajuste para fatores clínicos de risco.

A *Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing Electrophysiology*<sup>71</sup>, em 1996, fez um levantamento de estudos selecionados investigando o valor clínico da variabilidade da frequência cardíaca em outras doenças cardíacas, que não o infarto agudo do miocárdio. Em resumo, ficou constatado que em hipertensos, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, em portadores de regurgitação mitral crônica ou prolapso, em miocardiopatas, em casos de parada cardiorespiratória ou morte súbita e em transplantados

há nítida tendência à perda da variabilidade da frequência cardíaca. Nesses casos há predomínio da maior presença de baixas frequências na análise do poder espectral ou, alternativamente, menor presença de altas frequências (>0,04 Hz ; maior que 0,1 Hz; de 0,02 a 1,0 Hz; de 0,35 a 0,5 Hz; conforme o trabalho estudado) na análise do poder espectral e redução da atividade parassimpática (tono vagal) com predomínio do tono simpático nesses pacientes.

No que se refere à área Vascular, vários aspectos já foram estudados constatando-se comportamento caótico. Entre eles inclui-se a variação da pulsatilidade de capilares sangüíneos nas polpas digitais, tendo-se encontrado valores positivos do expoente de Lyapunov, um índice da dinâmica não-linear que quando positivo classifica o sistema como caótico. Essa variação foi topologicamente independente da variabilidade da frequência cardíaca. Variações da dinâmica dos vasos sangüíneos de várias outras regiões do corpo também ocorrem e essas variações poderiam depender tanto da atuação local do sistema nervoso autônomo quanto de oscilações na concentração citosólica de cálcio.

Assim sendo, constata-se pela literatura a relação entre variáveis fisiológicas e a Teoria do Caos.

A variabilidade do intervalo RR (*“Heart Rate Variability; HRV”*) pode ser estudada no domínio do tempo (*“time domain”*) ou no domínio da frequência (*“frequency domain”*). No domínio do tempo são analisados principalmente o desvio-padrão de todos os intervalos RR entre batimentos normais (SDNN), o desvio-padrão do intervalo médio entre batimentos



normais em curto período (geralmente 5 minutos; SDANN), a raiz quadrada da diferença quadrática média de intervalos sucessivos entre batimentos normais (RMSSD), o número de diferenças de intervalo entre batimentos sucessivos superior a 50 milisegundos (NN50), a proporção resultante da divisão do NN50 pelo número total de intervalos entre batimentos normais (pNN50) e o índice triangular da variabilidade da frequência cardíaca que é representado pelo número de todos os intervalos entre batimentos normais dividido pela densidade máxima da distribuição. O RMSSD e o pNN50 refletem a atividade vagal.

No domínio da frequência pode ser quantificado o poder espectral total e o poder espectral nas frequências ultra-baixa (< 0,0033 Hz), muito baixa (0,0033 Hz a 0,04 Hz), baixa (0,04 a 0,15 Hz) que reflete a atividade simpática modulada pela parassimpática e alta (0,15 a 0,4 Hz) que reflete a atividade parassimpática.

Com base nas medidas mencionadas, se pode ainda construir gráficos nos quais cada intervalo RR é registrado em função do intervalo RR prévio (Gráficos de Poincaré) calculando-se daí o desvio-padrão da variabilidade instantânea do intervalo RR (SD1) em milisegundos e o desvio-padrão da variabilidade contínua (SD2) em milisegundos além de gráficos do Poder Espectral (“Power Law Scaling Analysis”) relacionando o Poder espectral e a frequência de onde deriva o expoente  $\beta$  e gráficos da Análise Destendenciada da Flutuação (“Detrended Fluctuation Analysis - DFA”) que avalia a propriedade fractal de curto e médio prazos do intervalo RR, obtendo-se os índices  $\alpha_1$  (para agrupamentos abaixo de 11 batimentos) e  $\alpha_2$

(para agrupamentos acima de 11 batimentos). Outros dois parâmetros de avaliação derivados do estudo dos intervalos RR são a Autocorrelação e a Entropia aproximada (ApEn) .

A “Task Force of the European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing Electrophysiology”<sup>71</sup> publicou em 1996 a padronização de medidas, a interpretação fisiológica e as recomendações para uso clínico da variabilidade da frequência cardíaca. Quanto aos valores a serem considerados para comparação faz, porém, uma advertência, no sentido de que não foram estudados grandes contingentes de indivíduos normais e sim pequenas quantidades, o que faz com que os valores admitidos como controle devam ser considerados como aproximações e que conclusões clínicas não devem ser extrapoladas com base nesses mesmos dados. A Diretriz sobre Arritmias Cardíacas da Sociedade Brasileira de Cardiologia<sup>72</sup> comenta sucintamente o tópico da variabilidade da frequência cardíaca sem mencionar os aspectos da não-linearidade ou da Teoria do Caos e também não estabelece os valores normais dos parâmetros básicos. Nossa interpretação é a de que ainda é necessário o acúmulo de maiores informações nesse campo. Assim sendo adotamos uma abordagem mais geral e centrada em aspectos clínicos como será visto no próximo item.

### **3.4. Casos da Experiência Pessoal Avaliados em Estudo Piloto para Caracterizar a Relação entre Presença ou Ausência de Caos e Estados de Saúde ou Doença**

De nossa vivência pessoal inicial com o assunto apresentamos os casos de um estudo piloto que visava caracterizar a relação entre Caos e Saúde ou, inversamente, a associação entre doença e perda do padrão caótico. Esses participantes foram monitorados com equipamento Polar<sup>®</sup> obtendo-se a variabilidade do intervalo RR batimento a batimento a qual foi analisada com o software HRV (Universidade de Kuopio – Finlândia) para determinação da variabilidade nos domínios do tempo e da frequência e gráficos de Poincaré, software *Statistica for Windows 5.1* (StatSoft) para cálculos de autocorrelação e aplicativo Excel (Windows) para cálculos da Entropia Aproximada, conforme detalhado no Método. Para cada caso são apresentados ainda a súmula do relatório e gráficos do “scattergrama” tridimensional e bidimensional para visibilização do atrator estranho.

#### **Caso 1**

A.B.G.K., sexo feminino, 4 anos de idade, assintomática e com exame físico normal. Após consentimento informado fornecido pela mãe, foi incluída no estudo piloto considerada como Controle, tendo sido submetida a registro de batimentos cardíacos por 60 minutos, para estudo da variabilidade da

freqüência cardíaca e avaliação de parâmetros indicativos da presença ou não de caos. Foram captados ao longo de 60 minutos de registro, cerca de 6800 batimentos. Os 17 primeiros minutos foram com a criança em estado de vigília e os restantes durante estado de sono. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da freqüência além dos índices geométricos, no estado de vigília e durante o sono encontram-se nas Tabelas 1 a 4 seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados e mais os respectivos “scattergramas” tridimensional e bidimensional para visibilização do atrator (Figuras 6a e 6b).

Tabela 1. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso 1, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000 e 2000 batimentos cardíacos.

Caso 1	Mean		Mean		RMSSD	NN50	pNN50	RR	triang	TINN	SD1	SD2	SD1/SD2
	RR (s)	STD (s)	HR (bpm)	STD (bpm)									
1_100	0,505	0,032	119,25	7,15	17,8	2	2	0,041	135	12,1	44,1	0,274	
1_500	0,523	0,024	115,02	5,29	14,8	1	2	0,051	135	11,0	36,3	0,303	
1_1000	0,524	0,025	114,9	5,58	16	9	0,9	0,055	140	11,9	37,9	0,314	
1_2000	0,533	0,028	112,92	5,92	18,6	40	2	0,066	170	13,8	46,2	0,299	

Tabela 2. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso 1, no domínio da freqüência e índices geométricos, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000 e 2000 batimentos cardíacos.

Caso 1	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power ( $ms^2$ )	Power (%)	Peak (Hz)	Power ( $ms^2$ )	Power (%)	LF (n.u.)	Peak (Hz)	Power ( $ms^2$ )	Power (%)	HF (n.u.)	
1_100	0	0	0	0,0703	522	96,5	93,8	0,4219	19	3,5	3,4	27,691
1_500	0	0	0	0,0645	219	84,8	77,8	0,459	39	15,2	14	5,559
1_1000	0	0	0	0,0645	257	84,1	78,9	0,457	49	15,9	14,9	5,286
1_2000	0	0	0,1	0,0566	310	89,3	75,5	0,4492	37	10,6	9,0	8,411

Tabela 3. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso1, no domínio do tempo, em estado de sono, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 1	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	pNN50 (%)	RR				
								triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/ SD2
1_100	0,578	0,035	104,28	6,25	25,7	3	3,0	0,070	165	19,1	49,2	0,388
1_500	0,579	0,036	104,10	6,20	28,4	31	6,2	0,064	175	21,0	48,9	0,429
1_1000	0,581	0,033	103,70	5,72	29,0	72	7,2	0,067	190	21,4	43,8	0,488
1_2000	0,577	0,027	104,17	4,80	25,7	79	4,0	0,060	170	19,1	36,0	0,530
1_3000	0,574	0,025	104,73	4,38	23,3	83	2,8	0,054	170	17,4	33,4	0,521
1_4000	0,574	0,029	104,89	5,11	24,4	147	3,7	0,057	195	18,1	40,9	0,442

Tabela 4. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso1, no domínio da frequência e índices geométricos, em estado de sono, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 1	VL	VL	VL	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	LF (n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	HF (n.u.)	
1_100	0	0	0,0	0,0605	357	78,2	66,5	0,4102	99	21,8	18,5	3,589
1_500	0	81	13,4	0,0781	367	61,1	63,7	0,3926	153	25,4	26,5	2,402
1_1000	0	16	3,2	0,0723	306	62,9	58,2	0,3828	165	33,9	31,4	1,853
1_2000	0	0	0,1	0,0684	204	60,0	53,4	0,3848	136	40,0	35,6	1,501
1_3000	0,0332	0	0	0,0703	168	59,7	53,4	0,3848	113	40,3	36,0	1,483
1_4000	0	36	7,6	0,0605	316	67,6	67,6	0,3848	116	24,8	24,8	2,728

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag\_10), para 500 batimentos cardíacos em estado de vigília foram:

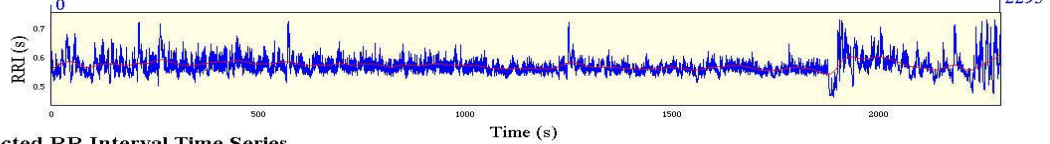
<u>Lag</u>	<u>Autocorrelação</u>
0	1,000000
1	0,830615
2	0,655702
3	0,622006
4	0,578596
5	0,434307
6	0,294992
7	0,224784
8	0,190248
9	0,106963
10	0,028400

A entropia aproximada, para 500 batimentos (-ApEn 500, 2, 15%SD), em estado de vigília, foi de 1,5173. O comportamento descendente lento dos coeficientes de correlação e a entropia elevada sugerem normalidade. Isto confere com o fato do caso\_1 ser realmente de uma criança saudável (controle).

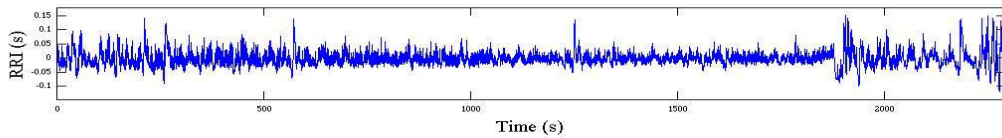
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade da frequência cardíaca do caso\_1, para um dos tempos estudados (4000 batimentos, em estado de sono). Destaca-se a ampla variabilidade do intervalo RR e o formato “em raquete” ou “em ramalhete” evidenciado no gráfico de Poincaré, indicando comportamento fisiológico normal.

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



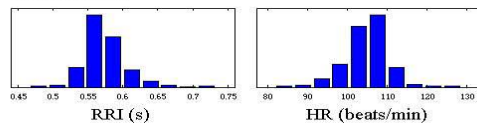
Selected RR Interval Time Series



**Time Domain Results**

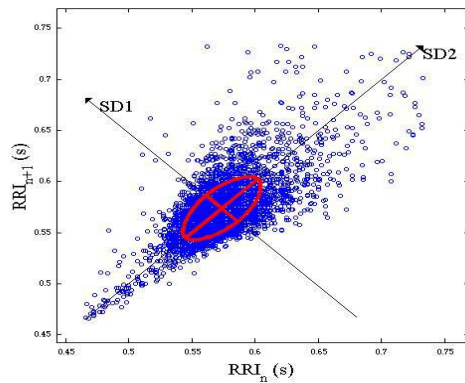
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.574
STD	(s)	0.029
Mean HR*	(1/min)	104.89
STD	(1/min)	5.11
RMSSD	(ms)	24.4
NN50	(count)	147
pNN50	(%)	3.7
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.057
TINN	(ms)	195.0

**Distributions\***

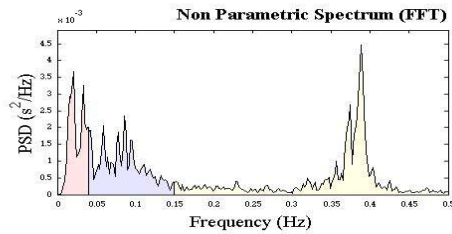


**Poincare Plot\***

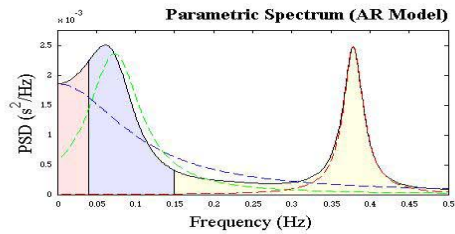
SD1 = 18.1 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 40.9 ms ↔ (Long-term HRV)



**Frequency Domain Results**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0215	66	20.8	
LF	0.0859	98	30.9	39.0
HF	0.3887	153	48.3	61.0
LF/HF			0.639	



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	27	7.1	
LF	0.0723	235	61.6	59.8
HF	0.3789	119	31.3	30.3
LF/HF			1.970	

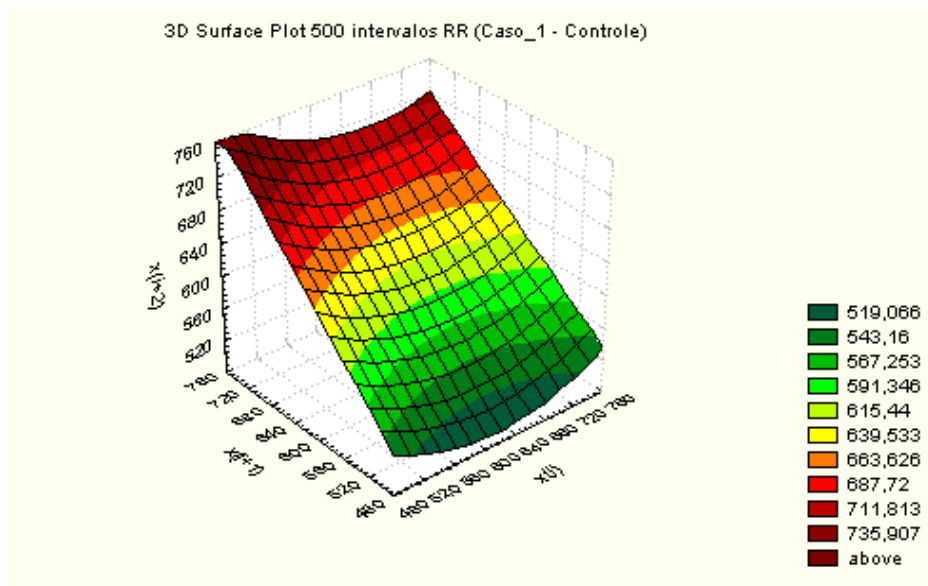


Figura 6a. "Scattergrama" tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_1.

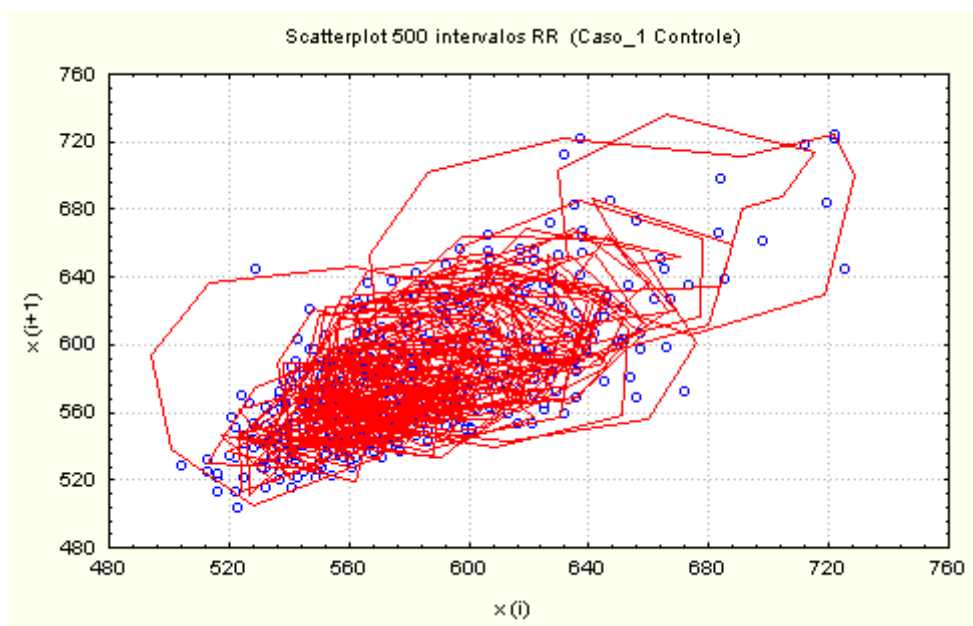


Figura 6b. "Scattergrama" bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] com a variabilidade do intervalo RR (500 intervalos) do caso\_1 para visualização do "atrator estranho".



## **Caso 2**

J.L.N., sexo masculino, 58 anos de idade, em aparente bom estado geral, com queixa de adinamia e tendo diagnóstico de hepatite por vírus C, cirrose e carcinoma hepatocelular. Realizando exames de avaliação no protocolo de transplante hepático. Etilista e tabagista. Nega diabetes. Normotenso. Usa betabloqueador (propranolol 40 mg/dia). Exame físico cardiológico normal. Eletrocardiograma com extrassístoles atriais trigeminadas. Radiograma de tórax normal. Ecocardiograma normal com massa ventricular esquerda normal, diâmetros normais, válvulas cardíacas normais, fração de ejeção normal. Cateterismo cardíaco com coronárias normais. Foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 3.600 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 5 e 6, seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com o respectivo “scattergrama” tridimensional.

Tabela 5. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso2, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000 e 3000 batimentos cardíacos.

Caso 2	Mean		Mean		RMSSD	NN50	pNN50	RR				
	RR	STD	HR	STD				triang	TINN	SD1	SD2	SD1/SD2
	(s)	(s)	(bpm)	(bpm)	(ms)	(N)	(%)	Index	(ms)	(ms)	(ms)	
2_100	1,053	0,303	63,50	22,56	519,1	99	100	0,049	555	375,0	217,8	1,722
2_500	1,054	0,298	63,24	22,18	515,1	499	100	0,108	630	370,6	215,3	1,721
2_1000	1,061	0,301	62,87	22,12	520,2	998	99,9	0,109	640	374,1	217,4	1,721
2_2000	1,063	0,301	62,75	22,00	518,2	1981	99,1	0,114	640	372,5	222,0	1,678
2_3000	1,061	0,299	62,77	21,84	515,6	2980	99,4	0,125	685	370,6	221,0	1,677

Tabela 6. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso2, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000 e 3000 batimentos cardíacos.

Caso 2	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak	Power	Power	Peak	Power	Power	(n.u.)	Peak	Power	Power	(n.u.)	
	(Hz)	(ms <sup>2</sup> )	(%)	(Hz)	(ms <sup>2</sup> )	(%)		(Hz)	(ms <sup>2</sup> )	(%)		
2_100	0,0000	0	0,0	0,0527	110	0,3	0,3	0,3145	40032	99,7	99,6	0,003
2_500	0,0000	0	0,0	0,0449	125	0,2	0,2	0,3164	74543	99,8	101,7	0,002
2_1000	0,0000	117	0,2	0,1016	50	0,1	0,1	0,3145	54485	99,7	101,7	0,001
2_2000	0,0371	221	0,4	0,0000	0	0,0	0,0	0,3125	51895	99,6	100,9	0,000
2_3000	0,0000	634	1,2	0,0000	0	0,0	0,0	0,3125	52656	98,8	104,5	0,000

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag<sub>10</sub>), para 500 batimentos cardíacos em estado de vigília mostraram comportamento periódico o que contraria o caos:

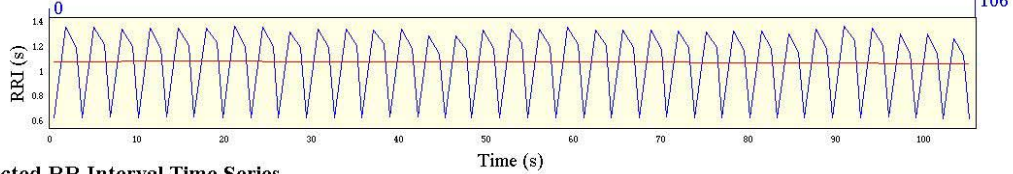
<u>Lag</u>	<u>Autocorrelação</u>
0	1,000000
1	-0,493790
2	-0,491447
3	0,991037
4	-0,491035
5	-0,489368
6	0,983351
7	-0,489259
8	-0,486891
9	0,977057
10	-0,486475

A entropia aproximada, para 500 batimentos (-ApEn 500, 2, 15%SD), em estado de vigília, foi de 0,0173 o que representa um valor bastante baixo. Se a entropia é baixa, conclui-se que há tendência para o equilíbrio. Esse dado associado aos coeficientes de auto-correlação indica, de acordo com nossa proposta, estado de doença grave o que realmente era (hepatopatia grave, carcinoma hepatocelular, indicação de transplante hepático).

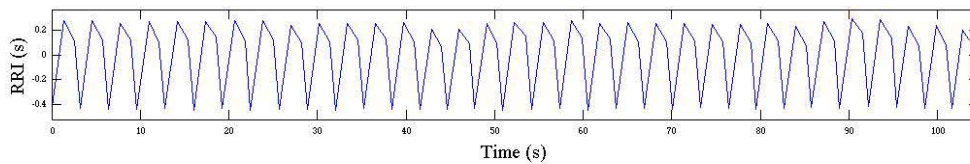
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade da frequência cardíaca do caso\_2, para um dos tempos estudados (100 batimentos, em estado de vigília). Destaca-se a evidente periodicidade do intervalo RR e a perda total do formato no gráfico de Poincaré, indicando comportamento fisiológico anormal.

# Heart Rate Variability Analysis

## RR Interval Time Series



## Selected RR Interval Time Series



Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	1.053
STD	(s)	0.303
Mean HR*	(1/min)	63.50
STD	(1/min)	22.56
RMSSD	(ms)	519.1
NN50	(count)	99
pNN50	(%)	100.0
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.049
TINN	(ms)	555.0

**Distributions\***

**Poincare Plot\*** SD1 = 375.0 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 217.8 ms ↔ (Long-term HRV)

**Frequency Domain Results**

**Non Parametric Spectrum (FFT)**

Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0332	1	0.1	
LF	0.0547	2	0.3	0.3
HF	0.3164	755	99.6	99.7
LF/HF			0.003	

**Parametric Spectrum (AR Model)**

Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	0	0.0	
LF	0.0527	110	0.3	0.3
HF	0.3145	40032	99.7	99.6
LF/HF			0.003	

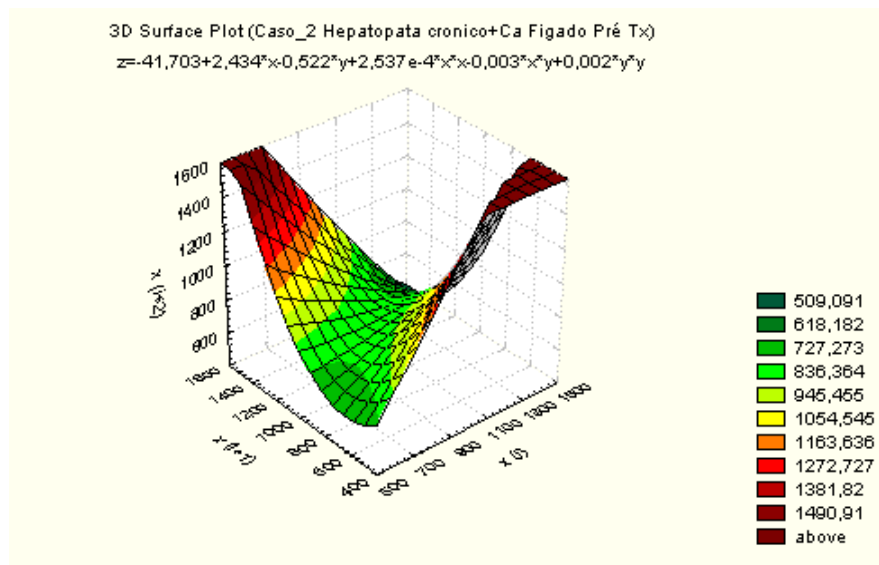


Figura 7a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_2.

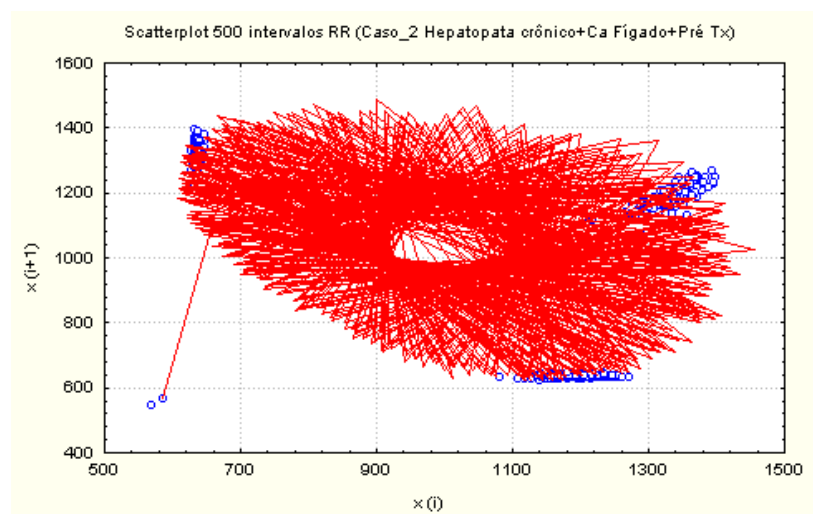


Figura 7b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] com a variabilidade do intervalo RR (500 intervalos) do caso\_5 para visualização do “atrator estranho”. Note-se o padrão de periodicidade, o que sugere perda do caos.

### **Caso 3**

L.S.S., sexo feminino, 32 anos de idade, em bom estado geral, assintomática, tendo sido submetida a transplante cardíaco há 2 anos. Veio ao hospital para ser submetida a cateterismo controle e biópsia miocárdica, em conformidade com o protocolo. Em uso de medicação imunossupressora (rapamicina e microfenolato) além de ácido fólico e medicação protetora gástrica. Exame físico: taquicardica (118), sem sinais de insuficiência cardíaca. Foram captados ao longo de 55 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 6.600 batimentos. Observação: O resultado da biópsia mostrou rejeição grau II. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 7 e 8, seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com o respectivo “scattergrama” tridimensional.

Tabela 7. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso3, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000, 4000, 5000 e 6000 batimentos cardíacos.

Caso 3	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	pNN50 (%)	RR triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/SD2
3_100	0,509	0,003	117,82	0,90	4,3	6	0,1	0,008	60,0	4,0	6,3	0,635
3_500	0,511	0,001	117,36	0,34	1,7	0	0,0	0,008	1005,0	1,5	4,1	0,366
3_1000	0,511	0,001	117,36	0,34	1,7	0	0,0	0,008	1005,0	1,5	4,1	0,366
3_2000	0,511	0,002	117,45	0,44	2,1	0	0,0	0,014	55,0	1,9	4,7	0,404
3_3000	0,511	0,001	117,38	0,34	1,7	0	0,0	0,008	1005,0	1,5	4,2	0,357
3_4000	0,510	0,001	117,63	0,36	1,7	0	0,0	0,011	1010,0	1,5	5,0	0,300
3_5000	0,509	0,001	117,87	0,36	1,7	0	0,0	0,011	1010,0	1,5	5,9	0,254

Tabela 8. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso3, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000, 4000, 5000 e 6000 batimentos cardíacos.

Caso 3	VLFF	VLFF	VLFF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	
3_100	0,0000	0	24,3	0,0000	0	0,0	0,0	0,4141	1	75,7	24,8	0,000
3_500	0,0137	0	73,0	0,0000	0	0,0	0,0	0,6738	0	27,0	21,0	0,000
3_1000	0,0137	0	73,0	0,0000	0	0,0	0,0	0,6738	0	27,0	21,0	0,000
3_2000	0,0000	1	63,2	0,0000	0	0,0	0,0	0,5352	0	36,8	30,7	0,000
3_3000	0,0195	0	74,0	0,0000	0	0,0	0,0	0,6758	0	26,0	20,6	0,000
3_4000	0,0234	0	76,9	0,0000	0	0,0	0,0	0,6758	0	23,1	21,0	0,000
3_5000	0,0215	0	76,9	0,0000	0	0,0	0,0	0,6836	0	23,1	20,9	0,000

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag<sub>10</sub>), para 500 batimentos cardíacos em estado de vigília mostraram-se elevados e de forma mantida, indicando baixa variabilidade, o que é esperado em um coração denervado, apesar de já com 2 anos de evolução pós transplante cardíaco.

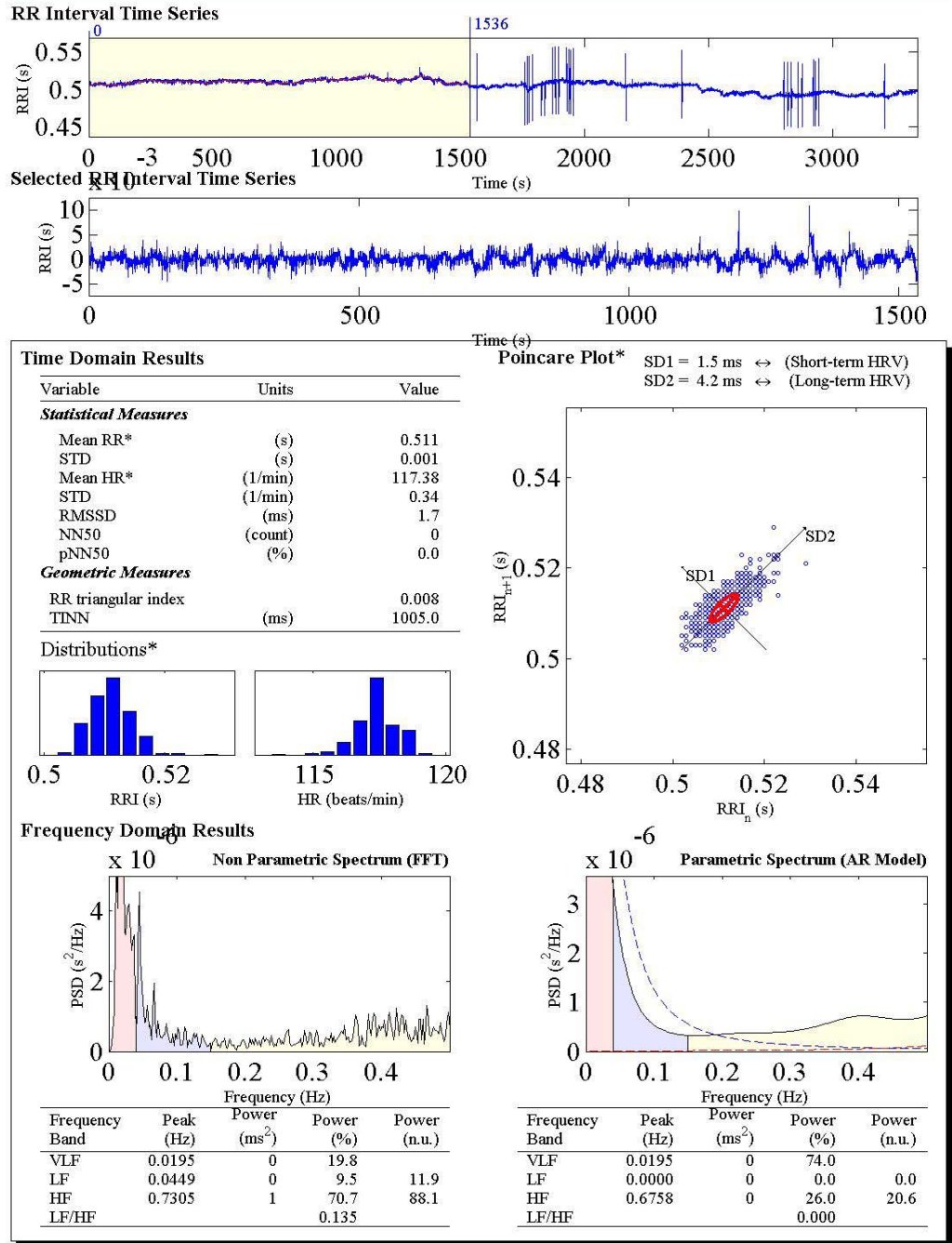
<u>Lag</u>	<u>Autocorrelação</u>
0	1,000000
1	0,602625
2	0,736043
3	0,721684
4	0,724186
5	0,697963
6	0,721435
7	0,689071
8	0,695282
9	0,697509
10	0,682752

A entropia aproximada, para 500 batimentos (-ApEn 500, 2, 15%SD), em estado de vigília, foi de 1,6790 o que corresponde a um estado de saúde. Este achado é interessante já que o coração mesmo com indícios de denervação ainda está repercutindo o estado global da paciente. A realização desta avaliação em outros casos pós-transplante deverá permitir melhores conclusões a respeito.

Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade da frequência cardíaca do caso\_3, para um dos tempos estudados (3000 batimentos, em estado de vigília). Destaca-se a baixíssima variabilidade do intervalo RR e o formato tendente a puntiforme evidenciado no gráfico de Poincaré decorrente de valores muito baixos de SD1 e SD2.



# Heart Rate Variability Analysis



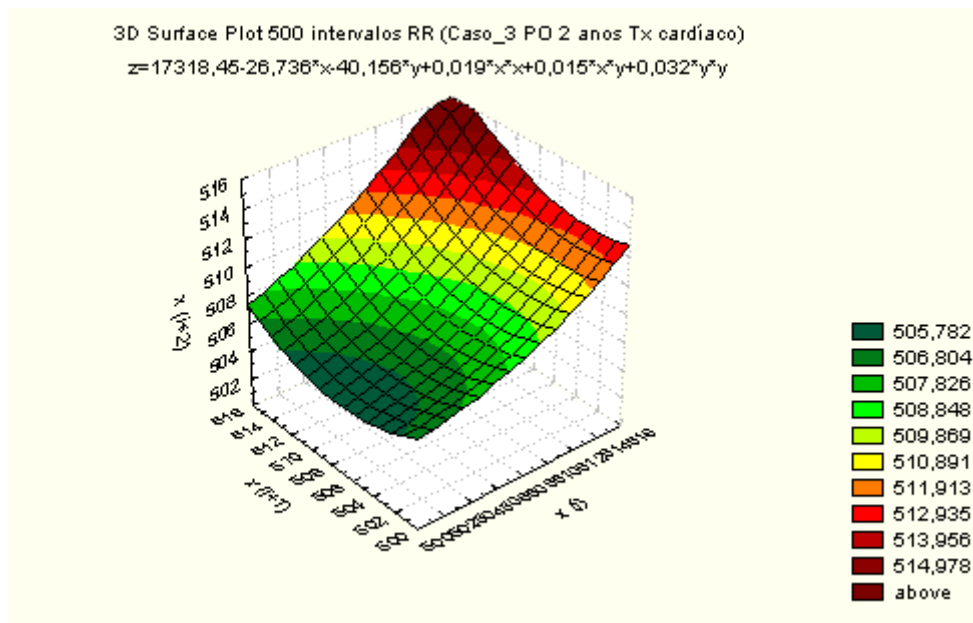


Figura 8a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_3.

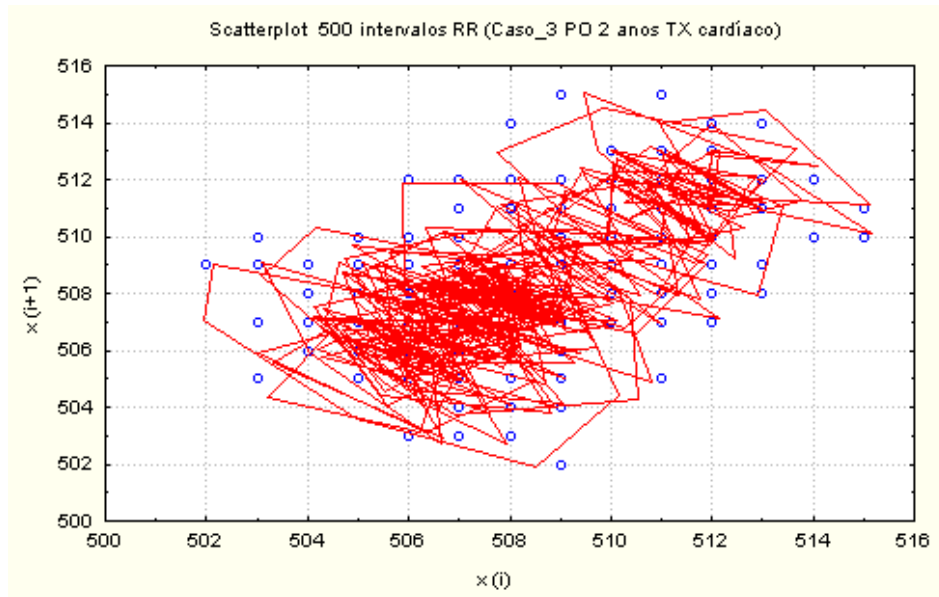


Figura 8b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] com a variabilidade do intervalo RR (500 intervalos) do caso\_3 para visualização do “atrator estranho”. Observar que a variabilidade máxima gira em torno de 10 ms (muito baixa)

## Caso 4

J.M.S., sexo masculino, 48 anos de idade, em morte cerebral comprovada por angiografia há 24 horas, mantido em respirador e com auxílio de drogas em avaliação para doação de órgão (transplante cardíaco). De acordo com o protocolo, em face da idade acima de 40 anos, foi submetido a cineangiocoronariografia visando afastar problema vascular coronariano. Foram captados ao longo de 6 minutos de registro, cerca de 580 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 9 e 10, seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com os respectivos “scattergramas” tridimensional e bidimensional para visualização do atrator estranho.

Tabela 9. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso4, no domínio do tempo, em estado de morte cerebral para os primeiros 100 e primeiros 500 batimentos cardíacos.

Caso 4	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	pNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/ SD2
4_100	0,728	0,005	82,41	0,70	4,5	0	0,0	0,017	100	3,4	24,0	0,142
4_500	0,639	0,003	94,50	0,44	3,2	0	0,0	0,01	20	2,5	73,5	0,034

Tabela 10. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso4, no domínio da frequência, em estado de morte cerebral para os primeiros 100 e primeiros 500 batimentos cardíacos.

Caso 4	VLF Peak (Hz)	VLF Power (ms <sup>2</sup> )	VLF Power (%)	LF Peak (Hz)	LF Power (ms <sup>2</sup> )	LF Power (%)	LF (n.u.)	HF Peak (Hz)	HF Power (ms <sup>2</sup> )	HF Power (%)	HF (n.u.)	LF/HF
4_100	0,0254	7	86,9	0,0000	0	0,0	0,0	0,3633	1,000	13,1	30,9	0,0000
4_500	0,0254	2	82,6	0,0000	0	0,0	0,0	0,5313	0,000	17,4	26,3	0,0000

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag<sub>10</sub>), para 500 batimentos cardíacos mostraram-se bastante elevados e de forma mantida, indicando baixíssima variabilidade, o que é esperado de acordo com nossa proposição uma vez que o indivíduo está tecnicamente morto (equilíbrio).

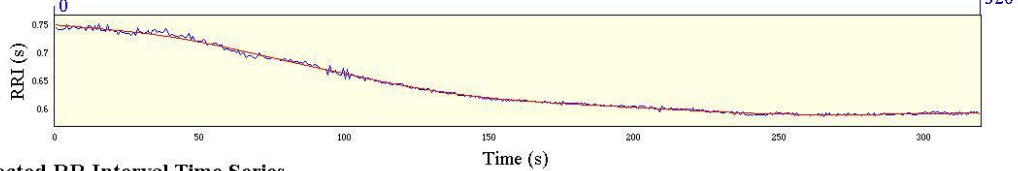
Lag	Autocorrelação
0	1,000000
1	0,992736
2	0,988577
3	0,983391
4	0,978585
5	0,973344
6	0,967826
7	0,962489
8	0,957028
9	0,951054
10	0,945349

A entropia aproximada, para 500 batimentos (-ApEn 500, 2, 15%SD) foi de 0,1345 que é um valor baixo concorde portanto com o estado clínico.

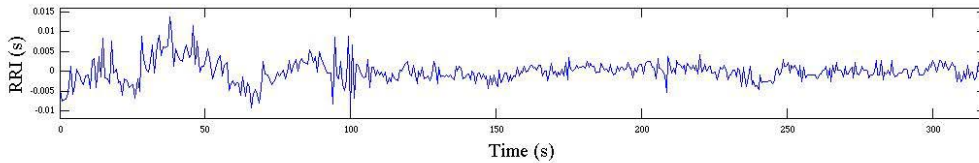
A título de ilustração, segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade da frequência cardíaca do caso\_4, para um dos tempos estudados (500 batimentos). Destaca-se a baixíssima variabilidade do intervalo RR e o formato filiforme evidenciado no gráfico de Poincaré, indicando comportamento linear. Comparativamente ao caso\_3 no qual o coração está denervado nota-se um padrão parecido no que se refere à auto-correlação embora esta seja mais pronunciada no caso de morte cerebral. Chama também a atenção a importante diferença entre SD1 e SD2 com valores muito baixos do primeiro e muito altos do segundo denotando, provavelmente, esgotamento do sistema simpático.

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



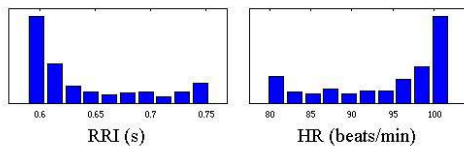
Selected RR Interval Time Series



**Time Domain Results**

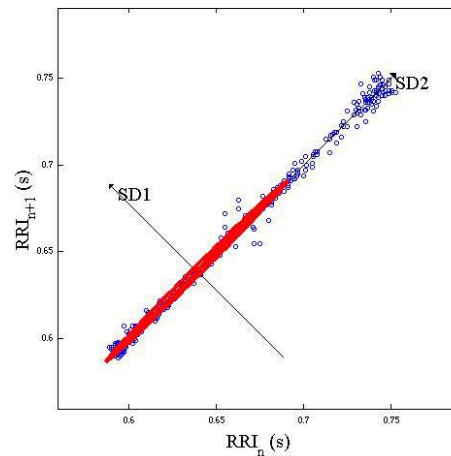
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.639
STD	(s)	0.003
Mean HR*	(1/min)	94.50
STD	(1/min)	0.44
RMSSD	(ms)	3.2
NN50	(count)	0
pNN50	(%)	0.0
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.010
TINN	(ms)	20.0

**Distributions\***

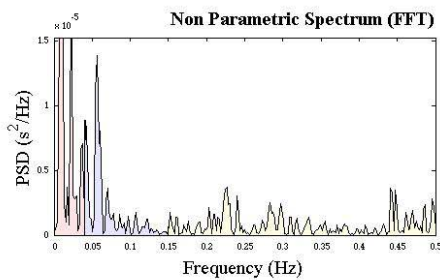


**Poincare Plot\***

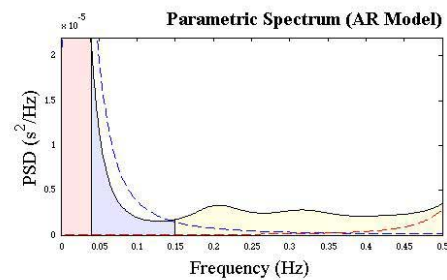
SD1 = 2.5 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 73.5 ms ↔ (Long-term HRV)



**Frequency Domain Results**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0098	0	25.2	
LF	0.0566	0	17.9	24.0
HF	0.5723	1	56.8	76.0
LF/HF			0.316	



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0254	2	82.6	
LF	0.0000	0	0.0	0.0
HF	0.5313	0	17.4	26.3
LF/HF			0.000	

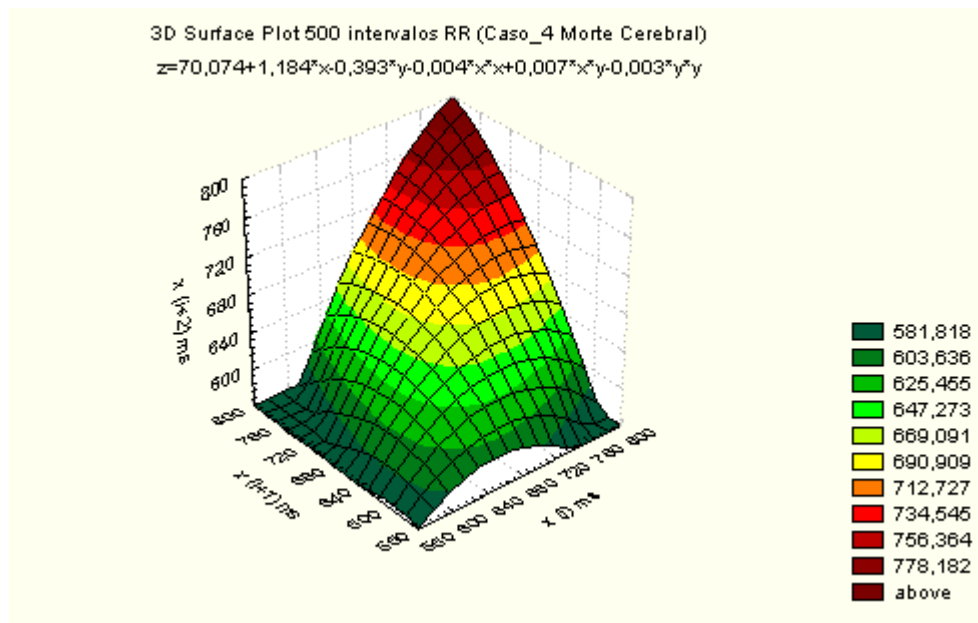


Figura 9a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_4.

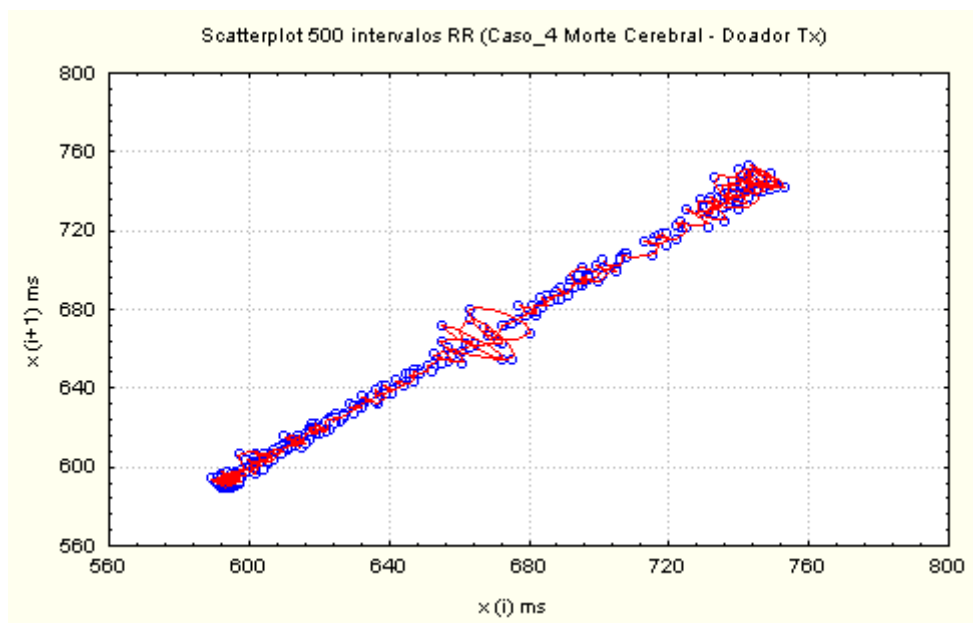


Figura 9b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] com a variabilidade do intervalo RR (500 intervalos) do caso\_4 para visualização do “atrator estranho”. O comportamento linear indica perda do caos.

## Caso 5

M.F.G., sexo masculino, 56 anos de idade, hipertenso lábil, sem uso de medicação. Foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 5.200 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos, encontram-se nas Tabelas 11 e 12, seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com os respectivos “scattergramas” tridimensional e bidimensional para visualização do atrator estranho.

Tabela 11. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso5, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000, 4000 e 5000 batimentos cardíacos.

Caso 5	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	pNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/ SD2
5_100	0,746	0,021	80,54	2,53	18,2	0	0,0	0,047	105	13,2	32,3	0,409
5_500	0,761	0,029	79,00	3,20	19,8	4	0,8	0,063	155	14,3	48,4	0,295
5_1000	0,759	0,027	79,26	3,04	18,5	5	0,5	0,062	155	13,4	45,6	0,294
5_2000	0,755	0,027	79,60	3,00	18,3	9	0,5	0,065	155	13,2	43,1	0,306
5_3000	0,748	0,027	80,39	3,07	18,3	10	0,3	0,064	155	13,2	45,3	0,291
5_4000	0,742	0,027	81,07	3,08	18,6	16	0,4	0,064	155	13,5	46,4	0,291
5_5000	0,736	0,027	81,70	3,10	18,8	17	0,3	0,064	155	13,6	47,6	0,286



Tabela 12. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso5, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000, 4000 e 5000 batimentos cardíacos.

Caso 5	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	
5_100	0	0	0	0,0469	86	55,4	44,5	0,2324	69	44,6	35,8	1,244
5_500	0	0	0	0,0566	320	86,6	79,3	0,2734	49	13,4	12,3	6,47
5_1000	0	0	0	0,0566	303	92	83,6	0,373	26	8	7,3	11,518
5_2000	0	0	0	0,0645	313	90,2	87,9	0,375	34	9,8	9,6	9,189
5_3000	0	0	0	0,0664	304	88,3	83,6	0,375	40	11,7	11,1	7,557
5_4000	0	17	4,9	0,0664	283	81,8	82,4	0,3711	46	13,3	13,4	6,149
5_5000	0	50	14,7	0,0703	239	70,3	78,8	0,3691	51	15	16,8	4,678

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag<sub>10</sub>), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram queda lentamente progressiva, similar ao do caso<sub>1</sub>. Este é o padrão que se espera que ocorra em indivíduos normais. Isto está compatível com o quadro clínico do caso<sub>5</sub> que era assintomático, documentando-se hipertensão leve esporádica.

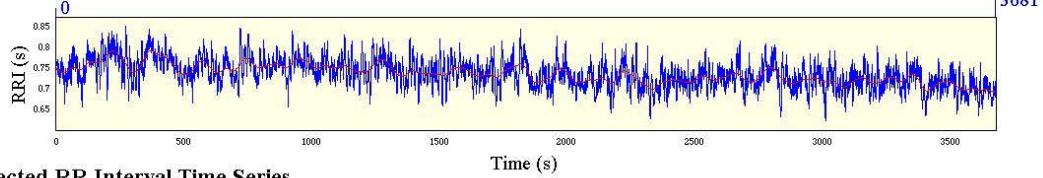
<u>Lag</u>	<u>Autocorrelação</u>
0	1,000000
1	0,838279
2	0,659418
3	0,579376
4	0,528639
5	0,421632
6	0,319103
7	0,265093
8	0,245412
9	0,225291
10	0,202888

A entropia aproximada, para 500 batimentos em estado de vigília (-ApEn 500, 2, 15%SD) foi de 1,7194 o que é um valor alto, portanto dentro do esperado para normalidade.

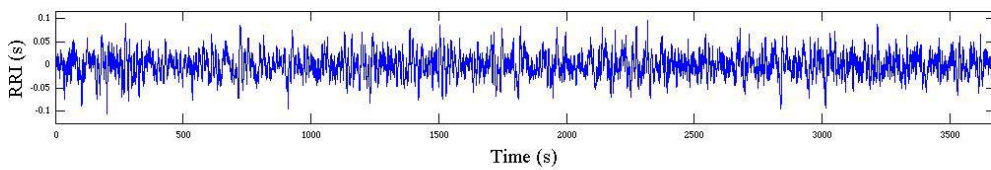
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade da frequência cardíaca do caso\_5, para um dos tempos estudados (5000 batimentos). Destaca-se a boa variabilidade do intervalo RR e o formato “em raquete” evidenciado no gráfico de Poincaré, sugerindo o comportamento caótico esperado. Observe-se também a manutenção de valores considerados normais de SD1 e SD2.

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



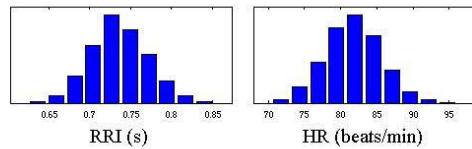
Selected RR Interval Time Series



## Time Domain Results

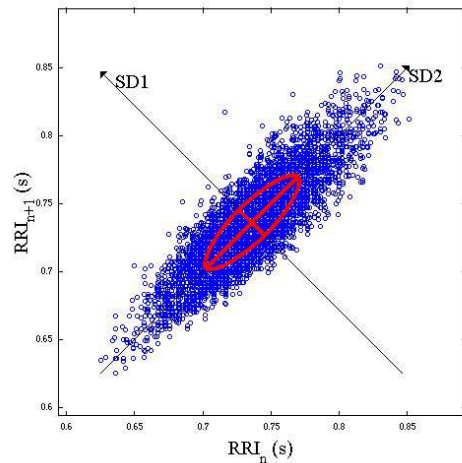
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.736
STD	(s)	0.027
Mean HR*	(1/min)	81.70
STD	(1/min)	3.10
RMSSD	(ms)	18.8
NN50	(count)	17
pNN50	(%)	0.3
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.064
TINN	(ms)	155.0

## Distributions\*

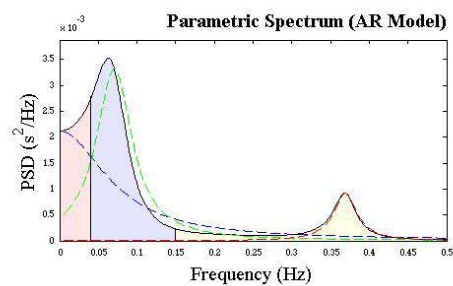
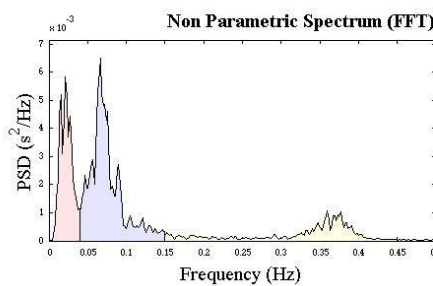


## Poincare Plot\*

SD1 = 13.6 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 47.6 ms ↔ (Long-term HRV)



## Frequency Domain Results



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0215	101	27.8	
LF	0.0664	190	52.5	72.8
HF	0.3594	71	19.7	27.2
LF/HF			2.672	

Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	50	14.7	
LF	0.0703	239	70.3	78.8
HF	0.3691	51	15.0	16.8
LF/HF			4.678	

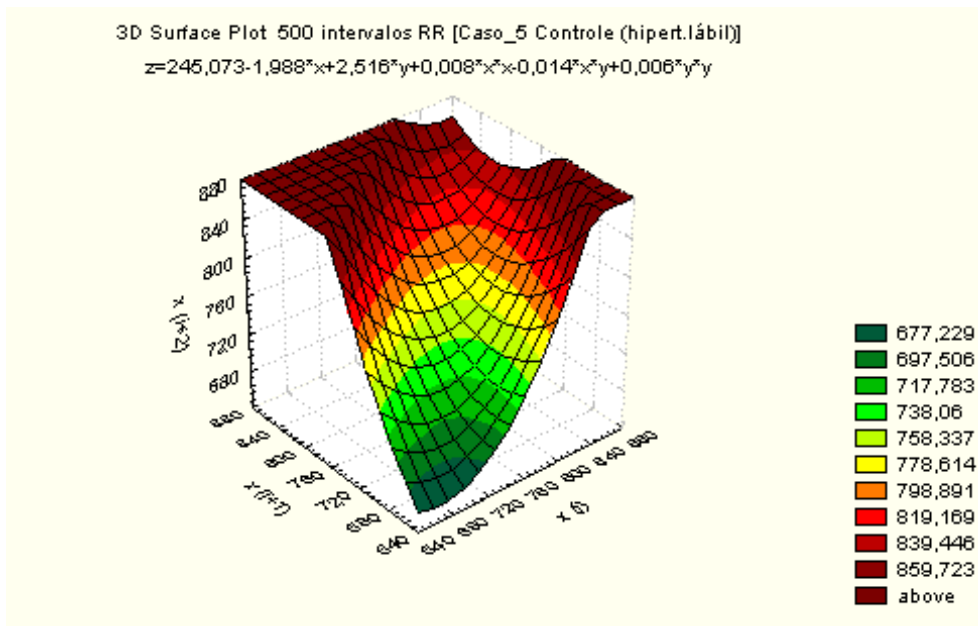


Figura 10a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_5. O formato cônico sugere normalidade

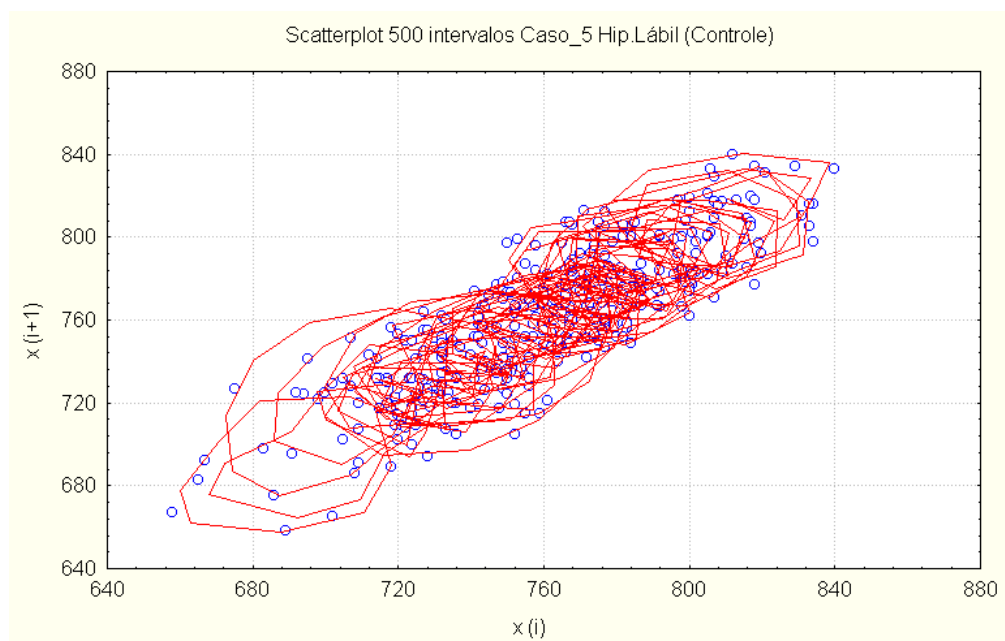


Figura 10b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] com a variabilidade do intervalo RR (500 intervalos) do caso\_5 para visualização do “atrator estranho”.

## Caso 6

L.A.B., sexo masculino, 47 anos de idade, submetido a transplante cardíaco 2 meses e 10 dias antes. Assintomático em uso de medicação imunossupressora. Veio ao Hospital para realização de biópsia endomiocárdica conforme protocolo. No dia da biópsia foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 5200 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 13 e 14, seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com os respectivos “scattergramas” tridimensional e bidimensional para visualização do atrator estranho.

Tabela 13. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso6, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000, 4000 e 5000 batimentos cardíacos.

Caso 6	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	pNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/SD2
6_100	0,721	0,002	83,20	0,28	2,7	0	0,0	0,010	1015,0	2,0	16,9	0,118
6_500	0,695	0,002	86,34	0,28	2,6	0	0,0	0,009	1010,0	1,9	12,8	0,148
6_1000	0,706	0,003	85,00	0,32	2,6	0	0,0	0,010	1015,0	1,9	18,8	0,101
6_2000	0,714	0,002	84,07	0,30	2,7	0	0,0	0,010	1015,0	2,0	17,9	0,112
6_3000	0,719	0,002	83,48	0,28	2,7	0	0,0	0,010	1015,0	2,0	18,0	0,111
6_4000	0,721	0,002	83,19	0,28	2,7	0	0,0	0,010	1015,0	2,0	16,8	0,119
6_5000	0,720	0,002	83,34	0,27	2,7	0	0,0	0,010	1015,0	2,0	15,5	0,129

Tabela 14. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso6, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000, 4000 e 5000 batimentos cardíacos.

Caso 6	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	LF (n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	HF (n.u.)	
6_100	0,0371	1	53,6	0,0000	0	0,0	0,0	0,2891	1	46,4	39,6	0,000
6_500	0,0000	0	0,0	0,0419	0	25,0	15,4	0,2031	1	75,0	46,0	0,334
6_1000	0,0000	0	0,0	0,0410	1	55,6	38,8	0,2012	1	44,4	31,0	1,251
6_2000	0,0352	1	60,7	0,0000	0	0,0	0,0	0,1914	1	39,3	38,2	0,000
6_3000	0,0371	1	55,3	0,0000	0	0,0	0,0	0,2910	1	44,7	38,7	0,000
6_4000	0,0371	1	53,1	0,0000	0	0,0	0,0	0,2891	1	46,9	40,4	0,000
6_5000	0,0371	1	50,6	0,0000	0	0,0	0,0	0,2910	1	49,4	42,8	0,000

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag\_10), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram níveis elevados sem queda significativa, similar ao caso\_3 e caso\_4. Este é o padrão esperado na morte cerebral ou no coração denervado, como é a situação presente.

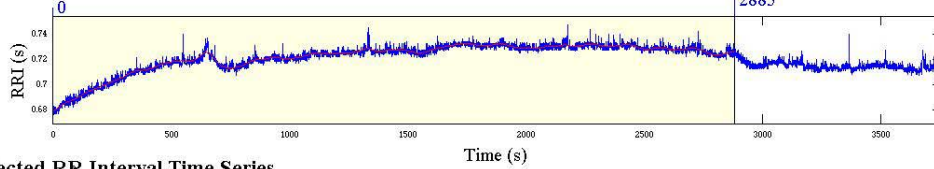
Lag	Auto-correlação
0	1,000000
1	0,950483
2	0,922772
3	0,904452
4	0,902842
5	0,917919
6	0,924034
7	0,916632
8	0,901631
9	0,886464
10	0,875825

Da mesma forma que no caso\_3, apesar de altos valores de auto-correlação, a entropia não está tão baixa (1,033) mostrando que mesmo no coração denervado ainda é possível detectar o comportamento caótico do organismo. Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (4000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 11a e 11b).

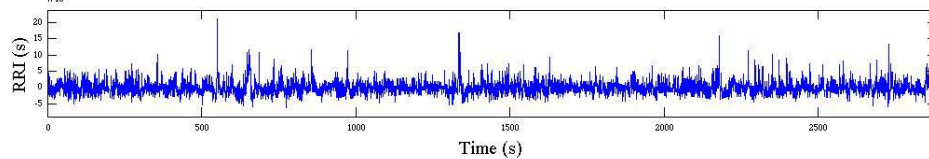
# Heart Rate Variability Analysis

caso6.TXT  
Page 1/1

RR Interval Time Series



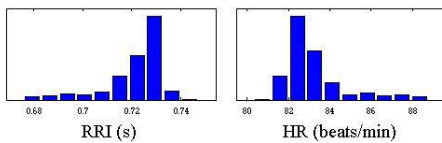
Selected RR Interval Time Series



**Time Domain Results**

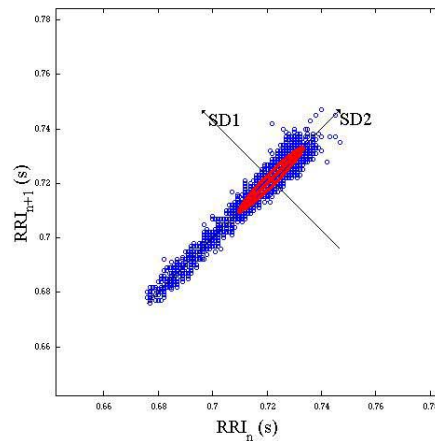
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.721
STD	(s)	0.002
Mean HR*	(1/min)	83.19
STD	(1/min)	0.28
RMSSD	(ms)	2.7
NN50	(count)	0
pNN50	(%)	0.0
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.010
TINN	(ms)	1015.0

**Distributions\***

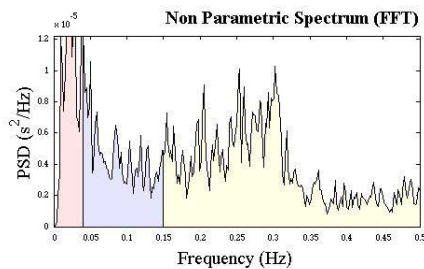


**Poincare Plot\***

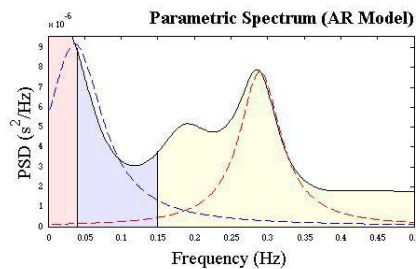
SD1 = 2.0 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 16.8 ms ↔ (Long-term HRV)



**Frequency Domain Results**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0215	0	16.5	
LF	0.0410	0	20.2	24.1
HF	0.3027	2	63.4	75.9
LF/HF			0.318	



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0371	1	53.1	
LF	0.0000	0	0.0	0.0
HF	0.2891	1	46.9	40.4
LF/HF			0.000	



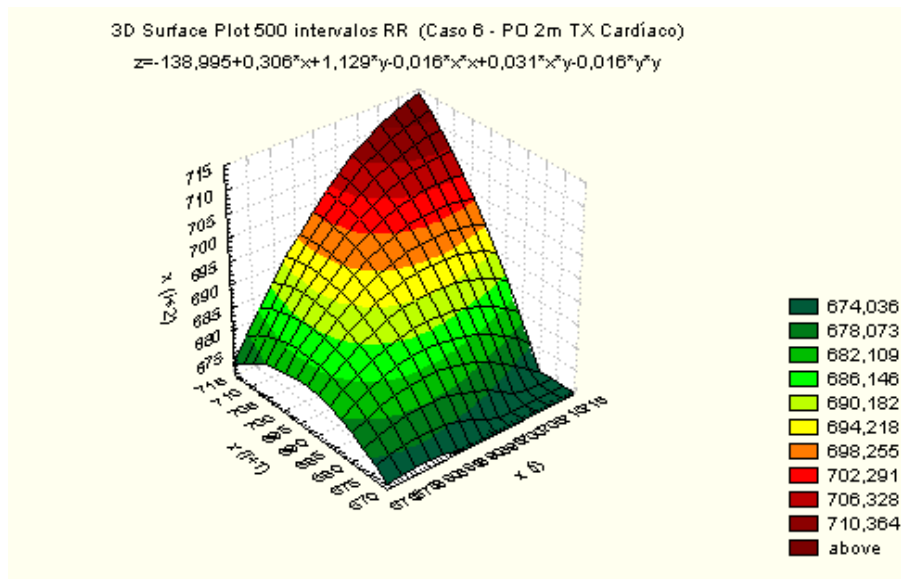


Figura 11a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_6. Note-se o formato em cone invertido, como no caso\_4 (doador Tx).

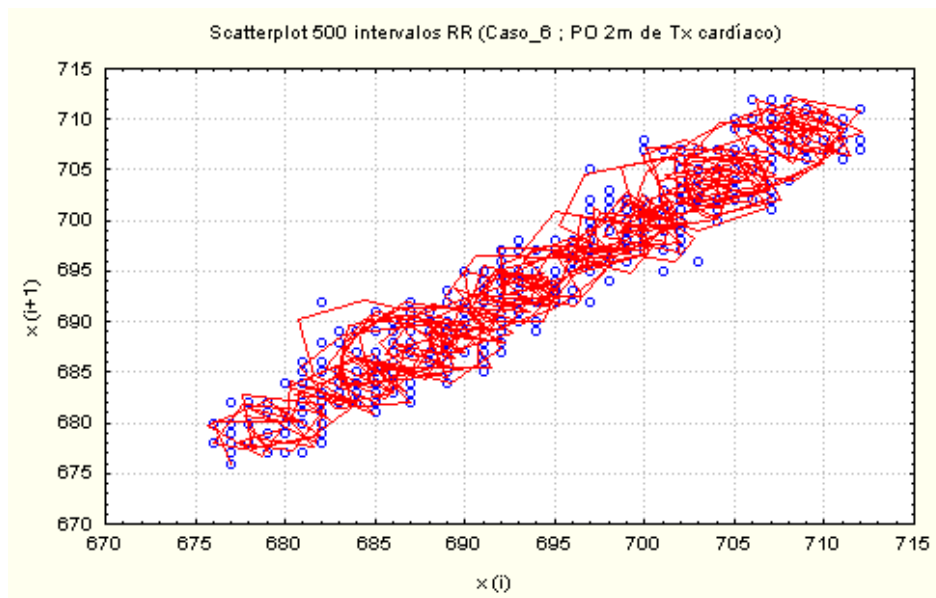


Figura 11b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_6. Note-se o formato linear. Em receptores de Tx cardíaco este sinal não indicaria perda de Caos em termos do restante do organismo, já que se trata de um coração denervado. Lembrar que a entropia negativa deste caso não estava baixa.

## Caso 7

A.F.B., sexo feminino, 40 anos de idade, hipertensa, tabagista, diabética, com antecedentes familiares positivos para doença arterial coronária. Deu entrada na Emergência 7 dias antes com dor precordial típica e ECG com alteração dinâmica (Troponina 0,3 ng/mL). Indicado cateterismo cardíaco. No dia do cateterismo foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 3900 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos, encontram-se nas Tabelas 15 e 16, seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com os respectivos “scattergramas” tridimensional e bidimensional para visualização do atrator estranho.

Tabela 15. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso7, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 7	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	PNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/ SD2
7_100	1,011	0,057	59,57	3,65	63,1	49	49,5	0,072	235	45,2	74,1	0,610
7_500	1,034	0,051	58,16	3,00	61,4	243	48,7	0,103	245	43,8	62,2	0,704
7_1000	1,028	0,047	58,54	2,77	58,7	458	45,8	0,116	240	41,9	60,1	0,697
7_2000	1,013	0,046	59,38	2,82	54,6	809	40,5	0,107	245	39,0	64,7	0,603
7_3000	1,007	0,044	59,75	2,71	53	1186	39,5	0,104	240	37,9	61,9	0,612
7_4000	1,001	0,042	60,07	2,66	50,6	1426	36,5	0,109	240	36,2	61,2	0,592

Tabela 16. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso7, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 7	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF (n.u.)	HF	HF	HF	HF (n.u.)	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)		Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)		
7_100	0,0000	0	0,0	0,0499	718	53,3	50,9	0,2480	628,000	46,7	44,5	1,1430
7_500	0,0000	251	26,0	0,1094	175	18,1	18,2	0,2598	541,000	56,0	56,3	0,3230
7_1000	0,0000	227	26,0	0,1328	172	19,7	21,7	0,2559	474,000	54,3	59,6	0,3640
7_2000	0,0000	0	0,0	0,0469	440	64,0	44,0	0,2656	247,000	36,0	24,7	1,7810
7_3000	0,0000	0	0,0	0,0469	405	68,2	44,3	0,3418	189,000	31,8	20,7	2,1420
7_4000	0,0000	0	0,0	0,0469	395	60,1	46,1	0,3066	262,000	39,9	30,6	1,5080

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag<sub>10</sub>), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram níveis bastante baixos já no primeiro intervalo chegando a valor negativo no segundo. Isto indica ausência de auto-correlação.

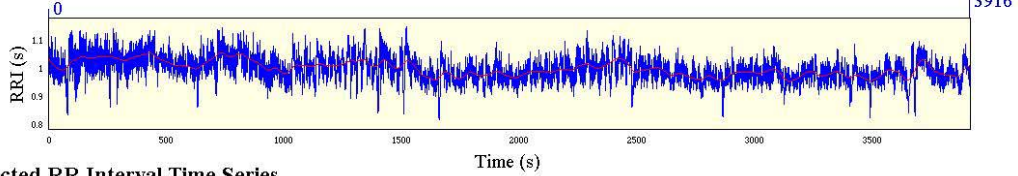
<u>Lag</u>	<u>Autocorrelação</u>
0	1,000000
1	0,336776
2	-0,127176
3	0,149100
4	0,361289
5	0,155803
6	0,010269
7	0,131270
8	0,196718
9	0,101223
10	0,013651

A entropia elevada (1,2611) indicaria tanto caos quanto aleatoriedade. Como o padrão da auto-correlação apresentado é o habitualmente encontrado nos casos de aleatoriedade, conclui-se que nesta paciente a aleatoriedade predomina sobre o caos, o que está de acordo com a existência de doenças sistêmicas relevantes.

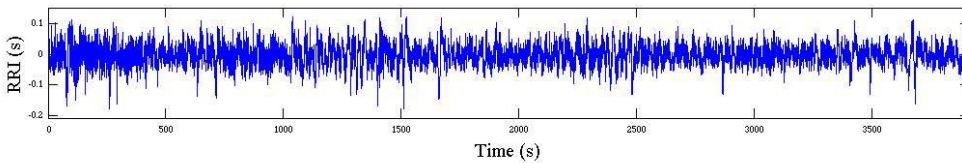
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (4000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 12a e 12b). Chama a atenção o formato arredondado na distribuição do gráfico de Poincaré.

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



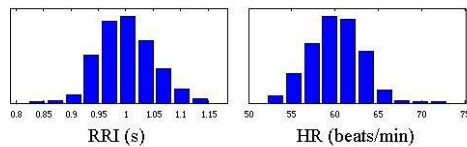
Selected RR Interval Time Series



**Time Domain Results**

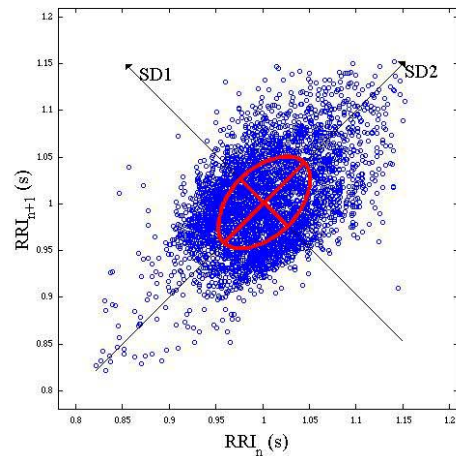
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	1.001
STD	(s)	0.042
Mean HR*	(1/min)	60.07
STD	(1/min)	2.66
RMSSD	(ms)	50.6
NN50	(count)	1426
pNN50	(%)	36.5
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.109
TINN	(ms)	240.0

**Distributions\***



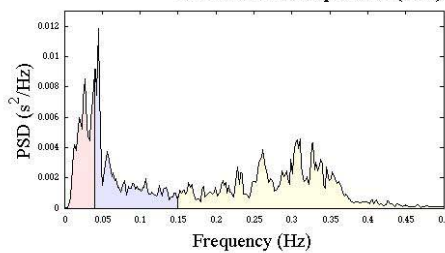
**Poincare Plot\***

SD1 = 36.2 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 61.2 ms ↔ (Long-term HRV)



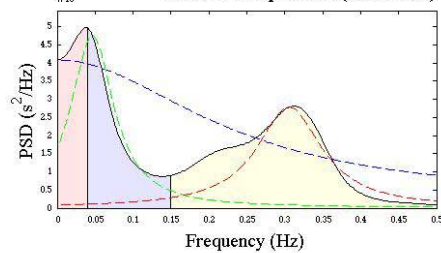
**Frequency Domain Results**

**Non Parametric Spectrum (FFT)**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0273	171	20.6	
LF	0.0449	219	26.4	33.2
HF	0.3105	440	53.0	66.8
LF/HF			0.498	

**Parametric Spectrum (AR Model)**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	0	0.0	
LF	0.0469	395	60.1	46.1
HF	0.3066	262	39.9	30.6
LF/HF			1.508	

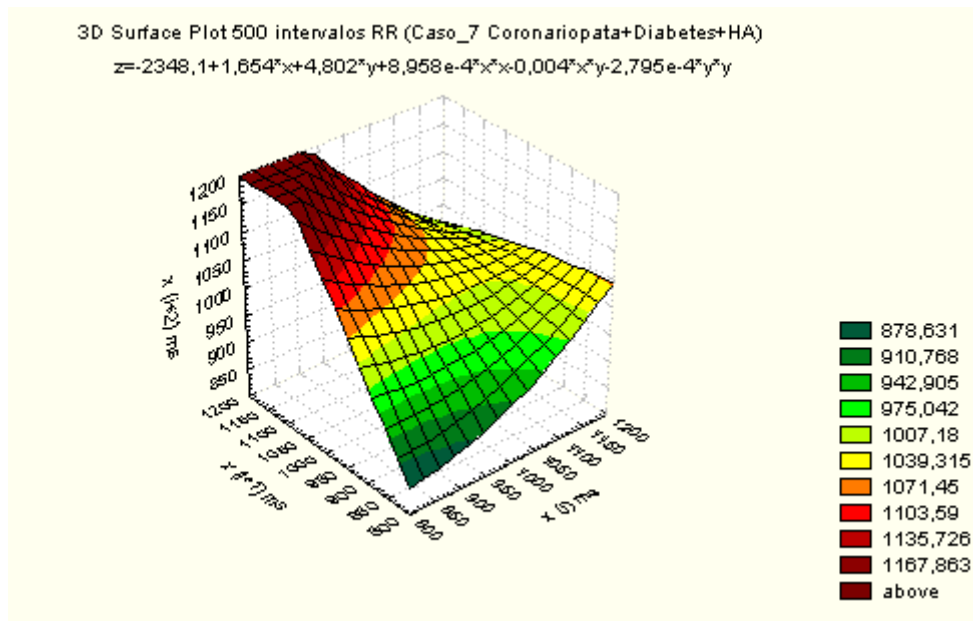


Figura 12a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_7. Note-se o formato diferente do esperado na normalidade.

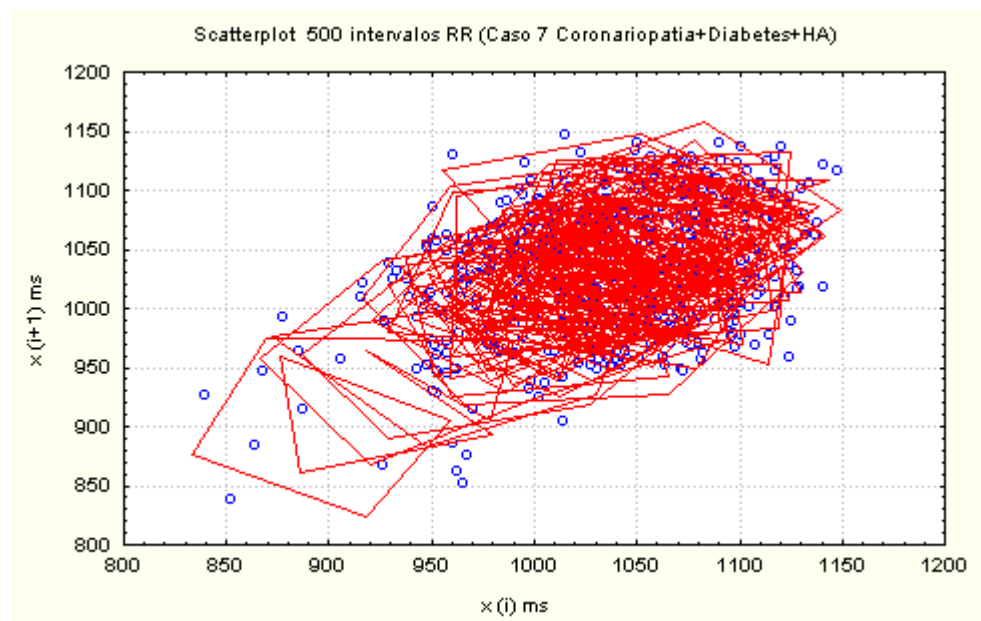


Figura 12b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ; ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_7. Note-se o padrão tendente à aleatoriedade. Lembrar que a entropia deste caso não estava baixa.

## Caso 8

M.E.S., sexo masculino, 33 Anos de idade, assintomático e com exame físico normal tendo sido incluído como Controle. Foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 4000 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos, encontram-se nas Tabelas 17 e 18, seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com os respectivos “scattergramas” tridimensional e bidimensional para visualização do atrator estranho.

Tabela 17. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso8, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 8	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	PNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/ SD2
8_100	0,954	0,039	63,06	3,39	21,9	3	3,1	0,063	165,0	15,7	71,2	0,220
8_500	0,959	0,037	62,67	2,79	25,2	19	3,8	0,063	185,0	18,0	54,4	0,331
8_1000	0,949	0,037	63,42	3,02	24,2	34	3,4	0,068	190,0	17,3	67,4	0,257
8_2000	0,950	0,035	63,38	2,86	23,9	62	3,1	0,061	190,0	17,1	71,7	0,238
8_3000	0,936	0,037	64,34	3,13	22,8	88	2,9	0,067	210,0	16,3	76,8	0,212
8_4000	0,934	0,037	64,45	3,06	22,1	104	2,6	0,068	210,0	15,8	74,0	0,213

Tabela 18. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso8, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 8	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	LF/HF	
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)		
8_100	0,0000	379	56,4	0,0781	231	34,5	71,7	0,1719	61	9,1	19,0	3,771
8_500	0,0000	170	28,5	0,0840	376	63,3	84,5	0,3457	49	8,2	11,0	7,705
8_1000	0,0000	0	0,0	0,0410	441	90,8	71,1	0,3437	45	9,2	7,2	9,859
8_2000	0,0000	0	0,0	0,0449	410	89,5	72,5	0,3359	48	10,5	8,5	8,541
8_3000	0,0000	513	64,4	0,0938	245	30,8	186,9	0,3379	39	4,9	29,5	6,324
8_4000	0,0195	392	63,6	0,0977	189	30,6	78,9	0,3398	36	5,8	15,1	5,223

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag\_10), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram padrão de queda correspondente ao comportamento normal, compatível portanto com o fato do caso\_8 ser assintomático e pertencente ao grupo controle.

Lag    Autocorrelação

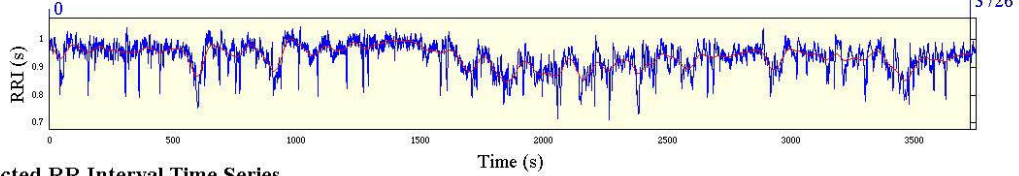
0	1,000000
1	0,801911
2	0,615328
3	0,483787
4	0,219425
5	0,114240
6	0,110377
7	0,041597
8	0,069755
9	0,137795
10	0,131268



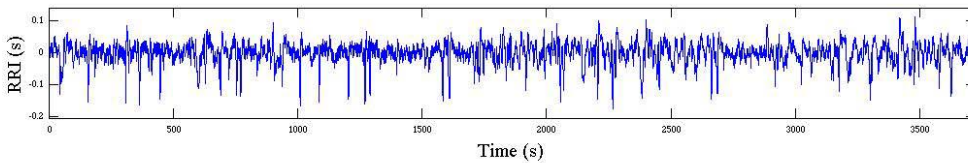
A entropia aproximada (-ApEn) foi de 1,5735 o que também indica normalidade. Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (4000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 13a e 13b).

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



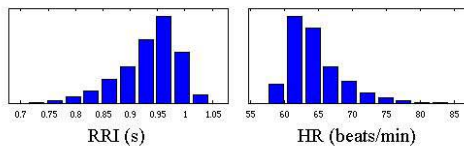
Selected RR Interval Time Series



**Time Domain Results**

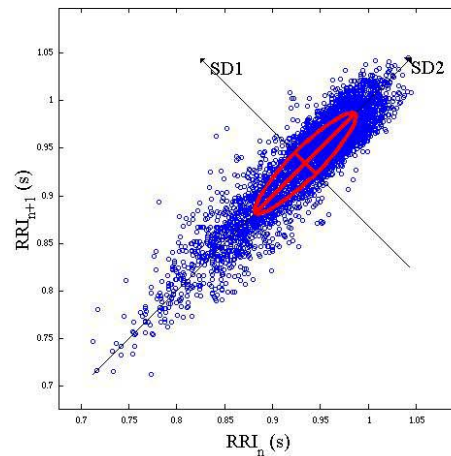
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.934
STD	(s)	0.037
Mean HR*	(1/min)	64.45
STD	(1/min)	3.06
RMSSD	(ms)	22.1
NN50	(count)	104
pNN50	(%)	2.6
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.068
TINN	(ms)	210.0

**Distributions\***

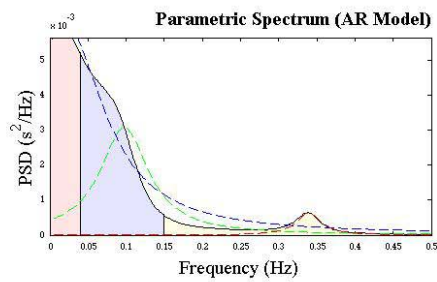
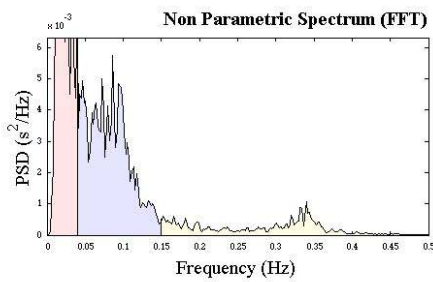


**Poincare Plot\***

SD1 = 15.8 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 74.0 ms ↔ (Long-term HRV)



**Frequency Domain Results**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0156	239	38.8	
LF	0.0859	304	49.4	80.7
HF	0.3398	73	11.8	19.3
LF/HF			4.178	

Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0195	392	63.6	
LF	0.0977	189	30.6	78.9
HF	0.3398	36	5.8	15.1
LF/HF			5.223	

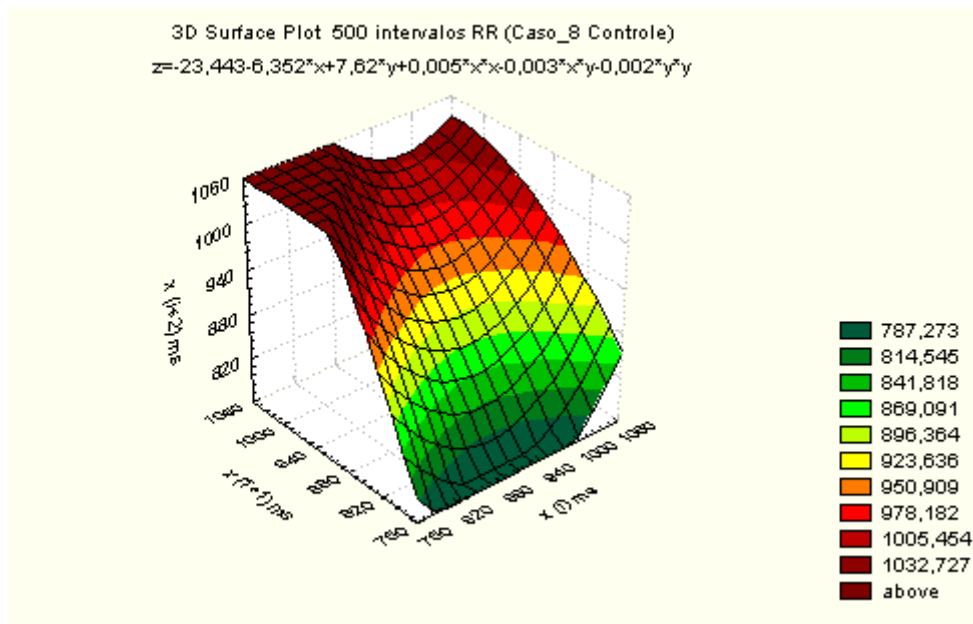


Figura 13a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_8.

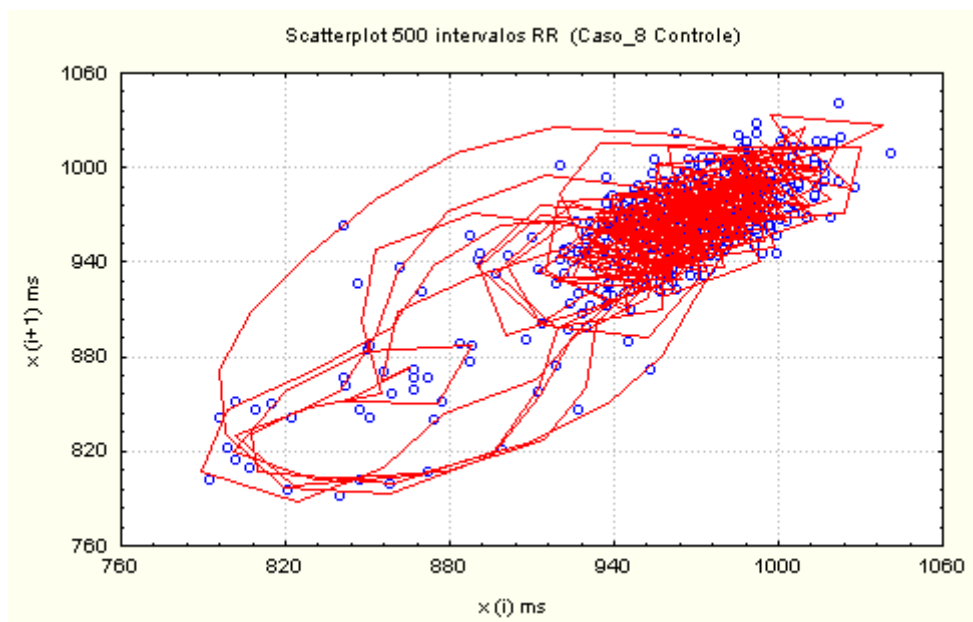


Figura 13b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ; ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_8. Nota-se um padrão de atrator bastante interessante.

## Caso 9

J.S.P., sexo masculino, 59 anos de idade, em PO recente (40 dias) de transplante cardíaco. Veio ao Serviço de Hemodinâmica para realização de biópsia endomiocárdica de acordo com o protocolo. Foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 6100 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 19 e 20, seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com os respectivos “scattergramas” tridimensional e bidimensional para visualização do atrator estranho.

Tabela 19. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso9, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000, 4000, 5000 e 6000 batimentos cardíacos.

Caso 9	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	PNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/ SD2
9_100	0,627	0,002	95,66	0,28	2,4	0	0,0	0,007	1005,0	1,9	1,9	1,000
9_500	0,630	0,002	95,19	0,29	2,3	0	0,0	0,011	-975,0	1,8	3,6	0,500
9_1000	0,634	0,002	94,63	0,28	2,3	0	0,0	0,011	-980,0	1,8	6,2	0,290
9_2000	0,636	0,002	94,28	0,27	2,3	0	0,0	0,012	-945,0	1,6	6,1	0,295
9_3000	0,638	0,002	94,04	0,28	2,4	0	0,0	0,014	1465,0	1,8	7,4	0,243
9_4000	0,639	0,002	93,87	0,28	2,4	0	0,0	0,014	1710,0	1,8	7,2	0,250
9_5000	0,640	0,002	93,74	0,29	2,4	0	0,0	0,014	1060,0	1,8	7,1	0,253
9_6000	0,641	0,002	93,66	0,29	2,4	0	0,0	0,013	1015,0	1,8	6,9	0,261

Tabela 20. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso9, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, primeiros 3000, 4000, 5000 e 6000 batimentos cardíacos.

<b>Caso 9</b>	<b>VLF Peak (Hz)</b>	<b>VLF Power (ms<sup>2</sup>)</b>	<b>VLF Power (%)</b>	<b>LF Peak (Hz)</b>	<b>LF Power (ms<sup>2</sup>)</b>	<b>LF Power (%)</b>	<b>LF (n.u.)</b>	<b>HF Peak (Hz)</b>	<b>HF Power (ms<sup>2</sup>)</b>	<b>HF Power (%)</b>	<b>HF (n.u.)</b>	<b>LF/HF</b>
9_100	0,0000	0	38,1	0,1250	0	21,1	14,1	0,2793	0	40,8	27,3	0,517
9_500	0,0000	0	43,0	0,1211	0	26,9	21,7	0,2637	0	30,0	24,2	0,897
9_1000	0,0000	0	45,8	0,1113	0	19,2	14,9	0,2637	0	35,0	27,2	0,547
9_2000	0,0000	0	39,2	0,1191	0	14,6	9,5	0,5332	0	46,2	30,0	0,317
9_3000	0,0000	0	40,5	0,1152	0	7,5	5,2	0,2480	0	52,0	36,3	0,144
9_4000	0,0000	0	40,2	0,1152	0	2,1	1,5	0,2383	0	57,7	39,8	0,037
9_5000	0,0000	0	40,4	0,0000	0	0,0	0,0	0,2305	1	59,6	45,3	0,000
9_6000	0,0000	0	41,6	0,0000	0	0,0	0,0	0,2324	1	58,4	50,7	0,000

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag<sub>10</sub>), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram manutenção prolongada em níveis elevados indicando auto-correlação aumentada e denotando baixa variabilidade. Isto é compatível com o fato de se tratar de um coração denervado (PO recente de transplante cardíaco), a exemplo do caso<sub>3</sub> e do caso<sub>6</sub>.

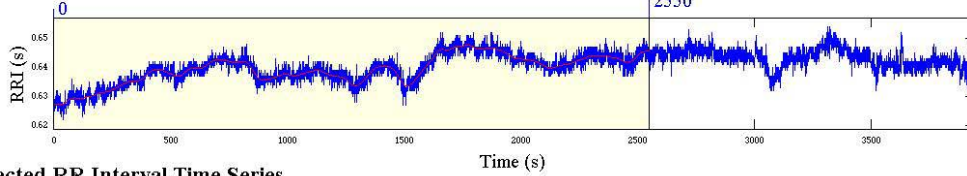
<u>Lag</u>	<u>Autocorrelação</u>
0	1,000000
1	0,600617
2	0,630023
3	0,591494
4	0,572410
5	0,582196
6	0,604056
7	0,552119
8	0,538163
9	0,539900
10	0,523233

A entropia aproximada (-ApEn) foi de 2,3026 .

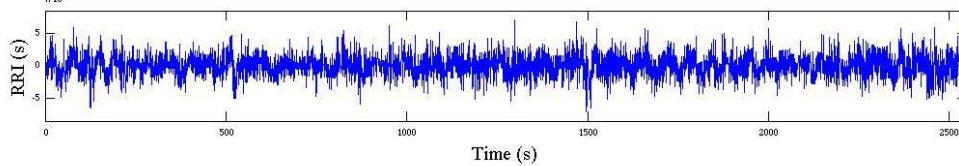
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (4000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 14a e 14b).

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



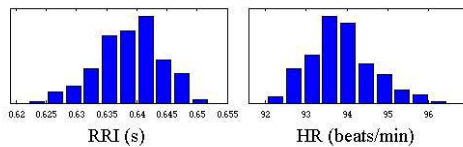
Selected RR Interval Time Series



**Time Domain Results**

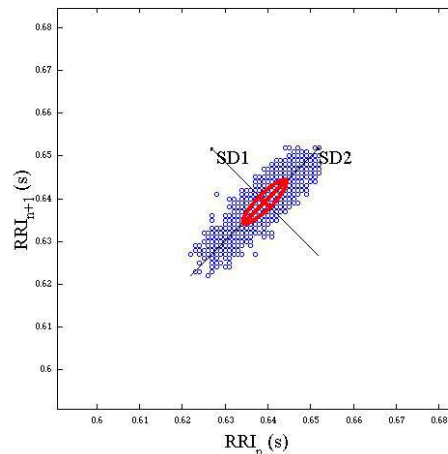
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.639
STD	(s)	0.002
Mean HR*	(1/min)	93.87
STD	(1/min)	0.28
RMSSD	(ms)	2.4
NN50	(count)	0
pNN50	(%)	0.0
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.014
TINN	(ms)	1710.0

**Distributions\***



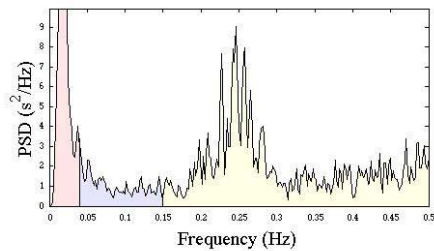
**Poincare Plot\***

SD1 = 1.8 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 7.2 ms ↔ (Long-term HRV)



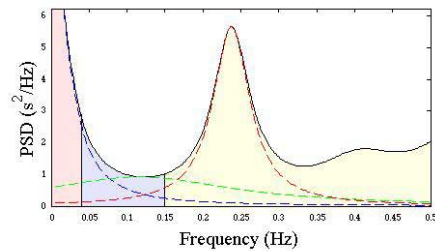
**Frequency Domain Results**

**Non Parametric Spectrum (FFT)**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0195	0	16.3	
LF	0.0410	0	7.8	9.3
HF	0.2461	1	76.0	90.7
LF/HF			0.102	

**Parametric Spectrum (AR Model)**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	0	40.2	
LF	0.1152	0	2.1	1.5
HF	0.2383	0	57.7	39.8
LF/HF			0.037	

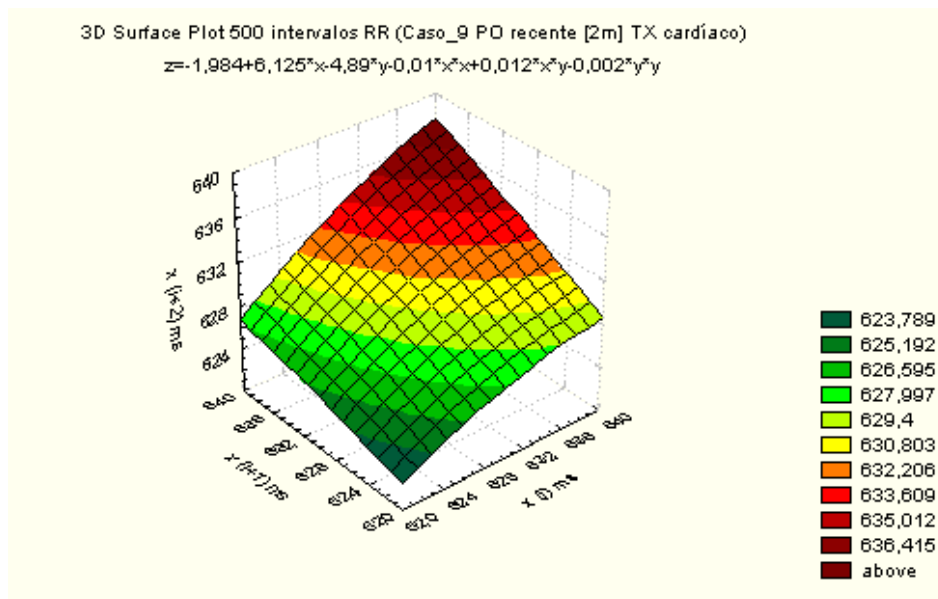


Figura 14a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_9.

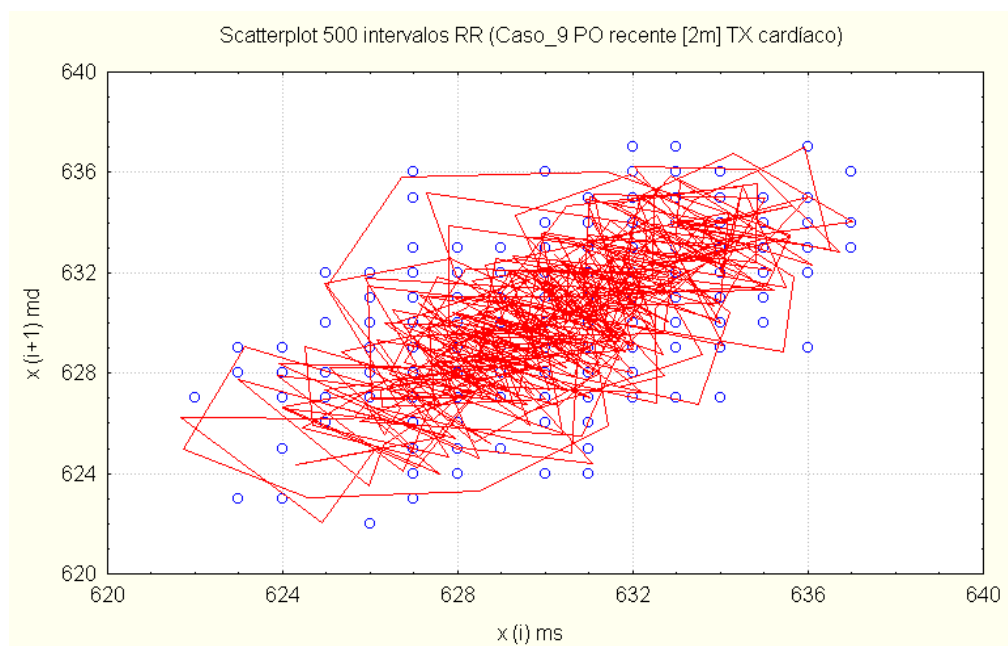


Figura 14b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_9. Como no caso\_3, a variabilidade neste paciente é muito baixa mantendo-se dentro de um intervalo de apenas cerca de 10 ms.



## Caso 10

S.M.S., masculino, 53 anos de idade, em avaliação cardiovascular para atendimento ao protocolo de transplante hepático. Portador de hepatite por vírus C, com antecedente de alcoolismo. Exame físico cardiológico normal. Ecocardiograma com Insuficiência mitral discreta e Insuficiência tricúspide discreta. Fração de ejeção normal. Pressão arterial pulmonar 33,0 mmHg. Sinal de dilatação vascular pulmonar grau 3 pelo eco com microbolhas. Foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 4.100 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 21 e 22, seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com os respectivos “scattergramas” tridimensional e bidimensional para visualização do atrator estranho.

Tabela 21. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso10, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500 e primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 10	MeanRR		MeanHR		RMSSD	NN50	pNN50	RR				
	(s)	STD (s)	(bpm)	STD (bpm)				triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/SD2
10_100	0,879	0,017	68,32	1,38	12,7	1	1	0,029	70	9,2	23,4	0,393
10_500	0,882	0,026	68,08	2,20	14,4	5	1	0,049	120	10,4	39,1	0,266
10_1000	0,883	0,024	68,00	2,01	14,1	8	8	0,049	125	10,1	41,0	0,246
10_2000	0,890	0,023	67,51	1,91	14,0	14	0,7	0,050	125	10,0	39,5	0,253
10_3000	0,891	0,024	67,45	2,01	15,8	40	1,3	0,055	160	11,3	40,6	0,278
10_4000	0,892	0,026	67,35	2,1	17,3	74	1,9	0,060	160	12,4	41,3	0,300

Tabela 22. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso\_10, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 10	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)		Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)		
10_100	0	0	0	0,0664	95	82,7	77,2	0,2148	20	17,3	16,1	4,788
10_500	0,0391	283	95,2	0,1094	-3	-1	-11,4	0,2148	17	5,8	66,3	-0,172
10_1000	0	0	0	0,0508	238	92,6	89,7	0,2129	19	7,4	7,2	12,524
10_2000	0	1	0,6	0,5270	213	88,2	85,1	0,2012	27	11,2	10,8	7,878
10_3000	0	0	0	0,5660	247	89,7	85,7	0,2051	28	10,3	9,9	8,685
10_4000	0	0	0	0,0566	272	89,3	83,9	0,2090	33	10,7	10,1	8,324

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag\_10), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram certa tendência a elevação, caminhando portanto em direção à perda do caos.

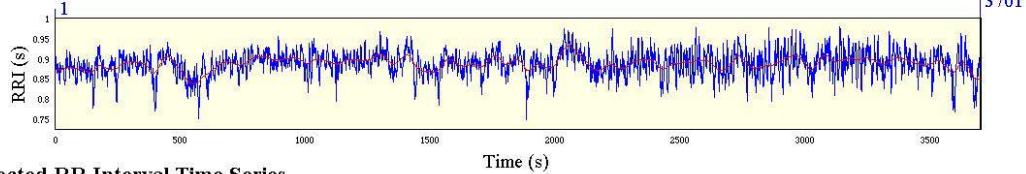
<u>Lag</u>	<u>Auto-correlação</u>
0	1,000000
1	0,868016
2	0,748960
3	0,631525
4	0,534953
5	0,455082
6	0,379807
7	0,304588
8	0,236014
9	0,196026
10	0,165514

O valor da entropia aproximada (-ApEn) foi de 1,8431 que é considerado um valor alto. O fato de o paciente estar em lista de Tx hepático é digno de nota pois pode-se considerar essa entropia elevada como sendo do tipo desorganizadora. Observações em longo prazo poderão ajudar a melhor interpretar esses casos.

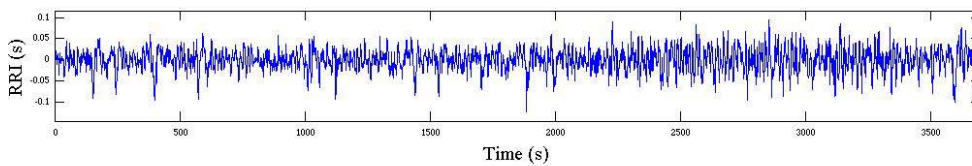
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (4000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 15a e 15b).

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



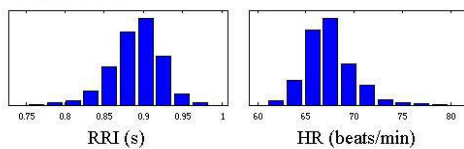
Selected RR Interval Time Series



**Time Domain Results**

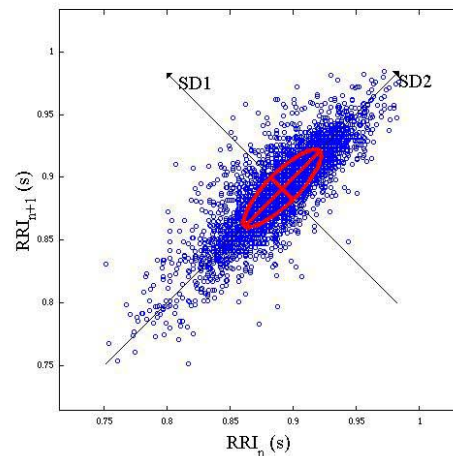
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.891
STD	(s)	0.026
Mean HR*	(1/min)	67.41
STD	(1/min)	2.17
RMSSD	(ms)	17.6
NN50	(count)	78
pNN50	(%)	1.9
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.060
TINN	(ms)	160.0

**Distributions\***



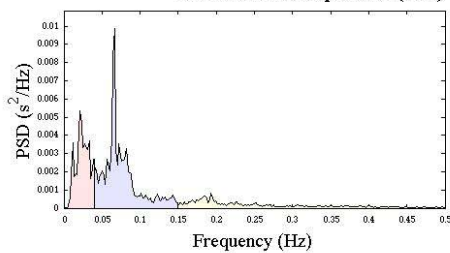
**Poincare Plot\***

SD1 = 12.6 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 42.4 ms ↔ (Long-term HRV)



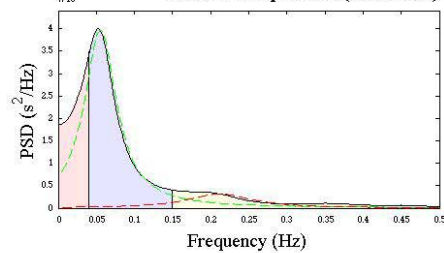
**Frequency Domain Results**

**Non Parametric Spectrum (FFT)**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0215	97	29.4	
LF	0.0664	177	53.8	76.2
HF	0.1934	55	16.8	23.8
LF/HF			3.208	

**Parametric Spectrum (AR Model)**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	0	0.0	
LF	0.0547	287	90.5	85.0
HF	0.2129	30	9.5	9.0
LF/HF			9.479	

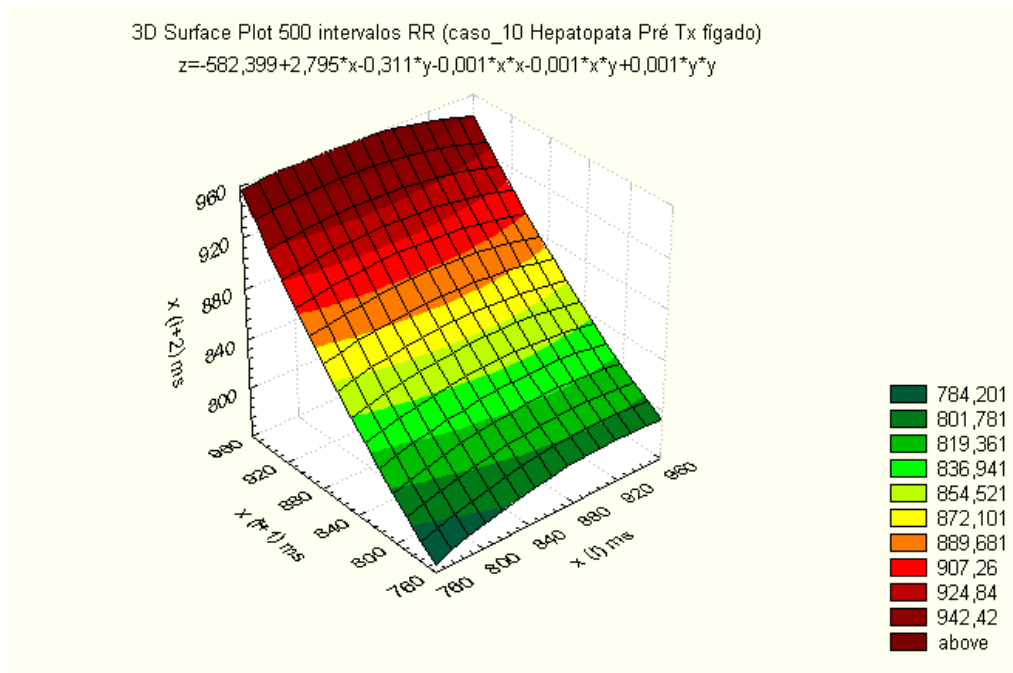


Figura 15a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_10.

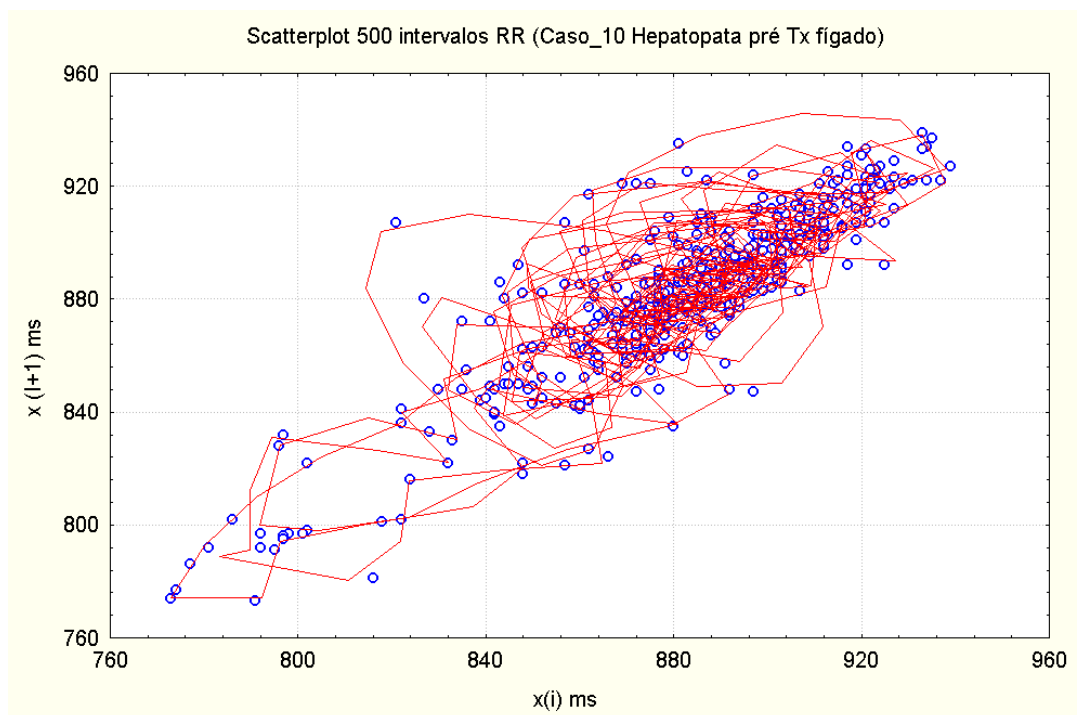


Figura 15b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ; ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_10.

## Caso 11

P.F.M.F., sexo feminino, 31 anos de idade, assintomática, tendo participado voluntariamente do estudo piloto, como grupo controle. Foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 4.100 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 23 e 24.

Tabela 23. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso11, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500 e primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 11	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	pNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/SD2
11_100	0,882	0,017	68,05	1,38	18,5	0	0	0,032	85	13,4	22,2	0,604
11_500	0,894	0,015	67,15	1,22	18,5	3	0,6	0,032	85	13,3	22,8	0,583
11_1000	0,902	0,02	66,57	1,54	19,8	7	0,7	0,041	120	14,2	31,1	0,457
11_2000	0,904	0,023	66,48	1,82	20,9	30	1,5	0,048	140	15,0	38,7	0,388
11_3000	0,905	0,026	66,36	2,03	22	48	1,6	0,053	150	15,8	40,5	0,390
11_4000	0,909	0,026	66,07	2,07	22,1	69	1,7	0,051	165	15,8	42,1	0,375

Tabela 24. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso11, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 11	VLF			LF			HF			LF/HF		
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)			
11_100	0	0	0	0,0605	72	70,8	55,1	0,3613	30	29,2	22,8	2,422
11_500	0	0	0	0,0586	56	61,6	50,3	0,3535	35	38,4	31,4	1,601
11_1000	0	0	0	0,0469	111	72,5	60,7	0,3477	42	27,5	23	2,643
11_2000	0	0	0	0,0469	162	81,2	62,3	0,03473	38	18,8	14,4	4,314
11_3000	0	0	0	0,488	214	81,7	67,2	0,3477	48	18,3	15,1	4,454
11_4000	0	0	0	0,0488	222	82,4	67,4	0,3477	47	17,6	14,4	4,69

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag\_10), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram-se dentro do esperado para comportamento normal.

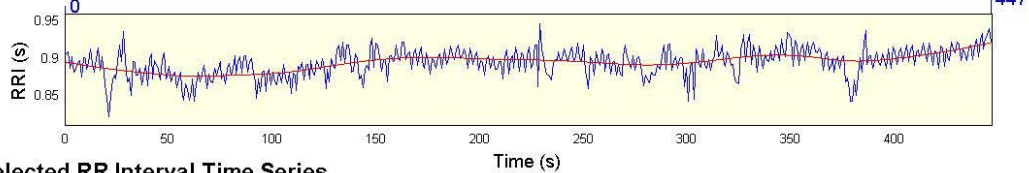
<u>Lag</u>	<u>Auto-correlação</u>
0	1,000000
1	0,482577
2	0,392382
3	0,582316
4	0,296291
5	0,174693
6	0,324224
7	0,234883
8	0,095225
9	0,248735
10	0,257531

O valor da entropia aproximada (-ApEn) foi de 1,3885 também dentro da normalidade. Conforme informado, o caso\_11 pertencia ao grupo Controle.

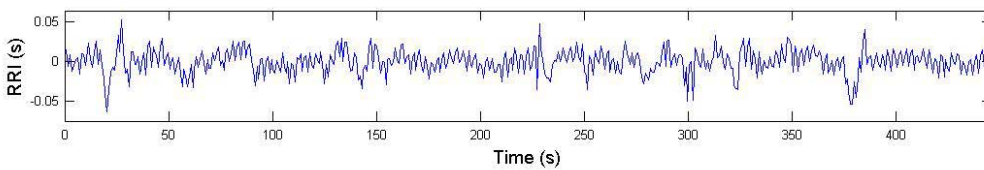
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (4000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 16a e 16b).

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



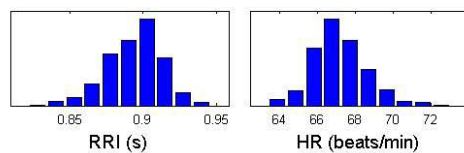
Selected RR Interval Time Series



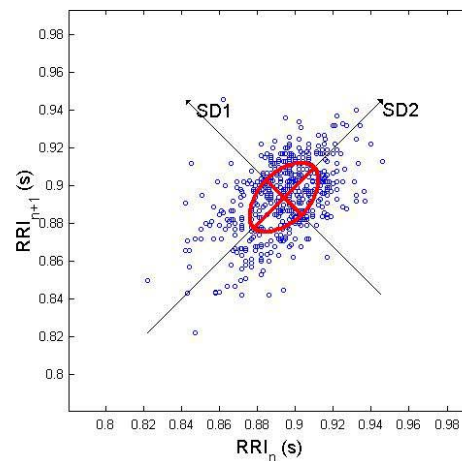
## Time Domain Results

Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.894
STD	(s)	0.015
Mean HR*	(1/min)	67.15
STD	(1/min)	1.22
RMSSD	(ms)	18.5
NN50	(count)	3
pNN50	(%)	0.6
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.032
TINN	(ms)	85.0

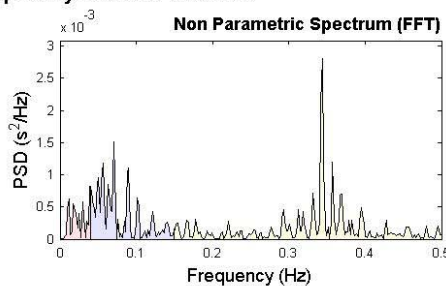
## Distributions\*



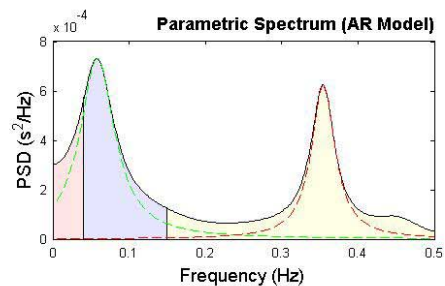
Poincare Plot\* SD1 = 13.3 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 22.8 ms ↔ (Long-term HRV)



## Frequency Domain Results



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0391	11	10.3	
LF	0.0703	38	35.6	39.7
HF	0.3438	58	54.1	60.3
LF/HF			0.657	



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	0	0.0	
LF	0.0586	56	61.6	50.3
HF	0.3535	35	38.4	31.4
LF/HF			1.601	



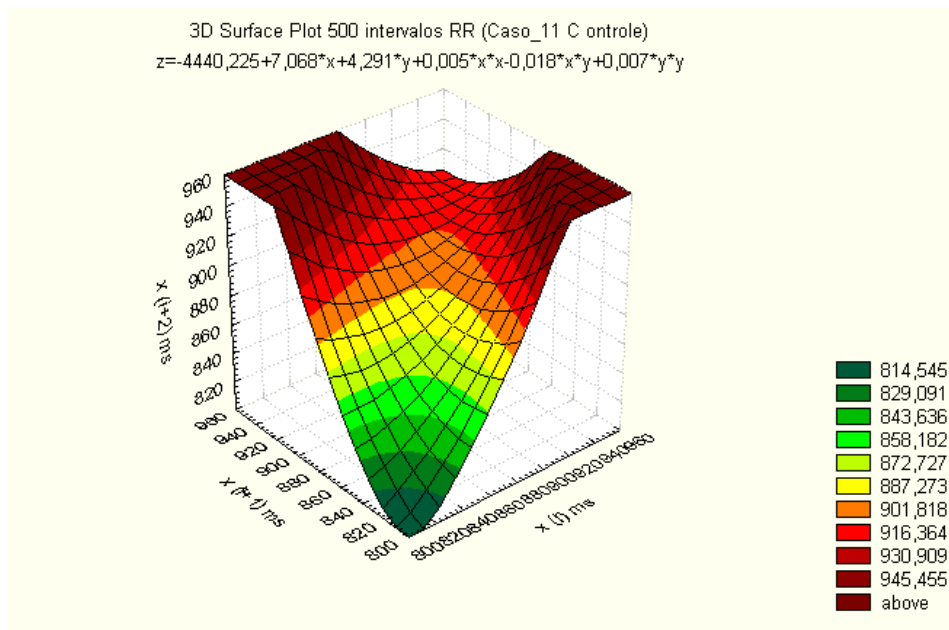


Figura 16a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_11.

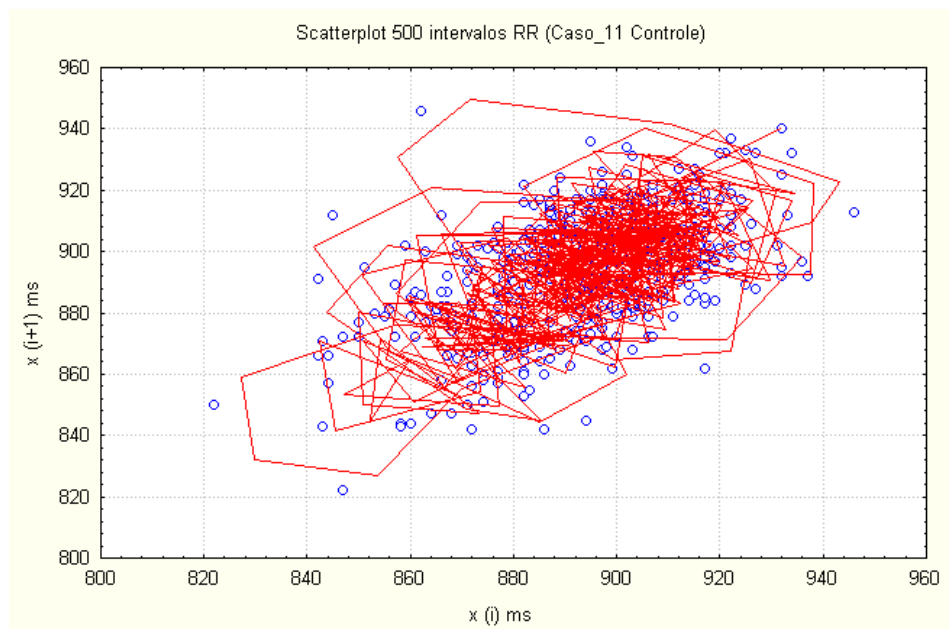


Figura 16b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ; ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_11.

## Caso 12

M.A.A.N., sexo masculino, 61 anos de idade, ainda em pós-operatório hospitalar de revascularização miocárdica (mamária-DA; safena-marginal esquerda e safena-coronária direita) há 3,5 meses, devido complicação neurológica (acidente vascular cerebral embólico). No décimo dia de pós-operatória a ressonância magnética acusava múltiplas áreas de infarto cerebral isquêmico com transformação hemorrágica. No dia da avaliação apresentava-se em coma vigil, em respiração espontânea mas traqueostomizado. Taquicárdico (110 bpm) e com secreção pulmonar espessa. Foram captados ao longo de 60 minutos de registro, cerca de 4.900 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 25 e 26. (Observação: O paciente faleceu poucos dias após a realização deste registro)

Tabela 25. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso12, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500 e primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 12	MeanRR		MeanHR		RMSSD	NN50	pNN50	RR				
	(s)	STD (s)	(bpm)	STD (bpm)				triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/SD2
12_100	0,548	0,003	109,55	0,62	3,4	0	0	0,012	1015	2,7	5,4	0,500
12_500	0,552	0,006	108,82	1,13	4,1	0	0	0,013	45	3,3	16,3	0,202
12_1000	0,547	0,005	109,68	0,96	3,7	0	0	0,012	45	3	15,9	0,189
12_2000	0,551	0,004	108,92	0,9	3,7	1	0,1	0,013	50	3	14	0,214
12_3000	0,550	0,005	109,09	1,1	4,1	3	0,1	0,016	55	3,3	13,5	0,244
12_4000	0,547	0,005	109,67	1,1	4,3	3	0,1	0,016	55	3,5	15	0,233

Tabela 26. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso12, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 12	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	
12_100	0	0	0	0,0586	2	77,1	46,2	0,6113	1	22,9	13,7	3,372
12_500	0	0	0	0,0469	13	90,9	79,3	0,5918	1	9,1	8	9,966
12_1000	0	0	0	0,0469	8	90,9	75,5	0,5938	1	9,1	7,5	9,999
12_2000	0	0	0	0,0449	7	92,5	73,4	0,3613	1	7,5	6	12,267
12_3000	0,0391	11	91,9	0,0723	0	0	0	0,2734	1	8,1	26	0,001
12_4000	0,0391	10	89,2	0	0	0	0	0,2852	1	10,8	31,2	0

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag\_10), para 500 batimentos cardíacos, mostraram manutenção prolongada em níveis elevados o que indica auto-correlação aumentada e, portanto, desvio da normalidade.

Lag    Auto-correlação

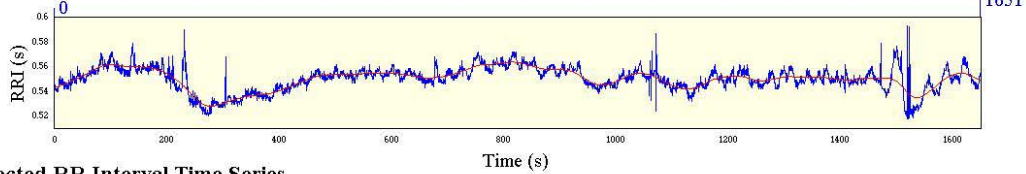
0	1,000000
1	0,913277
2	0,898289
3	0,890195
4	0,849124
5	0,832508
6	0,807105
7	0,755898
8	0,728503
9	0,709780
10	0,685652

O valor da entropia aproximada (-ApEn) foi de 0,5998 o que é baixo, compatível com a gravidade do quadro clínico do paciente. Merece menção o fato de que poucos dias após a realização desta avaliação o paciente veio a óbito.

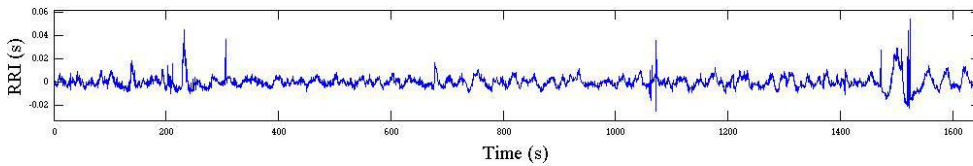
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (3000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 17a e 17b).

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



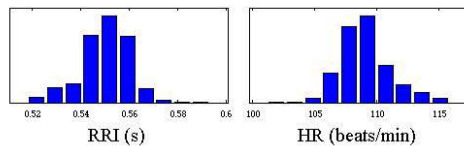
Selected RR Interval Time Series



**Time Domain Results**

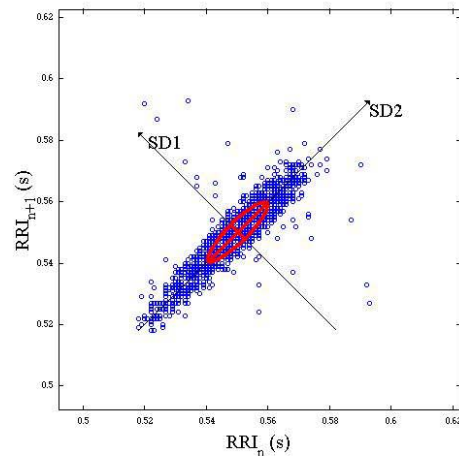
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.550
STD	(s)	0.005
Mean HR*	(1/min)	109.09
STD	(1/min)	1.10
RMSSD	(ms)	4.1
NN50	(count)	3
pNN50	(%)	0.1
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.016
TINN	(ms)	55.0

**Distributions\***

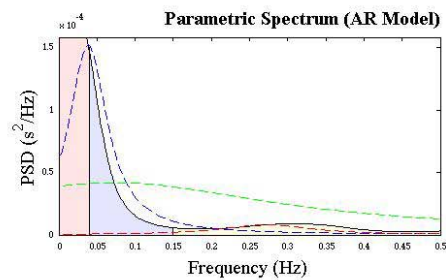
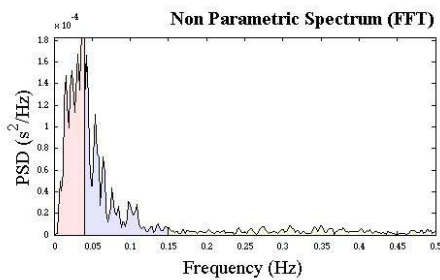


**Poincare Plot\***

SD1 = 3.3 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 13.5 ms ↔ (Long-term HRV)



**Frequency Domain Results**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0371	4	41.7	
LF	0.0430	3	32.8	56.2
HF	0.6367	3	25.5	43.8
LF/HF			1.282	

Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0391	11	91.9	
LF	0.0723	-0	-0.0	-0.0
HF	0.2734	1	8.1	26.0
LF/HF			-0.001	

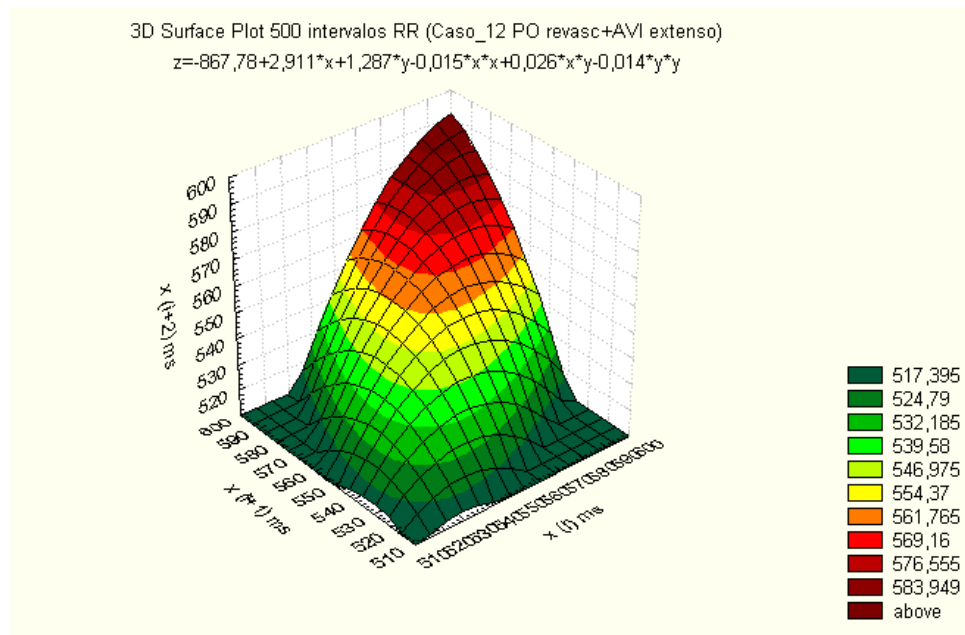


Figura 17a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_12. Chama a atenção o formato em cone invertido.

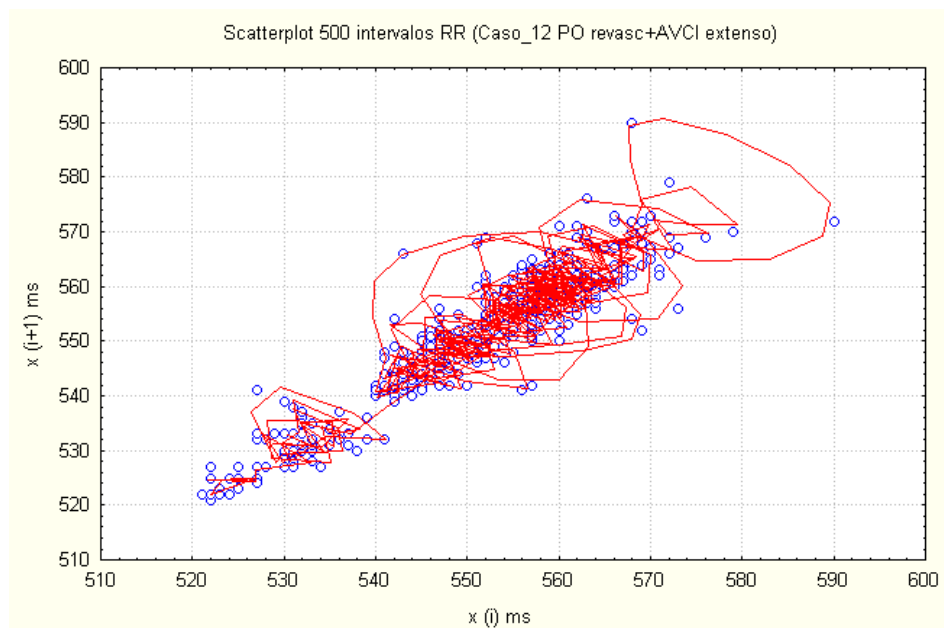


Figura 17b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_12. Note-se o aspecto linear sugerindo perda do caos.

### **Caso 13**

V.M.A.N., sexo masculino, 17 anos de idade, em PO tardio de cerclagem de artéria pulmonar por Comunicação interventricular com hipertensão arterial pulmonar. O ecocardiograma indicava hipertensão arterial pulmonar de grau importante com cerclagem não funcionante. Foi indicado cateterismo cardíaco para medida direta da pressão arterial pulmonar e realização de testes farmacológicos em busca de eventual reversibilidade da hipertensão pulmonar. Pouco antes do cateterismo foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 4.100 batimentos. (Observação: O cateterismo cardíaco confirmou Hipertensão Arterial Pulmonar grave não responsiva). Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 27 e 28, seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com os respectivos “scattergramas” tridimensional e bidimensional para visibilização do atrator estranho.

Tabela 27. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso13, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500 e primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 13	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	PNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/SD2
13_100	0,822	0,031	73,14	2,81	42	26	26,3	0,061	145	30,4	33,4	0,910
13_500	0,818	0,033	73,48	3,08	41,8	107	21,4	0,072	190	30,1	42,4	0,710
13_1000	0,815	0,035	73,79	3,26	42,6	238	23,8	0,085	200	30,7	44,8	0,685
13_2000	0,807	0,034	74,57	3,26	39,6	382	19,1	0,075	195	28,5	46,8	0,609
13_3000	0,802	0,033	74,95	3,24	38,2	532	17,7	0,084	195	27,5	47,7	0,577
13_4000	0,796	0,034	75,61	3,48	36,6	623	15,6	0,079	220	26,3	54,2	0,485

Tabela 28. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso13, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 13	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	
13_100	0	0	0	0,0703	129	43,5	29,9	0,03594	167	56,5	38,8	0,771
13_500	0	0	0	0,566	177	52,0	33,6	0,3691	164	48,0	31,1	1,081
13_1000	0	0	0	0,0527	239	57,0	39,9	0,3691	180	43,0	30,2	1,323
13_2000	0	0	0	0,0449	232	56,5	42,8	0,3672	179	43,5	32,9	1,300
13_3000	0	0	0	0,043	226	53,0	43,3	0,3574	201	47,0	38,5	1,127
13_4000	0,0391	272	56,4	0,000	0	0,0	0,0	0,3574	210	43,6	77,1	0,000

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag<sub>10</sub>), para 500 batimentos cardíacos, mostraram queda rápida já no primeiro e segundo intervalos (sugerindo aleatoriedade) com oscilações de aumento e queda da auto-correlação, em um padrão similar ao do caso<sub>7</sub> a qual apresentava coronariopatia, diabetes e hipertensão. A entropia elevada (2,5859) indicaria tanto caos quanto aleatoriedade. Conclui-se que também



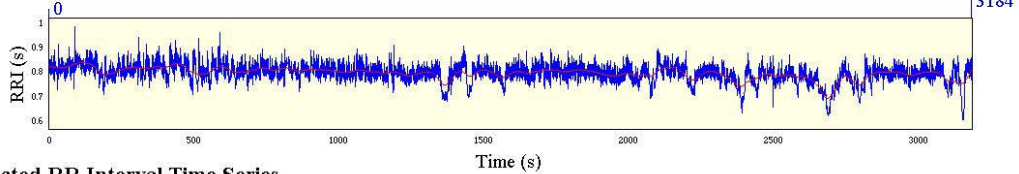
neste paciente a aleatoriedade predomina sobre o caos, o que está de acordo com a existência de doenças sistêmicas relevantes.

<u>Lag</u>	<u>Auto-correlação</u>
0	1,000000
1	0,323339
2	0,059753
3	0,395794
4	0,255516
5	0,043578
6	0,176091
7	0,181411
8	0,012193
9	0,066932
10	0,128587

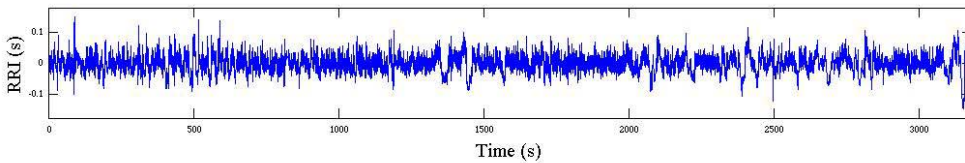
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (4000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 18a e 18b).

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



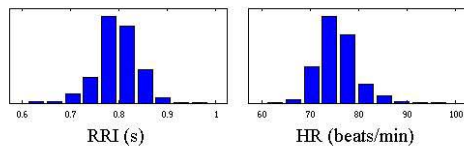
Selected RR Interval Time Series



**Time Domain Results**

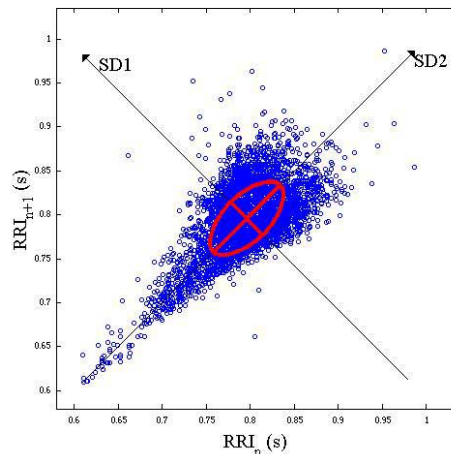
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.796
STD	(s)	0.034
Mean HR*	(1/min)	75.61
STD	(1/min)	3.48
RMSSD	(ms)	36.6
NN50	(count)	623
pNN50	(%)	15.6
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.079
TINN	(ms)	220.0

**Distributions\***

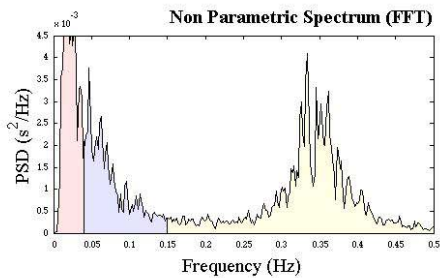


**Poincare Plot\***

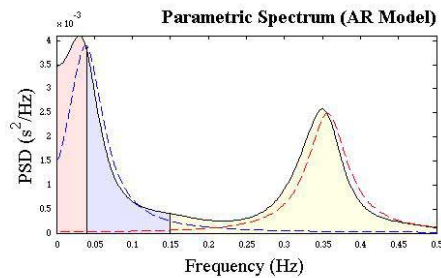
SD1 = 26.3 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 54.2 ms ↔ (Long-term HRV)



**Frequency Domain Results**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0273	132	25.7	
LF	0.0469	121	23.7	31.9
HF	0.3340	260	50.6	68.1
LF/HF			0.468	



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0391	272	56.4	
LF	0.0000	0	0.0	0.0
HF	0.3574	210	43.6	77.1
LF/HF			0.000	

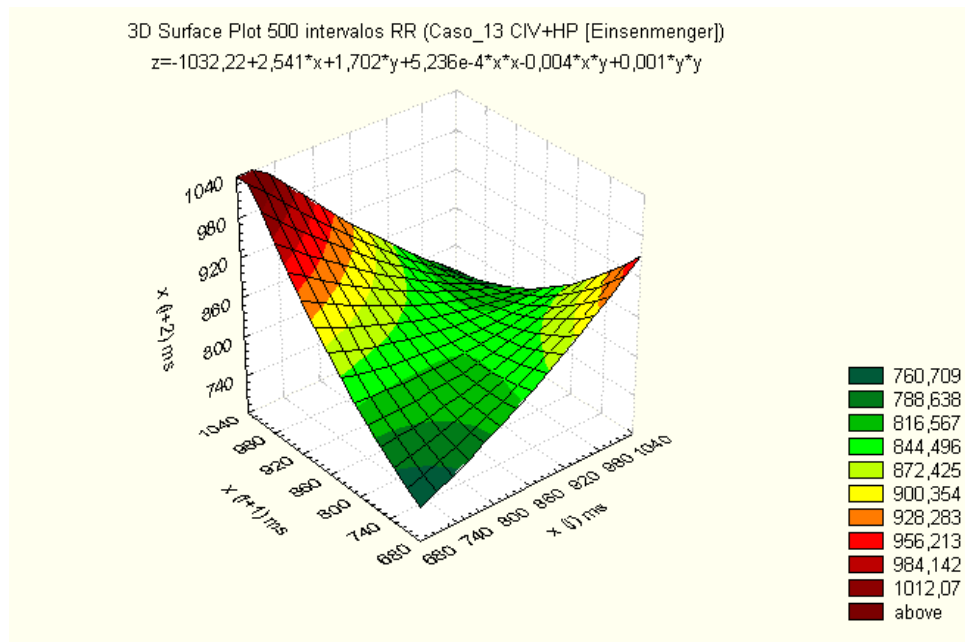


Figura 18a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_13.

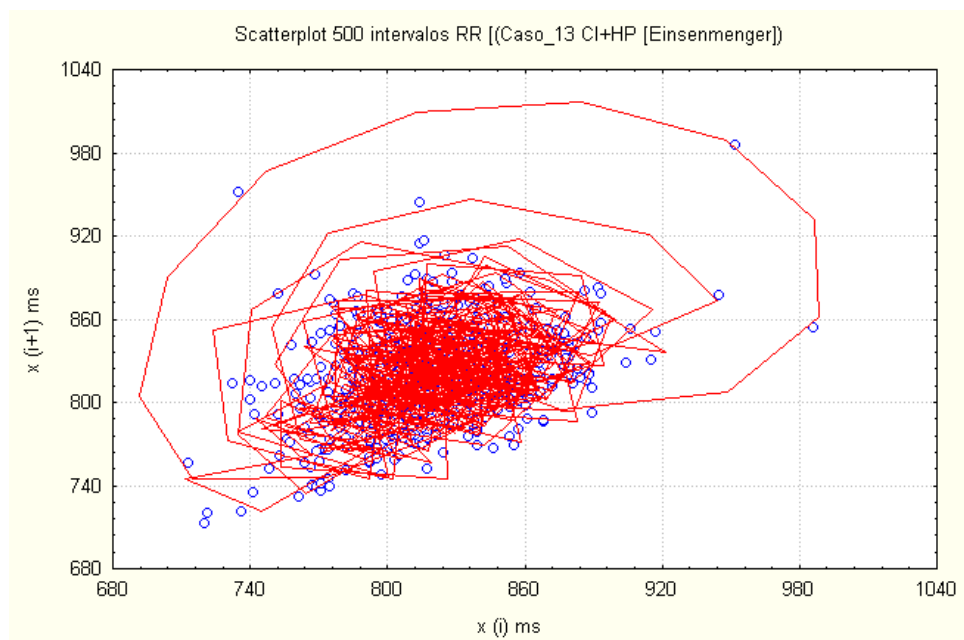


Figura 18b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_13. Note-se o padrão de aleatoriedade.

## Caso 14

D.R.S.S., sexo feminino, 47 anos de idade, assintomática, tendo participado voluntariamente do estudo piloto, como grupo controle. Foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 4.200 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos, encontram-se nas Tabelas 29 e 30, seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com os respectivos “scattergramas” tridimensional e bidimensional para visualização do atrator estranho.

Tabela 29. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso14, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 14	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	PNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/ SD2
14_100	0,862	0,06	69,99	5,06	58,6	24	24,2	0,071	255	42,4	83,2	0,510
14_500	0,914	0,061	66,08	4,60	51,7	139	27,9	0,116	300	36,9	92,6	0,398
14_1000	0,916	0,058	65,82	4,42	47,6	235	23,5	0,111	290	34,0	86,2	0,394
14_2000	0,929	0,061	65,00	4,56	47,1	473	23,7	0,127	310	33,6	96,0	0,350
14_3000	0,928	0,061	65,03	4,54	46,2	668	22,3	0,125	315	33,0	96,4	0,342
14_4000	0,931	0,061	64,83	4,59	46,8	911	22,8	0,133	320	33,4	96,9	0,345

Tabela 30. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso14, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 14	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	
14_100	0,0000	0	0,0	0,1406	1455	95,0	87,4	0,3652	76	5,0	4,6	19,1730
14_500	0,0000	71	4,3	0,0879	952	57,4	55,4	0,1660	636	38,3	37,0	1,4970
14_1000	0,0000	0	0,0	0,0703	1051	70,7	64,2	0,1660	436	29,3	26,7	2,4080
14_2000	0,0000	180	11,0	0,0781	1201	73,0	74,5	0,1836	263	16,0	16,3	4,5610
14_3000	0,0000	116	7,0	0,0762	1338	80,2	79,2	0,1797	214	12,8	12,7	6,2570
14_4000	0,0000	98	5,9	0,0742	1340	80,4	77,9	0,1660	229	13,8	13,3	5,8410

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag\_10), para 500 batimentos cardíacos, mostraram queda suavizada.

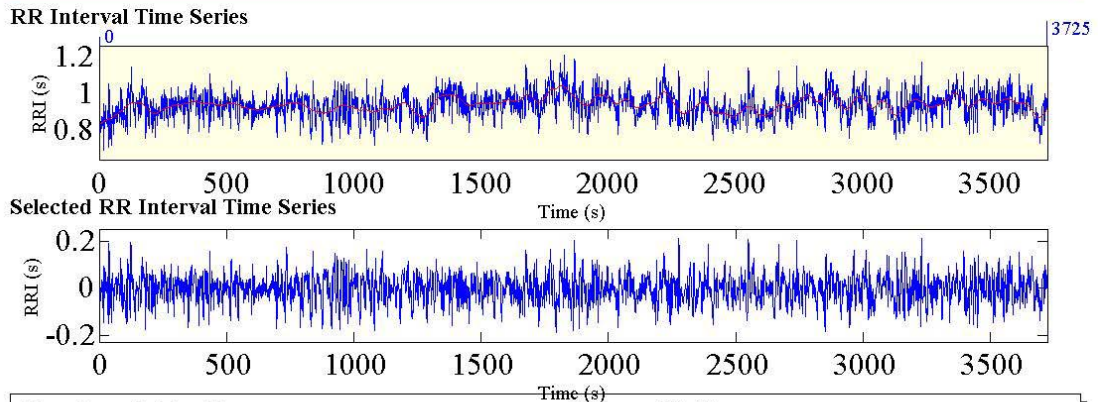
Lag    Auto-correlação

0	1,000000
1	0,723945
2	0,373455
3	0,144287
4	0,069817
5	0,121084
6	0,211845
7	0,256984
8	0,246040
9	0,225147
10	0,224246

A entropia aproximada (-ApEn) foi de 1,6784.

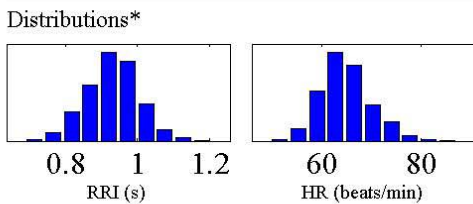
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (4000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 19a e 19b).

# Heart Rate Variability Analysis

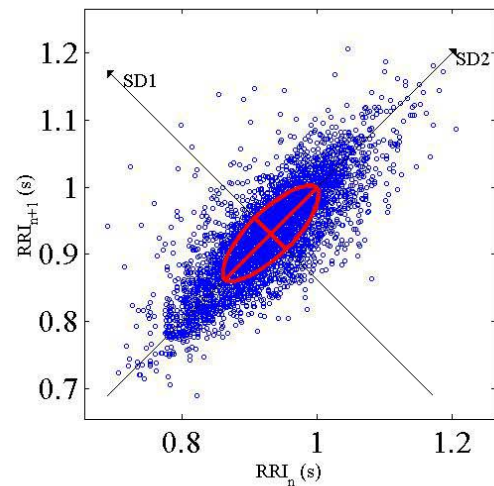


**Time Domain Results**

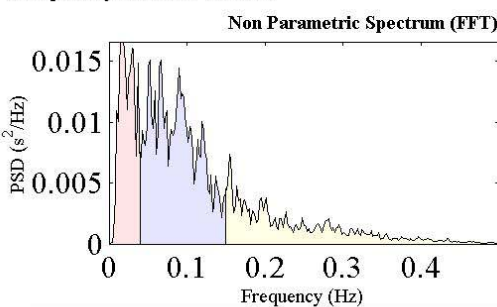
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.931
STD	(s)	0.061
Mean HR*	(1/min)	64.83
STD	(1/min)	4.59
RMSSD	(ms)	46.8
NN50	(count)	911
pNN50	(%)	22.8
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.133
TINN	(ms)	320.0



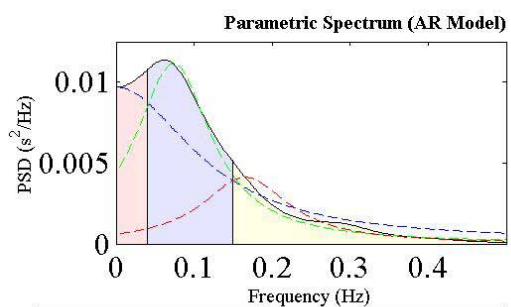
**Poincare Plot\*** SD1 = 33.4 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 96.9 ms ↔ (Long-term HRV)



**Frequency Domain Results**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0156	425	23.7	
LF	0.0664	947	52.9	69.3
HF	0.1543	418	23.4	30.7
LF/HF			2.262	



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	98	5.9	
LF	0.0742	1340	80.4	77.9
HF	0.1660	229	13.8	13.3
LF/HF			5.841	

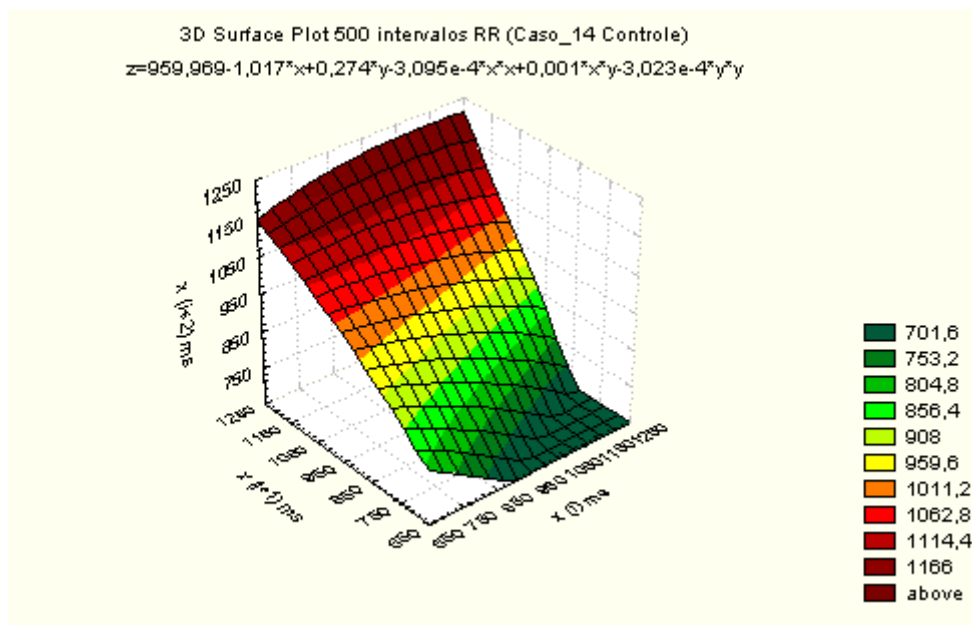


Figura 19a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_14.

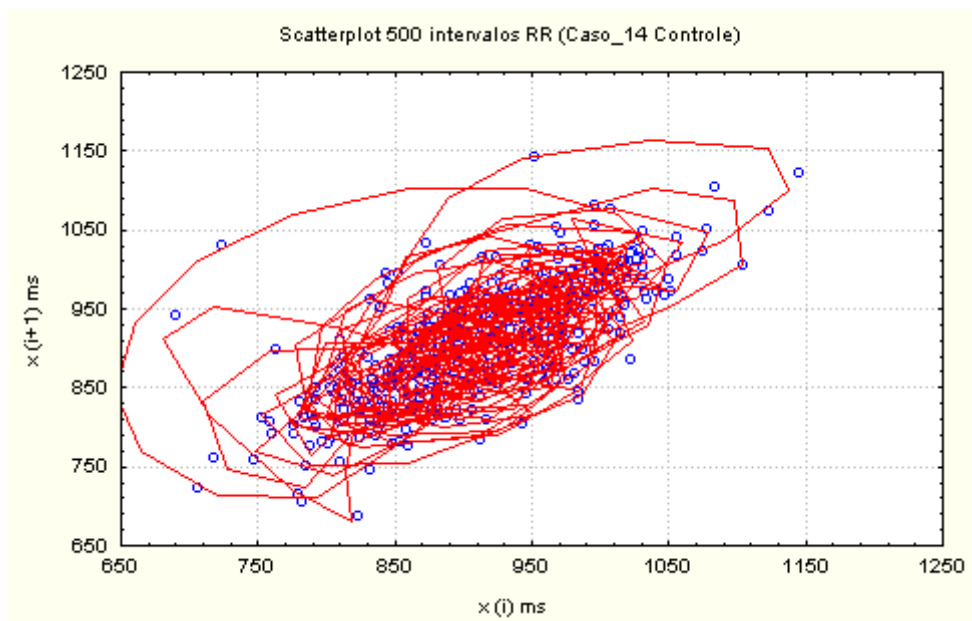


Figura 19b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_14.

## Caso 15

E.V.C.M.S., sexo masculino, 19 anos de idade, assintomático, tendo participado voluntariamente do estudo piloto, como controle. Foram captados ao longo de 55 minutos de registro, cerca de 3800 batimentos cardíacos dos quais 1500 em estado de vigília e 2300 em estado de sono. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos, para os estados de vigília e sono, encontram-se nas Tabelas 31 a 34.

Tabela 31. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso15, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500 e primeiros 1000 batimentos cardíacos.

Caso 15	MeanRR		MeanHR		RMSSD	NN50	pNN50	RR				
	(s)	(s)	(bpm)	(bpm)				triang	TINN	SD1	SD2	SD1/SD2
15_100	0,749	0,023	80,20	2,50	23,4	5	5,1	0,043	105	17,0	30,0	0,567
15_500	0,761	0,025	78,99	2,62	27,1	34	6,8	0,050	130	19,6	33,7	0,582
15_1000	0,771	0,029	78,01	3,0	32,4	108	10,8	0,059	170	23,4	45,9	0,510

Tabela 32. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso15, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500 e primeiros 1000 batimentos cardíacos.

Caso 15	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	LF/HF		
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%) (n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%) (n.u.)			
15_100	0,0000	0	0,0	0,0840	166	75	75,5	0,3594	55	25,0	25,2	3,001
15_500	0,0000	0	0,0	0,0742	169	63,2	55,6	0,3457	98	36,8	32,4	1,717
15_1000	0,0000	0	0,0	0,0469	130	46,3	30,4	0,3262	151	53,7	35,3	0,861



Tabela 33. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso15, no domínio do tempo, em estado de sono, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000 e 2000 batimentos cardíacos.

Caso 15	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	pNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/SD2
15_100	0,863	0,045	69,97	3,51	51,1	22	22,2	0,086	225	37,0	96,0	0,385
15_500	0,921	0,055	65,55	4,02	55,7	204	40,9	0,131	285	39,8	94,0	0,423
15_1000	0,924	0,055	65,25	3,98	56,9	446	44,6	0,128	285	40,5	84,9	0,477
15_2000	0,948	0,054	63,62	3,70	60,4	818	40,9	0,123	320	43,0	81,3	0,529

Tabela 34. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso15, no domínio da frequência, em estado de sono, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000 e 2000 batimentos cardíacos.

Caso 15	VLF Peak (Hz)	VLF Power (ms <sup>2</sup> )	VLF Power (%)	LF Peak (Hz)	LF Power (ms <sup>2</sup> )	LF Power (%)	LF (n.u.)	HF Peak (Hz)	HF Power (ms <sup>2</sup> )	HF Power (%)	HF (n.u.)	LF/HF
	15_100	0,0000	0	0,0	0,0449	327	47,5	34,1	0,2832	361	52,5	37,7
15_500	0,0000	254	17,0	0,0938	604	40,5	48,5	0,2656	635	42,5	51,0	0,951
15_1000	0,0000	0	0,0	0,0664	904	56,8	59,6	0,2559	687	43,2	45,3	1,316
15_2000	0,0000	0	0,0	0,0605	561	41,9	39,5	0,2559	780	58,1	54,9	0,720

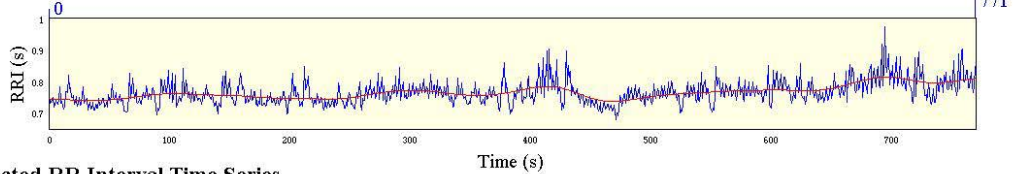
Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag<sub>10</sub>), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram queda importante já no segundo intervalo e comportamento sinuoso a partir daí. Este comportamento não era esperado, por se tratar de indivíduo assintomático, sem referência de doença sistêmica (Controle) e jovem. A entropia aproximada (-ApEn) atingiu valores limítrofes (1,0804). O acompanhamento deste caso em longo prazo deverá trazer alguma elucidação sobre o fato (doença latente??).

<u>Lag</u>	<u>Auto-correlação</u>
0	1,000000
1	0,492744
2	0,248557
3	0,340996
4	0,345530
5	-0,051733
6	-0,110924
7	0,114349
8	0,155782
9	-0,075289
10	0,0011701

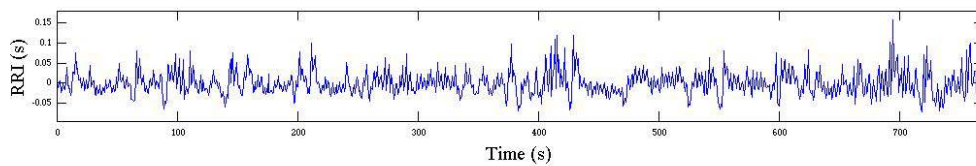
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (1000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 20a e 20b).

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



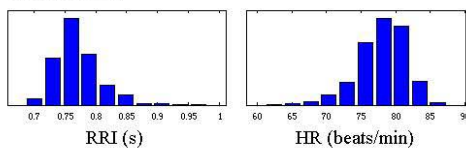
Selected RR Interval Time Series



### Time Domain Results

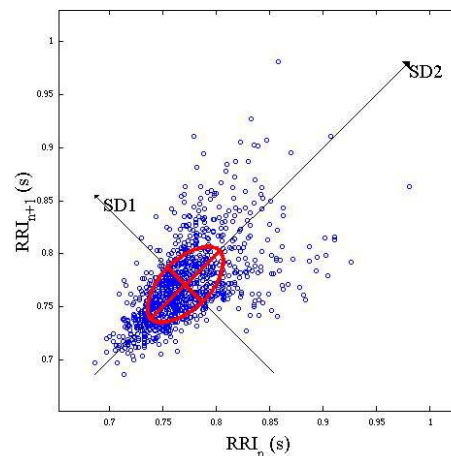
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.771
STD	(s)	0.029
Mean HR*	(1/min)	78.01
STD	(1/min)	3.00
RMSSD	(ms)	32.4
NN50	(count)	108
pNN50	(%)	10.8
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.059
TINN	(ms)	170.0

### Distributions\*

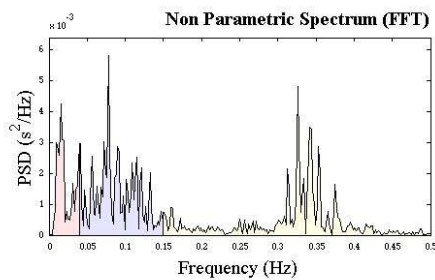


### Poincare Plot\*

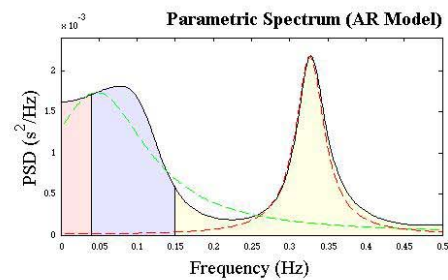
SD1 = 23.4 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 45.9 ms ↔ (Long-term HRV)



### Frequency Domain Results



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0156	61	16.7	
LF	0.0781	143	39.3	47.2
HF	0.3262	160	44.0	52.8
LF/HF			0.893	



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	0	0.0	
LF	0.0469	130	46.3	30.4
HF	0.3262	151	53.7	35.3
LF/HF			0.861	

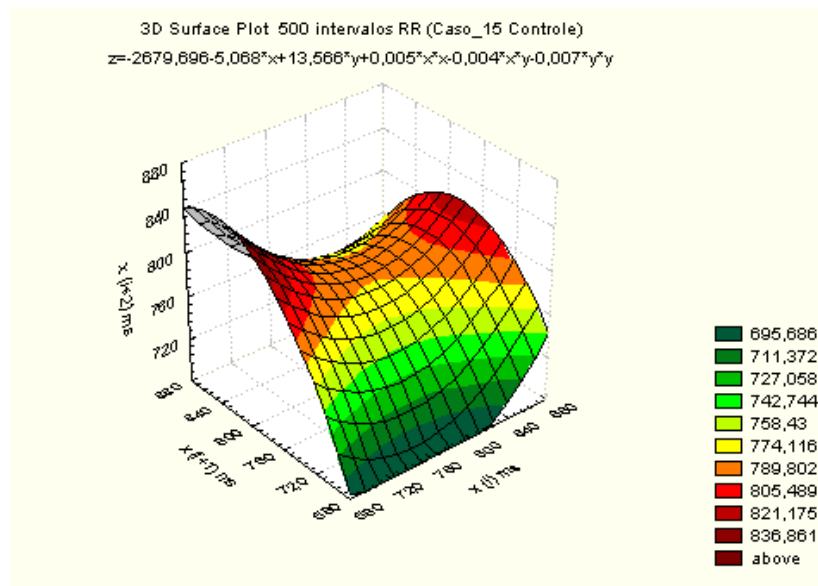


Figura 20a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_15. Observar o padrão deformado, diferente dos outros casos do grupo controle.

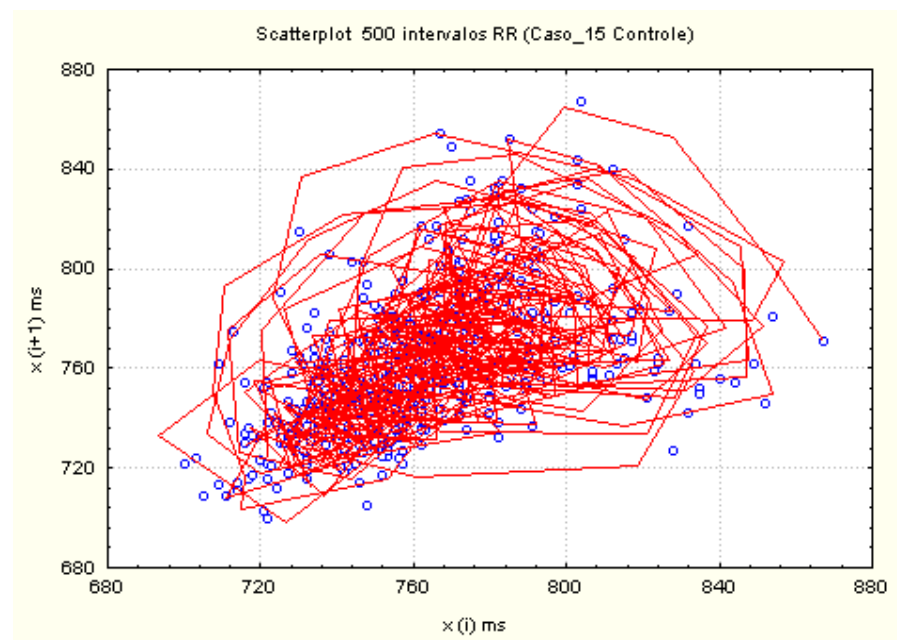


Figura 20b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_15. Note-se o padrão tendente a aleatoriedade ( Doença latente??)

## Caso 16

L.O.A., sexo masculino, 57 anos de idade, tendo sido submetido a angioplastia de artéria circunflexa há cerca de 3 meses. Em seguimento ambulatorial, apresentou queixa de angina tendo sido internado para avaliação. Está medicado, inclusive em uso de beta-bloqueador. Foi indicado cateterismo cardíaco, por seu médico assistente. Foram captados ao longo de 80 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 4.100 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos, encontram-se nas Tabelas 35 e 36.

Tabela 35. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso16, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 16	MeanRR		MeanHR		RMSSD	NN50	PNN50	RR				
	(s)	STD (s)	(bpm)	STD (bpm)				triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/SD2
16_100	1,127	0,029	53,29	1,39	23,7	4	4,0	0,052	130,0	16,9	40,9	0,413
16_500	1,137	0,030	52,81	1,45	25,0	24	4,8	0,048	165,0	17,7	45,3	0,391
16_1000	1,139	0,028	52,71	1,36	24,3	36	3,6	0,061	165,0	17,3	43,1	0,401
16_2000	1,158	0,035	51,89	1,67	29,7	174	8,7	0,074	185,0	21,2	59,1	0,359
16_3000	1,165	0,033	51,56	1,58	28,7	226	7,5	0,075	210,0	20,4	56,5	0,361
16_4000	1,170	0,034	51,37	1,64	29,1	325	8,1	0,076	240,0	20,7	57,0	0,363

Tabela 36. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso16, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 16	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	
16_100	0,0000	0	0,0	0,0605	183	72,5	45,1	0,2285	70	27,5	17,1	2,636
16_500	0,0000	0	0,0	0,0410	213	74,4	49,1	0,2070	73	25,6	16,9	2,907
16_1000	0,0000	0	0,0	0,0410	204	64,0	53,6	0,2305	72	26,0	18,9	2,839
16_2000	0,0332	387	66,1	0,1211	86	14,8	42,9	0,2480	112	19,1	55,5	0,773
16_3000	0,0332	352	66,8	0,1328	80	15,3	45,1	0,2520	94	17,9	53,0	0,851
16_4000	0,0352	339	59,4	0,1309	152	26,6	64,8	0,2520	80	13,9	33,9	1,912

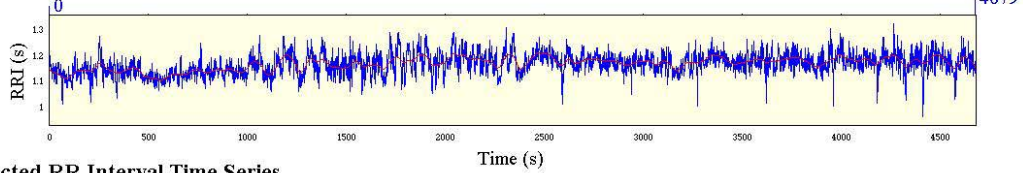
Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag<sub>10</sub>), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram queda intermediária, similar à de indivíduos sem comprometimento sistêmico significativo. A entropia aproximada (-ApEn) atingiu valores elevados (2,3026). O comportamento deste paciente tende para o caótico, apesar de haver diagnóstico de coronariopatia. Aqui também o seguimento em longo prazo deverá trazer maior entendimento.

<u>Lag</u>	<u>Auto-correlação</u>
0	1,000000
1	0,730362
2	0,359398
3	0,213547
4	0,243117
5	0,240016
6	0,191013
7	0,192459
8	0,228608
9	0,223977
10	0,165670

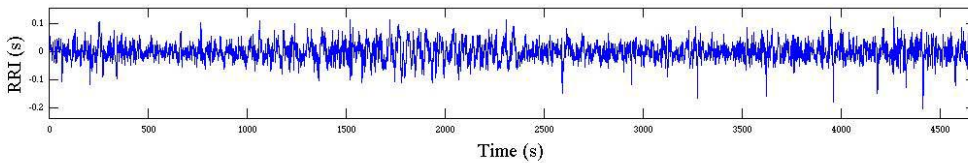
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (4000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 21a e 21b). Observar que apesar da existência de doença (coronariopatia), há boa variabilidade nos intervalos RR e o padrão no gráfico de Poincaré apresenta aspecto normal com valores adequados de SD1 e SD2. Isto sugere que ainda há manutenção de componente caótico importante.

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



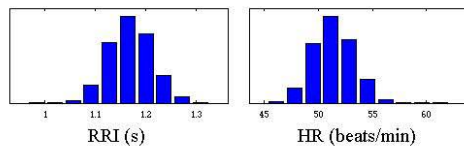
Selected RR Interval Time Series



**Time Domain Results**

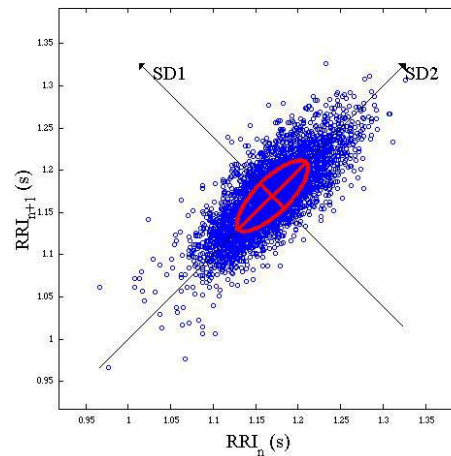
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	1.170
STD	(s)	0.034
Mean HR*	(1/min)	51.37
STD	(1/min)	1.64
RMSSD	(ms)	29.1
NN50	(count)	325
pNN50	(%)	8.1
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.076
TINN	(ms)	240.0

**Distributions\***

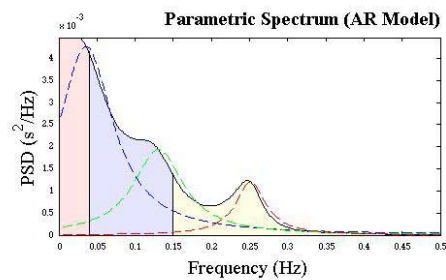
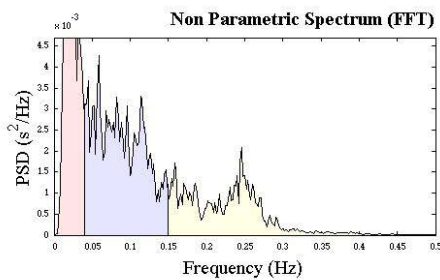


**Poincare Plot\***

SD1 = 20.7 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 57.0 ms ↔ (Long-term HRV)



**Frequency Domain Results**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0215	203	34.8	
LF	0.0586	248	42.5	65.1
HF	0.2461	133	22.8	34.9
LF/HF			1.865	

Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0352	339	59.4	
LF	0.1309	152	26.6	64.8
HF	0.2520	80	13.9	33.9
LF/HF			1.912	



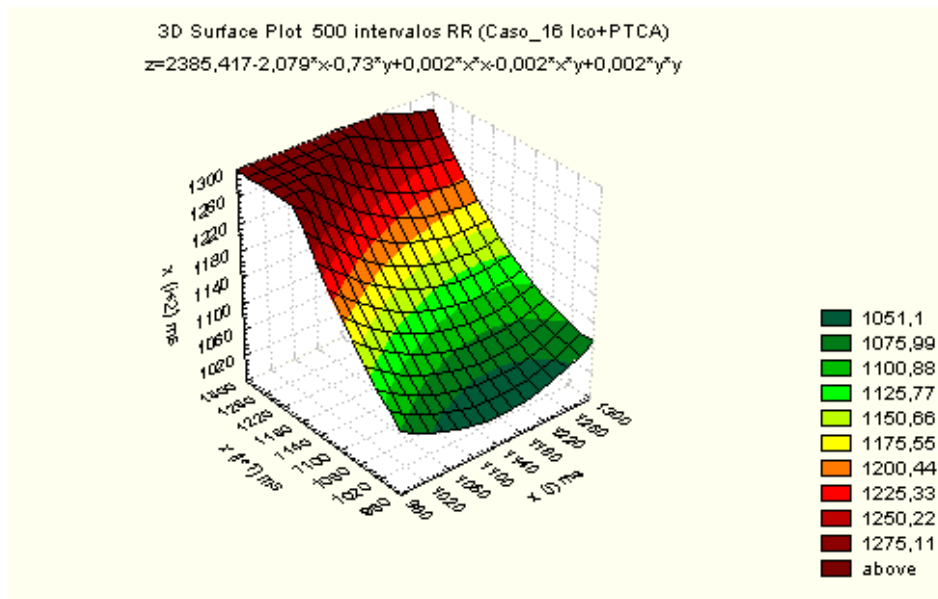


Figura 21a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_16.

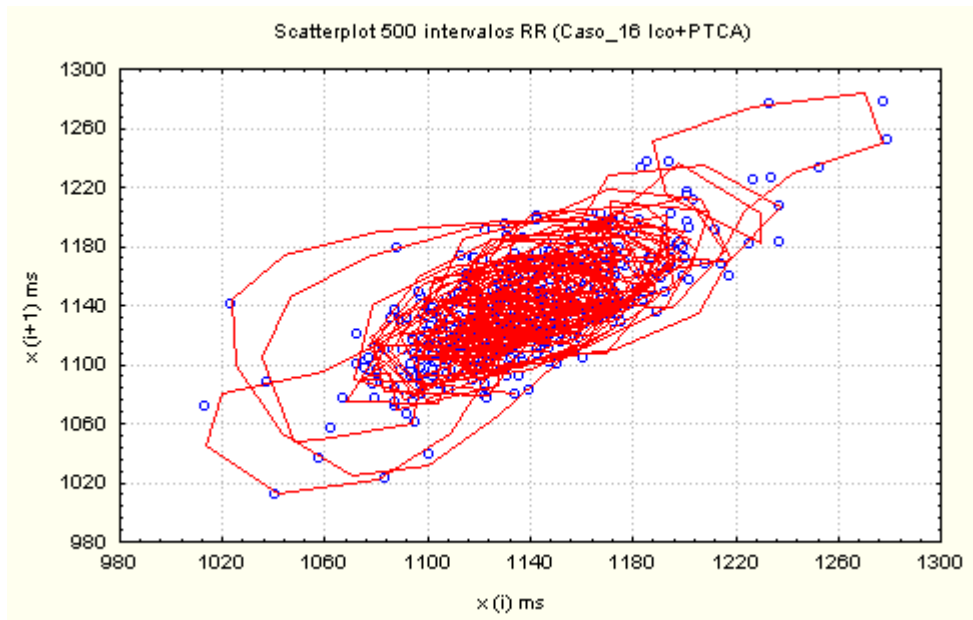


Figura 21b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_16. Note-se o padrão de caoticidade, com atrator bem definido, apesar do diagnóstico de coronariopatia.

## Caso 17

P.P., sexo masculino, 44 anos de idade, com história de infarto agudo (sic) há 7 anos. Antecedentes familiares de coronariopatia em idade jovem. Estava assintomático mas um teste ergométrico de avaliação mostrou-se alterado, tendo sido indicado cateterismo cardíaco por seu médico assistente. No dia do cateterismo foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 4.100 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 37 e 38. (Observação: O cateterismo cardíaco confirmou coronariopatia obstrutiva de grau importante).

Tabela 37. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso17, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 17	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	PNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/ SD2
17_100	0,844	0,018	71,14	1,61	11,3	0	0	0,400	80,0	8,1	26,1	0,310
17_500	0,838	0,018	71,67	1,66	13,2	0	0	0,041	95,0	9,5	30,4	0,312
17_1000	0,837	0,018	71,76	1,68	12,5	0	0	0,045	100	9,0	30,3	0,297
17_2000	0,835	0,022	71,97	2,08	13,5	3	0,2	0,052	135	9,6	42,4	0,226
17_3000	0,831	0,023	72,34	2,21	13,4	5	0,2	0,051	145	9,6	46,9	0,205
17_4000	0,828	0,024	75,55	2,32	13,6	9	0,2	0,053	145	9,7	48,3	0,201

Tabela 38. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso17, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 17	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	
17_100	0,0313	123	80,6	0,125	11	7,1	32,9	0,2793	19	12,3	57,2	0,575
17_500	0,0000	69	40,5	0,1270	83	48,3	87,7	0,2949	19	11,2	20,3	4,311
17_1000	0,0000	85	54,9	0,127	53	34,4	75,9	0,3047	17	10,7	23,5	3,229
17_2000	0,0000	139	58,3	0,1133	84	35,3	84,6	0,3145	15	6,4	15,4	5,477
17_3000	0,0000	169	64,1	0,1133	80	30,3	88,3	0,3184	15	3,6	16,3	5,404
17_4000	0,000	156	57,7	0,1074	99	36,7	82,9	0,3184	15	5,6	12,7	6,500

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag\_10), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram certo grau de enlentecimento na velocidade de queda sugerindo auto-correlação acima do que seria esperado para comportamento normal. A entropia aproximada (-ApEn) ficou em 1,4971. Parece ser um caso limítrofe em termos de comportamento caótico.

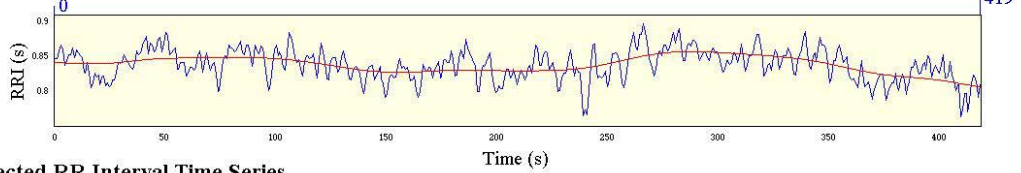
Lag    Auto-correlação

0	1,000000
1	0,818616
2	0,581682
3	0,461206
4	0,405856
5	0,324840
6	0,263454
7	0,305501
8	0,355228
9	0,325119
10	0,264949

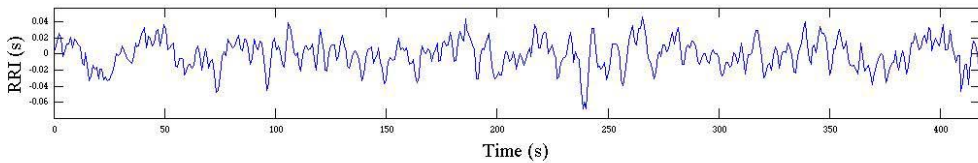
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (500 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 22a e 22b). Observar que a amplitude de variabilidade RR fica em torno de apenas 10 milisegundos e o componente SD1 no gráfico de Poincaré é pouco expressivo.

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



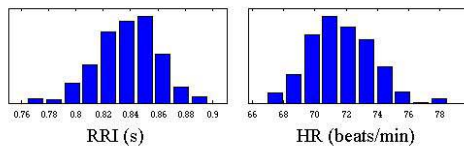
Selected RR Interval Time Series



**Time Domain Results**

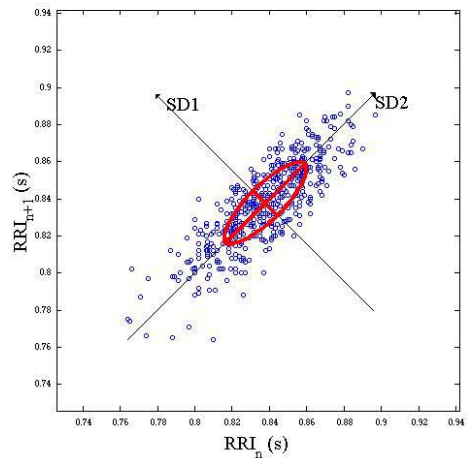
Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.838
STD	(s)	0.018
Mean HR*	(1/min)	71.67
STD	(1/min)	1.66
RMSSD	(ms)	13.2
NN50	(count)	0
pNN50	(%)	0.0
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.041
TINN	(ms)	95.0

**Distributions\***

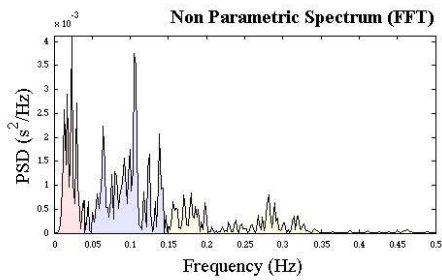


**Poincare Plot\***

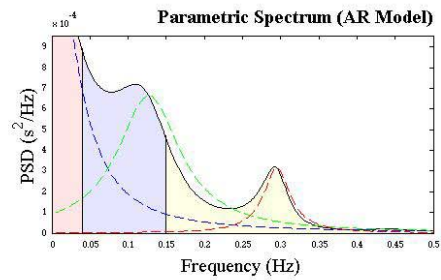
SD1 = 9.5 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 30.4 ms ↔ (Long-term HRV)



**Frequency Domain Results**



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0234	44	24.7	
LF	0.1055	93	51.8	68.7
HF	0.1797	42	23.5	31.3
LF/HF			2.199	



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	69	40.5	
LF	0.1270	83	48.3	87.7
HF	0.2949	19	11.2	20.3
LF/HF			4.311	

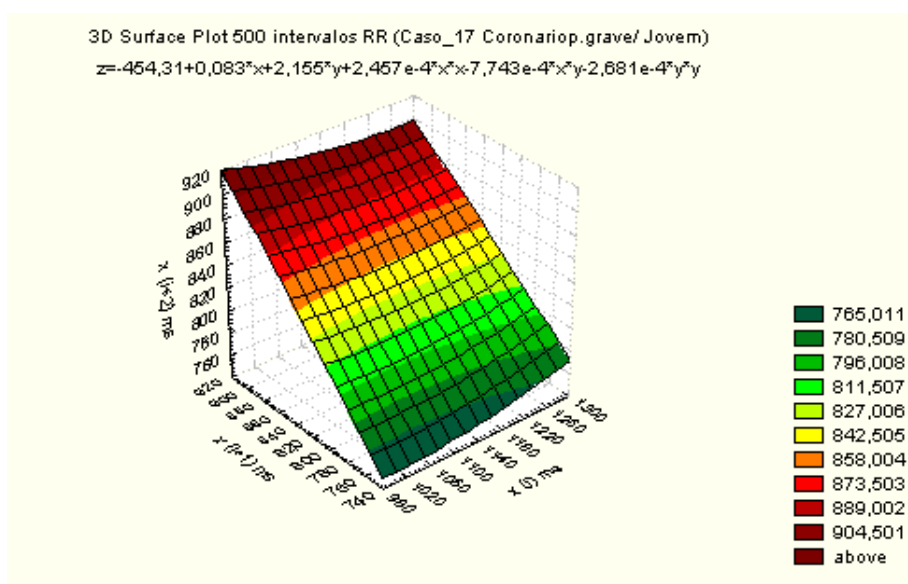


Figura 22a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_17.

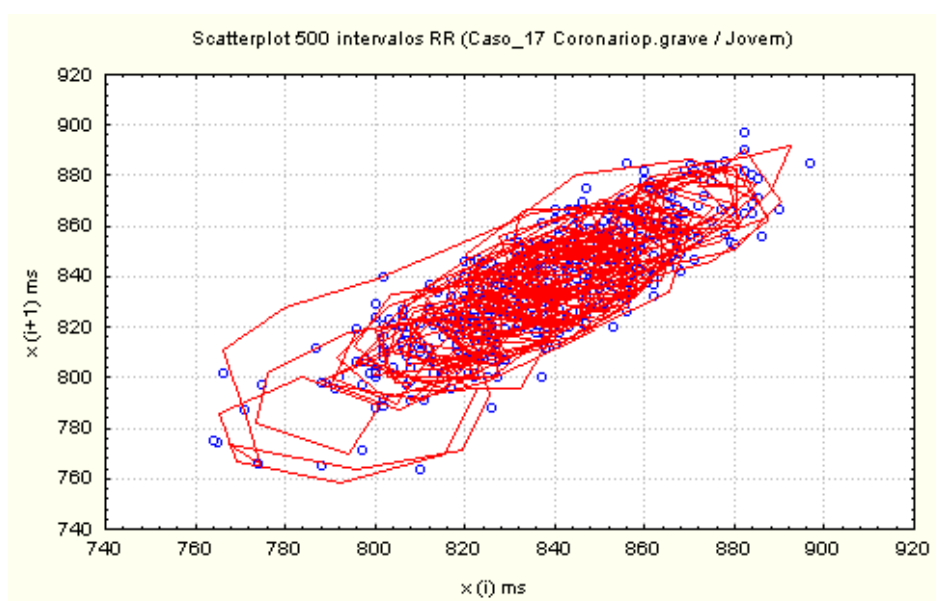


Figura 22b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_17. Note-se o padrão de caoticidade, com atrator bem definido, apesar do diagnóstico de coronariopatia.

## Caso 18

F.P.Z., sexo feminino, 39 anos de idade, em P.O. tardio de troca valvar aórtica, bastante obesa, já tendo sido inclusive cogitado a respeito de operação para redução do estômago ou colocação de balão. Vem evoluindo com cansaço aos esforços. Foi internada com sintomas de descompensação esquerda. Fibrilação atrial. Foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 4.200 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 39 e 40.

Tabela 39. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso18, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

Caso 18	MeanRR		MeanHR		RMSSD	NN50	PNN50	RR				
	(s)	STD (s)	(bpm)	STD (bpm)				triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/SD2
18_100	0,818	0,181	76,82	16,02	245,8	75	75,8	0,156	760	178,4	189,8	0,940
18_500	0,829	0,174	75,59	15,21	235,6	387	77,6	0,279	890	171,7	185,8	0,924
18_1000	0,840	0,183	74,75	15,29	252,4	789	79,0	0,279	1035	183,6	192,8	0,952
18_2000	0,857	0,188	73,26	14,92	265,1	1628	81,4	0,319	1070	192,8	195,3	0,987
18_3000	0,866	0,187	72,45	14,54	264,2	2450	81,7	0,305	1050	191,9	194,6	0,986
18_4000	0,872	0,191	72,01	14,50	271,0	3288	82,2	0,340	1090	196,6	197,1	0,997

Tabela 40. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso18, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000, 3000 e 4000 batimentos cardíacos.

<b>Caso 18</b>	<b>VLF Peak (Hz)</b>	<b>VLF Power (ms<sup>2</sup>)</b>	<b>VLF Power (%)</b>	<b>LF Peak (Hz)</b>	<b>LF Power (ms<sup>2</sup>)</b>	<b>LF Power (%)</b>	<b>LF (n.u.)</b>	<b>HF Peak (Hz)</b>	<b>HF Power (ms<sup>2</sup>)</b>	<b>HF Power (%)</b>	<b>HF (n.u.)</b>	<b>LF/HF</b>
18_100	0,0000	0	0,0	0,0684	3894	50,5	28,1	0,2969	3820	49,5	27,6	1,019
18_500	0,0000	0	0,0	0,0703	3850	49,8	26,4	0,2832	3875	50,2	26,5	0,994
18_1000	0,0000	0	0,0	0,0723	4488	47,6	25,4	0,2832	4936	52,4	27,9	0,909
18_2000	0,0000	0	0,0	0,0840	5258	50,9	28,1	0,2773	5074	49,1	27,1	1,036
18_3000	0,0000	0	0,0	0,0820	5247	50,5	28,7	0,1973	5153	49,5	28,2	1,018
18_4000	0,0000	0	0,0	0,0781	5330	52,5	27,9	0,2949	4830	47,5	25,3	1,104

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag<sub>10</sub>), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram ausência de correlação já no primeiro intervalo, o que indica total aleatoriedade. A entropia proximada (-ApEn) ficou em 2,0794 que é um valor alto. Este fato, associado à auto-correlação praticamente nula indica tratar-se de “ruído” ou seja entropia desorganizadora.

#### Lag Autocorrelação

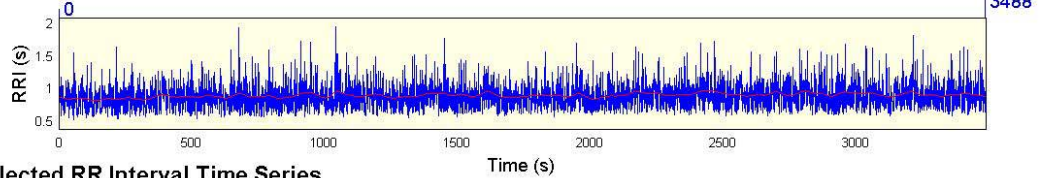
0	1,000000
1	0,075444
2	0,033707
3	0,004581
4	0,019185
5	0,014159
6	-0,047484
7	-0,048733
8	0,028519
9	0,027769
10	-0,018280



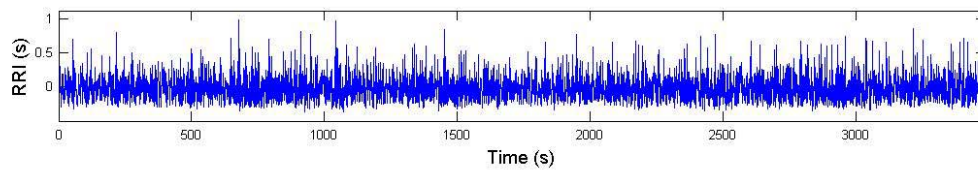
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (4000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 23a e 23b). Observar a extrema dispersão no gráfico de Poincaré constatando a aleatoriedade .

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



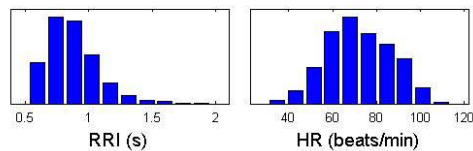
Selected RR Interval Time Series



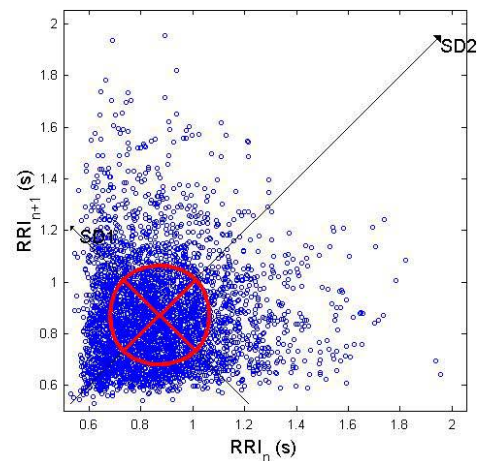
## Time Domain Results

Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	0.872
STD	(s)	0.191
Mean HR*	(1/min)	72.01
STD	(1/min)	14.50
RMSSD	(ms)	271.0
NN50	(count)	3288
pNN50	(%)	82.2
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.340
TINN	(ms)	1090.0

## Distributions\*

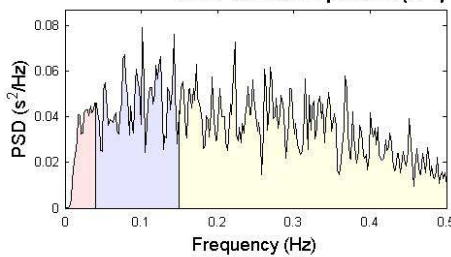


Poincare Plot\* SD1 = 196.6 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 197.1 ms ↔ (Long-term HRV)



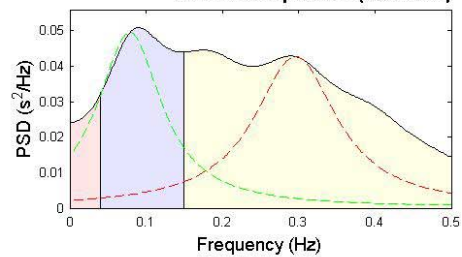
## Frequency Domain Results

Non Parametric Spectrum (FFT)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0391	1136	5.9	
LF	0.1016	5086	26.5	28.2
HF	0.2227	12951	67.5	71.8
LF/HF			0.393	

Parametric Spectrum (AR Model)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	0	0.0	
LF	0.0781	5330	52.5	27.9
HF	0.2949	4830	47.5	25.3
LF/HF			1.104	

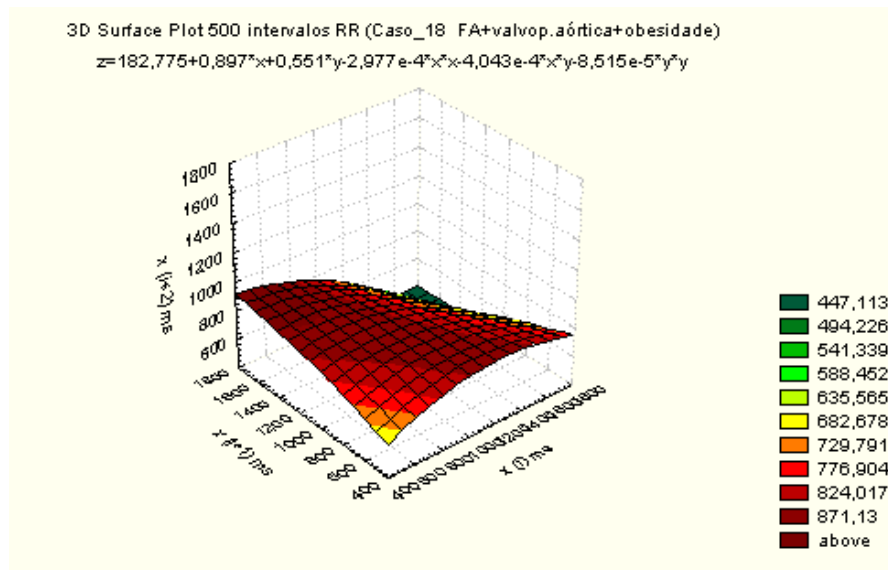


Figura 23a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_18.

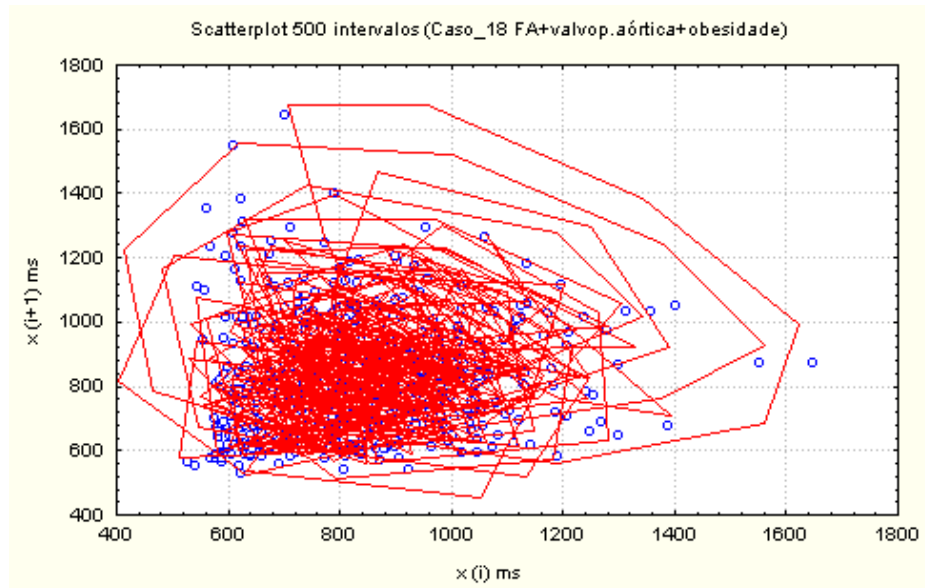


Figura 23b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_18. Note-se o padrão de total aleatoriedade.

## Caso 19

S.M., sexo masculino, 63 anos de idade, em P.O. tardio (5 anos) de troca valvar mitral por prótese biológica. Na ocasião da operação tinha refluxo valvar mitral importante, lesão obstrutiva discreta em coronária direita e Fração de ejeção de 62%. Agora com cansaço a mínimos esforços. ECO recente com disfunção ventricular esquerda de grau importante e discreto refluxo pela prótese. Foi indicado cateterismo cardíaco por seu médico assistente para avaliação de níveis pressóricos, grau de coronariopatia atual e funcionamento da prótese. Paciente em fibrilação atrial. No dia do cateterismo foram captados ao longo de 60 minutos de registro, em estado de vigília, cerca de 3.400 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 41 e 42. (Observação: O cateterismo cardíaco mostrou coronariopatia grave triarterial e acentuado comprometimento da função ventricular esquerda com FE=24%. Prótese com refluxo discreto).

Tabela 41. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso19, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000 e 3000 batimentos cardíacos.

Caso 19	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	PNN50 (%)	RR				
								triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/ SD2
19_100	1,064	0,268	59,72	13,81	372,4	88	88,9	0,195	950	268,1	275,0	0,975
19_500	1,057	0,262	59,92	13,38	349,9	433	86,8	0,244	1560	250,6	283,0	0,886
19_1000	1,043	0,247	60,55	13,37	341,0	855	85,6	0,313	1565	244,7	260,1	0,941
19_2000	1,043	0,237	60,44	13,10	334,7	1733	86,7	0,372	1565	240,4	244,7	0,982
19_3000	1,046	0,241	60,32	13,10	339,8	2594	86,5	0,404	1570	243,9	249,4	0,978

Tabela 42. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso19, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500, primeiros 1000, primeiros 2000 e 3000 batimentos cardíacos.

Caso 19	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)		Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)		
19_100	0,0000	0	9,0	0,0723	11764	41,4	26,2	0,3320	16682	58,6	37,1	0,705
19_500	0,0000	3330	9,0	0,0938	20504	55,7	49,8	0,2168	13008	35,3	31,6	1,576
19_1000	0,0000	56	0,2	0,0820	16913	61,9	47,6	0,2168	10371	37,9	29,2	1,631
19_2000	0,0000	0	0,0	0,0801	13046	59,2	42,5	0,2129	8996	40,8	29,3	1,450
19_3000	0,0000	0	0,0	0,0742	11643	58,6	36,5	0,1797	8239	41,4	25,8	1,413

Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag\_10), para 500 batimentos cardíacos, em estado de vigília, mostraram ausência de correlação já no primeiro intervalo, o que indica total aleatoriedade. A entropia proximada (-ApEn) por impossibilidade de cálculo com logaritmo de zero, foi considerada maior que 3,0000 (muito alta). Este fato, associado à auto-correlação praticamente nula indica tratar-se de “ruído” ou seja entropia desorganizadora.

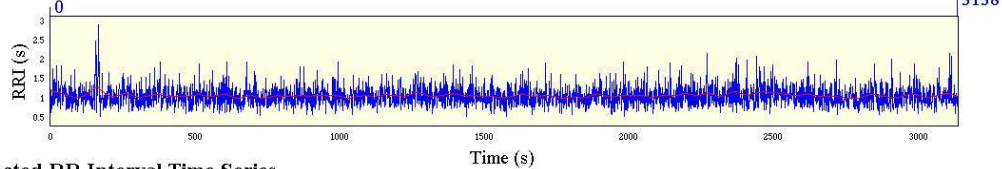
#### Lag Autocorrelação

0	1,000000
1	0,120972
2	0,019128
3	-0,001141
4	-0,064791
5	-0,014921
6	0,035339
7	-0,008884
8	-0,045621
9	0,031314
10	0,0024901

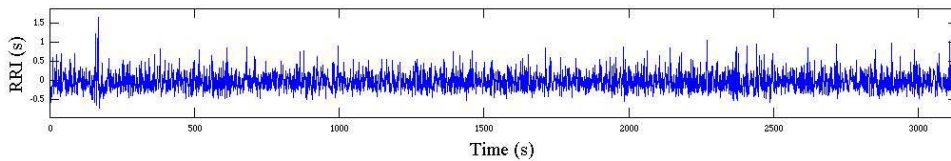
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (3000 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 24a e 24b). Observar a extrema dispersão no gráfico de Poincaré constatando a aleatoriedade .

# Heart Rate Variability Analysis

RR Interval Time Series



Selected RR Interval Time Series



### Time Domain Results

Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR*	(s)	1.046
STD	(s)	0.241
Mean HR*	(1/min)	60.32
STD	(1/min)	13.10
RMSSD	(ms)	339.8
NN50	(count)	2594
pNN50	(%)	86.5
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.404
TINN	(ms)	1570.0
<b>Distributions*</b>		

### Poincare Plot\*

SD1 = 243.9 ms ↔ (Short-term HRV)  
SD2 = 249.4 ms ↔ (Long-term HRV)

### Frequency Domain Results

#### Non Parametric Spectrum (FFT)

Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0254	2207	7.4	37.1
LF	0.0938	10308	34.4	37.1
HF	0.2168	17459	58.2	62.9
LF/HF			0.590	

#### Parametric Spectrum (AR Model)

Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	0	0.0	
LF	0.0742	11643	58.6	36.5
HF	0.1797	8239	41.4	25.8
LF/HF			1.413	

19-Oct-2003 - HRV Analysis Software v1.1

\*Results are calculated from the non-detrended selected RRI signal.

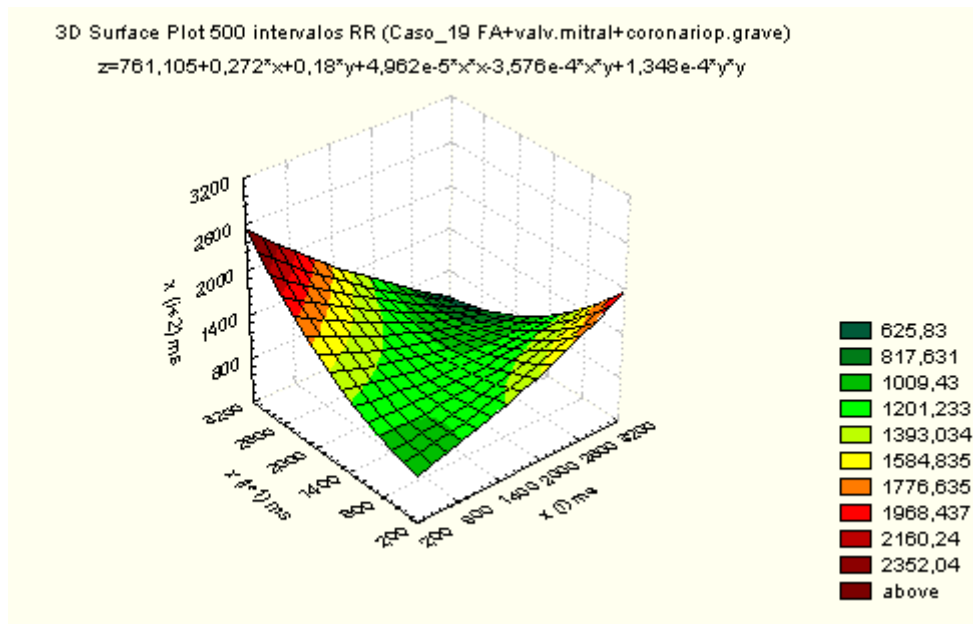


Figura 24a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_19.

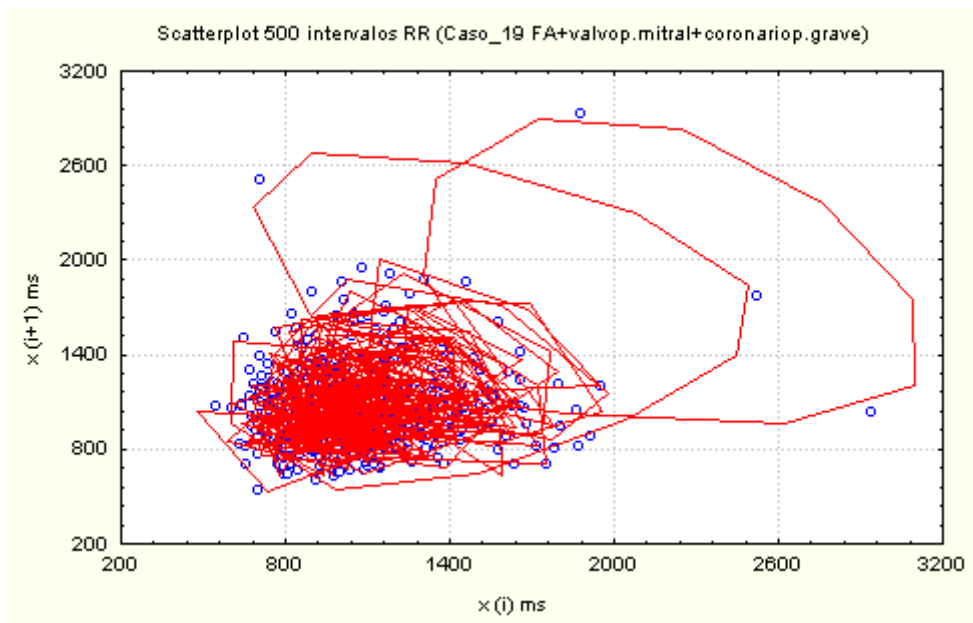


Figura 24b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_19. Note-se o padrão de alta aleatoriedade.



## Caso 20

M.L.B., sexo feminino, 54 anos de idade, em morte cerebral comprovada por angiografia há cerca de 3 horas. Mantida em respirador em protocolo para doação de órgãos. A morte cerebral foi decorrente de acidente vascular cerebral hemorrágico secundário a hipertensão arterial grave. Foram captados ao longo de 10 minutos de registro, cerca de 1200 batimentos. Os resultados das análises no domínio do tempo e no domínio da frequência além dos índices geométricos encontram-se nas Tabelas 43 e 44 seguindo-se a avaliação do comportamento caótico (auto-correlação e entropia aproximada) para uma série de 500 batimentos com “lag 10” e, a título de ilustração, a apresentação gráfica do relatório de um dos tempos estudados com os respectivos “scattergramas” tridimensional e bidimensional para visualização do atrator estranho.

Tabela 43. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso20, no domínio do tempo, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500 e 1000 batimentos cardíacos.

Caso 20	RR											
	MeanRR (s)	STD (s)	MeanHR (bpm)	STD (bpm)	RMSSD (ms)	NN50 (N)	PNN50 (%)	triang Index	TINN (ms)	SD1 (ms)	SD2 (ms)	SD1/ SD2
20_100	0,530	0,016	113,29	5,51	17,3	8	0,7	0,009	300	13,7	19,8	0,692
20_500	0,530	0,019	113,35	6,27	19,7	8	0,0	0,009	300	15,5	22,5	0,689
20_1000	0,530	0,020	113,44	6,76	21,2	8	1,0	0,010	300	16,7	24,2	0,690

Tabela 44. Valores relativos à variabilidade do intervalo RR do caso20, no domínio da frequência, em estado de vigília, para os primeiros 100, primeiros 500 e 1000 batimentos cardíacos.

Caso 20	VLF	VLF	VLF	LF	LF	LF	LF	HF	HF	HF	HF	LF/HF
	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	(n.u.)	
20_100	0,0000	4	8,7	0,1035	22	45,0	25,7	0,5176	22	46,3	26,4	0,971
20_500	0,0000	5	8,7	0,1035	28	45,0	25,7	0,5176	29	46,4	26,5	0,970
20_1000	0,0000	6	10,9	0,1035	33	57,9	25,7	0,2070	18	31,1	13,8	1,861

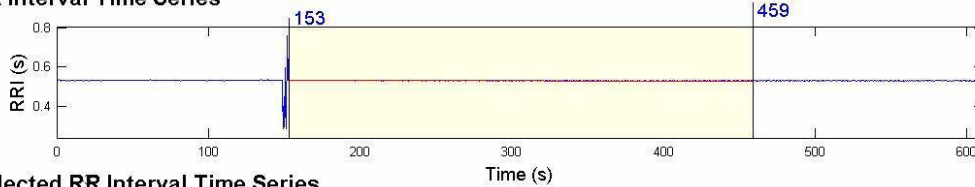
Os coeficientes de auto-correlação até o décimo intervalo (lag<sub>10</sub>), para 500 batimentos cardíacos, mostraram ausência de correlação já no primeiro intervalo, o que indica total aleatoriedade. A entropia aproximada (-ApEn) foi de 1,1350. Este fato, associado à auto-correlação praticamente nula indica tratar-se de “ruído” ou seja entropia desorganizadora. Este caso apresentou comportamento diferente da outra morte cerebral (caso<sub>4</sub>) no sentido de que naquele caso a auto-correlação foi bastante elevada. Especulamos que o tempo de morte cerebral possa ser um fator a ser considerado. O caso<sub>4</sub> tinha cerca de 24 horas de diagnóstico comprovado enquanto o caso<sub>20</sub> apenas 3 horas. A avaliação de outros casos no futuro deverá trazer luz a esta questão.

<u>Lag</u>	<u>Autocorrelação</u>
0	1,000000
1	-0,099613
2	0,017429
3	0,056748
4	0,125353
5	0,008897
6	0,088346
7	0,169242
8	0,260623
9	0,142001
10	0,031686

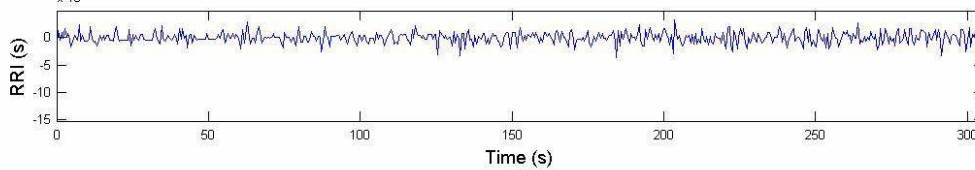
Segue-se a apresentação gráfica do relatório da Análise da Variabilidade para um dos tempos estudados (500 batimentos) e o “scattergramas” tri e bidimensionais (Figuras 25a e 25b). Observar a extrema dispersão no gráfico de Poincaré constatando a aleatoriedade .

# Heart Rate Variability Analysis

## RR Interval Time Series



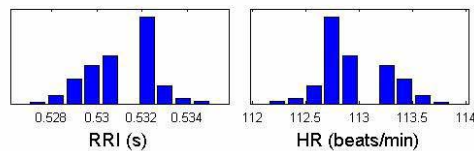
## Selected RR Interval Time Series



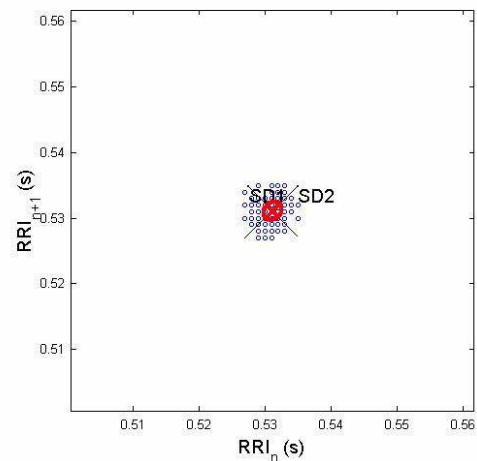
## Time Domain Results

Variable	Units	Value
<b>Statistical Measures</b>		
Mean RR <sup>+</sup>	(s)	0.531
STD	(s)	0.001
Mean HR <sup>+</sup>	(1/min)	112.97
STD	(1/min)	0.25
RMSSD	(ms)	1.6
NN50	(count)	0
pNN50	(%)	0.0
<b>Geometric Measures</b>		
RR triangular index		0.008
TINN	(ms)	-990.0

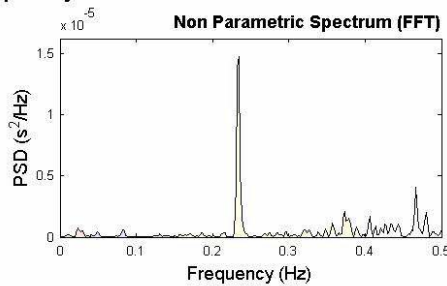
## Distributions\*



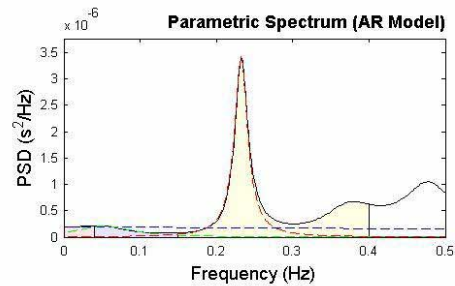
## Poincare Plot\* SD1 = 1.3 ms ↔ (Short-term HRV) SD2 = 1.6 ms ↔ (Long-term HRV)



## Frequency Domain Results



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0234	0	5.0	
LF	0.0820	0	6.6	7.0
HF	0.2344	0	88.3	93.0
LF/HF			0.075	



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF	0.0000	0	0.0	
LF	0.0527	0	15.9	4.0
HF	0.2324	0	84.1	21.2
LF/HF			0.189	

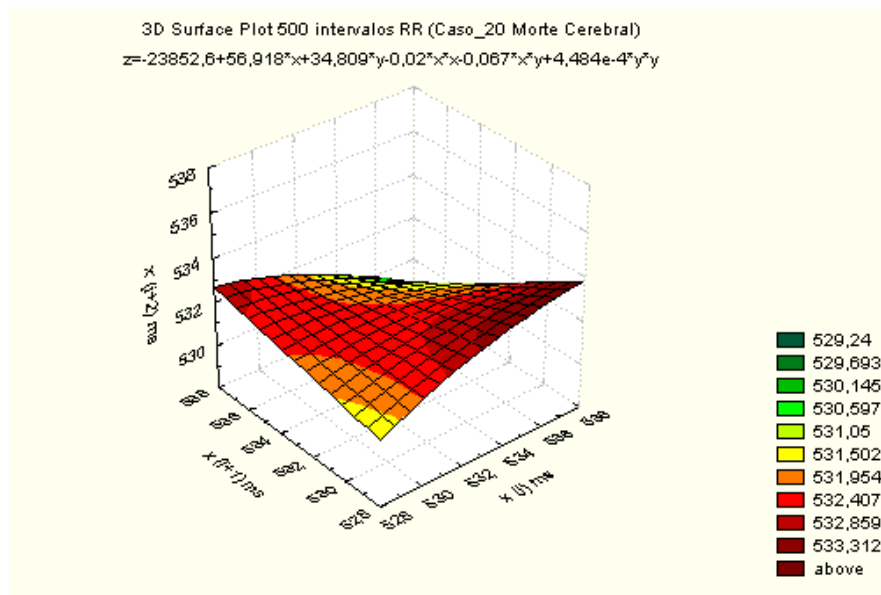


Figura 25a. “Scattergrama” tridimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$ ;  $x(i+2)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_20.

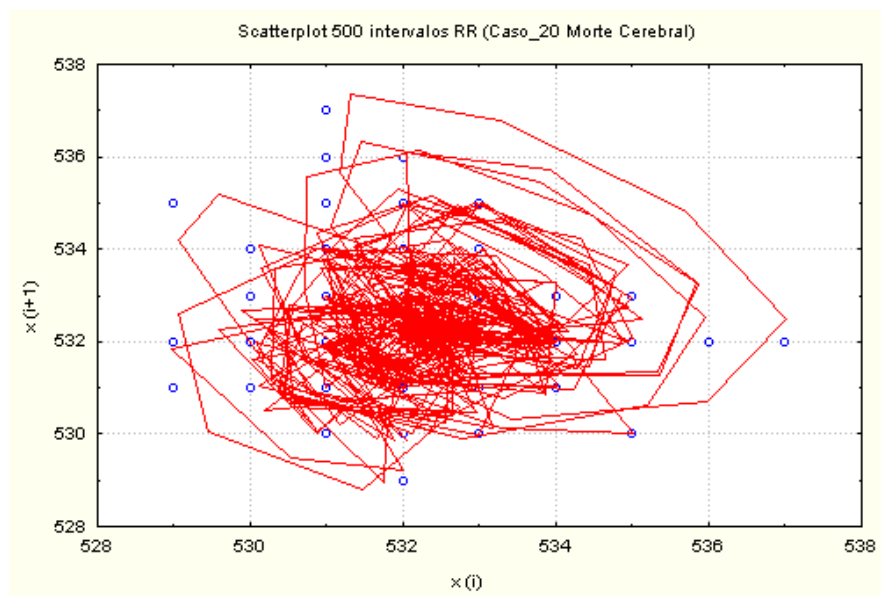


Figura 25b. “Scattergrama” bidimensional [  $x(i)$ ;  $x(i+1)$  ] para a variabilidade do intervalo RR do caso\_20. Note-se o padrão de alta aleatoriedade muito similar ao caso\_18.

Um resumo dos dados obtidos em termos de comportamento caótico, é visto na Tabelas 45 e no Quadro 1.

Constata-se que todos os casos considerados controle (sem evidência clínica de doença sistêmica) concentraram-se na faixa de entropia entre 1,0 e 1,75 e na faixa de auto-correlação média  $[(\text{lag1} + \text{lag 2})/2]$  entre 0,35 e 0,75.

Casos com alta entropia ( $>1,0$ ) e baixa auto-correlação ( $<0,35$ ) devem comportar-se de forma predominantemente aleatória e isto foi o que realmente se observou com o caso\_7 (ver figura 12b), caso\_13 (ver figura 18b), caso\_18 (ver figura 23b), caso\_19 (ver figura 24b) e caso\_20 (ver figura 25b).

Casos com baixa entropia ( $<1,0$ ) devem comportar-se de forma mais linear e também isto foi observado, no caso\_2 (ver figura 7b), no caso\_4 (ver figura 9b) e no caso\_12 (ver figura 17b).

Os 3 casos avaliados pós-transplante cardíaco foram incluídos para documentar o possível efeito da denervação na exteriorização do comportamento caótico. Verificou-se que o caso\_3, que era o transplantado de mais longa duração (2 anos) se incluiu na faixa do caos (entropia 1,0 a 1,75 e auto-correlação entre 0,35 e 0,75). Já os casos 6 e 9 localizaram-se em zonas limítrofes. O menor tempo de transplante possivelmente explique este comportamento. O aumento da casuística e o seguimento desses pacientes em mais longo prazo poderá fornecer novas informações.

Assim, dos 20 casos deste projeto piloto, 17 puderam ser enquadrados em um dos comportamentos básicos (caótico, aleatório ou

linear) de forma coerente com seu estado clínico. Vale lembrar que este estudo ainda é inicial e as avaliações foram feitas com base em apenas uma amostragem de intervalos RR.

Tabela 45. Distribuição dos valores de auto-correlação média  $[(lag1+lag2)/2]$  e entropia aproximadas (-ApEn) de acordo com o caso, idade e diagnóstico clínico.

	<b>Idade</b>	<b>Diagnóstico</b>	<b>Auto-Correl. Média</b>	<b>Entropia</b>
<b>Caso1</b>	4	controle	0,743159	1,5173
<b>Caso2</b>	58	hepatopatia+CA fígado	-0,492619	0,0173
<b>Caso3</b>	32	Tx cardíaco	0,669334	1,6790
<b>Caso4</b>	48	morte cerebral-doador	0,990657	0,1345
<b>Caso5</b>	56	controle	0,748849	1,7194
<b>Caso6</b>	47	tx cardíaco	0,936628	1,0330
<b>Caso7</b>	40	ICO/HAS/diabetes	0,104800	1,2611
<b>Caso8</b>	33	controle	0,708620	1,5735
<b>Caso9</b>	59	tx cardíaco	0,615320	2,3026
<b>Caso10</b>	53	hepatopatia+DVP	0,808488	1,8431
<b>Caso11</b>	31	controle	0,437480	1,3885
<b>Caso12</b>	61	PO revasc+AVCI grave	0,905783	0,5998
<b>Caso13</b>	17	CIV+HP refratária	0,191546	2,5859
<b>Caso14</b>	47	controle	0,548700	1,6784
<b>Caso15</b>	19	controle	0,370651	1,0804
<b>Caso16</b>	57	ICO/PTCA	0,544880	2,3026
<b>Caso17</b>	44	ICO/IAM prévio	0,700149	1,4971
<b>Caso18</b>	39	Troca AO+FA+obesidade	0,054576	2,0794
<b>Caso19</b>	63	Troca Mi+FA	0,070050	>3,0000
<b>Caso20</b>	54	morte cerebral-doador	-0,041092	1,1350

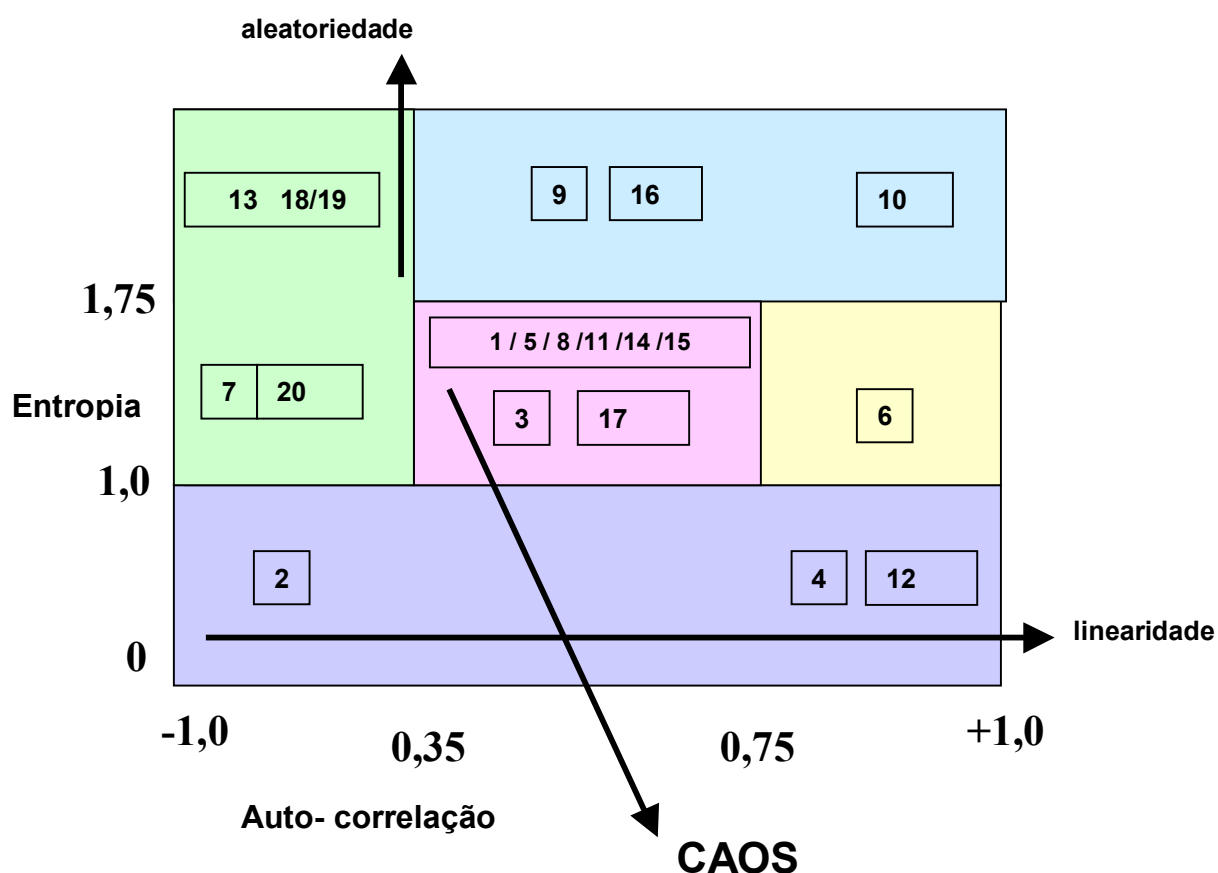


Figura 26. Distribuição dos casos em relação ao nível de entropia aproximada ( $-ApEn$ ) e auto-correlação média  $[(lag1+lag2)/2]$  com a respectiva alocação no comportamento dominante (aleatoriedade, caos ou linearidade).

Até o presente momento, na prática clínica diária, a variabilidade do intervalo RR tem sido estudada basicamente no domínio do tempo e quando muito também no domínio da frequência. Além disso, quase sempre são estudos focalizados em problemas exclusivamente cardíacos. Se fossemos nos atentar apenas aos dados fornecidos por avaliações naqueles domínios mencionados veríamos que a separação entre casos considerados normais e os patológicos, aqui apresentados, não seria tão bem explícita.



Assim, tomando por base o desvio-padrão do intervalo RR em milisegundos, o RMSSD em milisegundos e o PNN50 em porcentagem e além disso a relações SD1/SD2 (do domínio do tempo) e LF/HF (do domínio da frequência), para a mesma quantidade de intervalos estudada no domínio do caos (500 batimentos) os dados se dispuseram de acordo com o apresentado na tabela 46.

Tabela 46. Valores de STD (ms), RMSSD (ms), PNN50 (%), SD1/SD2 e LF/HF de cada caso estudado para 500 intervalos RR

<b>Caso</b>	<b>STD (ms)</b>	<b>RMSSD (ms)</b>	<b>PNN50 (%)</b>	<b>SD1/SD2</b>	<b>LF/HF</b>
<b>1</b>	0,024	14,8	1	0,303	5,559
<b>2</b>	0,298	515,1	100	1,721	0,002
<b>3</b>	0,001	1,7	0	0,366	0,000
<b>4</b>	0,003	3,2	0	0,034	0,000
<b>5</b>	0,029	19,8	0,8	0,295	6,470
<b>6</b>	0,002	2,6	0	0,148	0,334
<b>7</b>	0,051	61,6	48,7	0,704	0,323
<b>8</b>	0,037	25,2	3,8	0,331	7,705
<b>9</b>	0,002	2,3	0,0	0,500	0,897
<b>10</b>	0,026	14,4	1	0,266	-0,172
<b>11</b>	0,015	18,5	0,6	0,583	1,601
<b>12</b>	0,006	4,1	0	0,202	9,966
<b>13</b>	0,033	41,8	21,4	0,710	1,081
<b>14</b>	0,061	51,7	27,9	0,398	1,497
<b>15</b>	0,055	55,7	40,9	0,423	0,951
<b>16</b>	0,030	25,0	4,8	0,391	2,907
<b>17</b>	0,018	13,2	0	0,312	4,311
<b>18</b>	0,174	235,6	77,6	0,924	0,994
<b>19</b>	0,262	349,9	86,8	0,886	1,576
<b>20</b>	0,019	19,7	0	0,689	0,970

Constata-se que para o desvio-padrão do intervalo RR, os casos sem alteração clínica (casos 1, 5, 8, 14 e 15) não se agrupam em torno de valores acima de 105 ms, como seria esperado. Na verdade, nenhum caso ultrapassou 70 ms, o que, segundo Hoffmann *et al.* (2000)<sup>73</sup>, representaria grave redução.

Reforçando esse aspecto, analisamos 5 exames de eletrocardiografia pelo sistema Holter, solicitados na avaliação de pacientes de alta gravidade, em uma clínica privada. A idade, sexo, e diagnóstico clínico, além de medidas do intervalo RR no domínio do tempo e da frequência encontram-se na tabela 47.

Tabela 47. Idade (anos), sexo (M/F), diagnóstico clínico, valores médios de STD (ms), RMSSD (ms), PNN50 (%), SD1/SD2 e LF/HF de cada caso de alta gravidade submetido a avaliação com eletrocardiografia Holter em uma clínica privada.

Caso	Idade (anos)	Sexo (M/F)	Diagnóstico	STD (ms)	RMSSD (ms)	PNN50 (%)	SD1/SD2	LF/HF
1	40	F	Coréia de Huntington				?	1,84
2	43	M	Obesidade Mórbida Hipertensão arterial	73,92	39,96	11,78	?	3,08
3	58	F	Ca Mama c/metástase Insuficiência Cardíaca FE45%	74,54	28,83	7,74	?	4,77
4	72	M	DPOC / distúrbio sono oxigenioterapia domiciliar	70,36	63,80	3,12	?	4,27
5	48	F	Diabetes I /Polineur. Perif./AVC progresso/ Transplante renal	72,96 33,45	67,64 19,3	7,26 0,15	?	2,98

Observa-se pela Tabela 47, que desses cinco casos com alta gravidade, quatro tinham o desvio-padrão do intervalo RR acima de 70 ms, o que seria, segundo Hoffmann *et al.*<sup>73</sup> uma redução apenas moderada da variabilidade, contrariando, portanto, o que seria esperado segundo nossa proposição. Lembrar que os cinco casos controle do estudo piloto tinham desvios-padrão bem mais baixos que os cinco doentes da clínica privada. A relação LF/HF média também não ajudou a classificar a gravidade tendo-se encontrado nos cinco casos ambulatoriais, variação de 1,836 a 4,769. Nos casos de nosso estudo piloto houve também grande variabilidade dessa relação nos casos graves, com extremos de -0,172 a 9,966.

Isto tudo mostra que a medida da variabilidade do intervalo RR apenas nos domínios do tempo e/ou da frequência, não é parâmetro seguro para avaliação de gravidade clínica, ao contrário do que demonstramos com a avaliação no domínio do caos.

O comportamento caótico parece ser correspondente ao balanço adequado entre o componente simpático e o parassimpático do sistema nervoso autônomo. Como isso pode de certa forma ser avaliado pela relação SD1/SD2, aplicamos essa formulação no grupo piloto, constatando que valores acima de 0,6 foram encontrados apenas em casos de alta gravidade (casos 2,7,13,18,19,20) que se posicionaram nitidamente na faixa de baixa auto-correlação e alta entropia do quadro 26. Como já dissemos anteriormente nos laudos de eletrocardiografia Holter convencional da grande maioria das Clínicas Cardiológicas não se tem informação do gráfico

de Poincaré (ou gráfico de Lorenz), o que permitiria o cálculo da relação SD1/SD2.

O presente estudo levanta, portanto, também essa problemática, no sentido de que os cardiologistas ou médicos em geral, se empenhem na utilização de equipamentos que disponham de software preparado para fornecer esses resultados.

Em Medicina, a importância de se caracterizar de forma clara a gravidade de um caso clínico se relaciona diretamente com o Prognóstico e traz implícita a necessidade da conceituação mais detalhada do que se denomina Risco.

Passaremos, no próximo item, a essa discussão tentando agora relacionar Risco e Caos em uma formulação logística.

**3.5. *Risco Futuro: Associação dos Conceitos de Risco e Caos em Formulação Logística, com Inferência das Possíveis Conseqüências dessa Associação - Aplicação dos Conceitos Produzidos em Situação Clínica Cardiológica***

Embora os processos caóticos nunca se repitam exatamente (uma vez que no mundo real é praticamente impossível a existência de sistemas sem no mínimo uma carga insignificante de randomicidade), eles não são randômicos.

Nos processos randômicos *sensu stricto* o evento futuro é totalmente independente do evento que o precede podendo apresentar-se por qualquer uma das situações possíveis tendo todas a mesma probabilidade de ocorrência. O exemplo clássico é o da moeda não viciada cuja probabilidade de exibir cara ou coroa é a mesma a cada lançamento e independentemente do resultado precedente.

Nos processos randômicos *sensu lato* qualquer uma de várias possibilidades pode ser evento futuro, muito embora não necessariamente alguma coisa que possa acontecer venha realmente a acontecer na seqüência. Nestes casos o que realmente pode acontecer no futuro imediato, depende daquilo que acabou de acontecer. Aqui, adotando o exemplo citado por Lorenz (1993)<sup>50</sup> pode-se fazer uma analogia com um carro em movimento. Mais do que uma velocidade é possível a cada tempo futuro específico mas nem todas poderão ocorrer em seqüência a um dado valor precedente. Assim, mesmo que um carro pudesse adquirir a velocidade de 100 Km por hora após 10 segundos tendo partido do zero, ele não poderia atingir aquela velocidade no primeiro segundo, mostrando uma certa dependência da situação precedente, mas mesmo nesta situação não há sensível dependência das condições iniciais. Nos processos caóticos existe uma estrutura que os torna no mínimo parcialmente previsíveis. Assim, um sistema será denominado de caótico se não for nem assintótico, nem periódico (mesmo que isso demore bilhões de anos para acontecer) e nem randômico. Esta última possibilidade porém, nunca pode ser excluída

por pura observação<sup>54</sup>. Os sistemas caóticos apenas parecem randômicos (Figura 27).

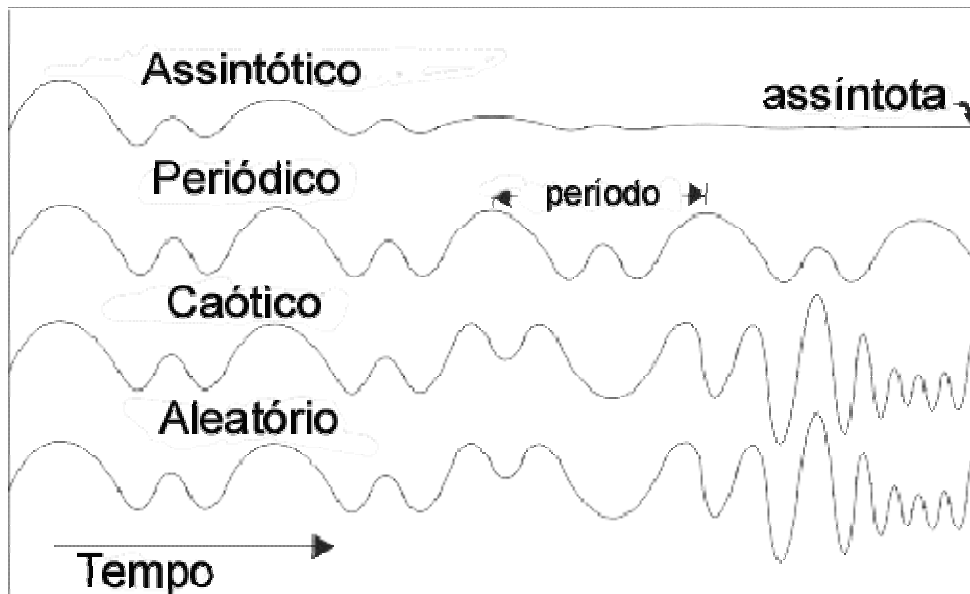


Figura 27. Tipos de comportamento dos sistemas (modificado de Lang, 1999)

Então como saber se um sistema é caótico ao invés de randômico? Um sistema será não-randômico quando tiver modelos não-randômicos para cada uma de suas partes constituintes<sup>54</sup>.

Conforme foi mencionado na primeira parte deste estudo, os sistemas caóticos são não-lineares e pode-se representar esses sistemas usando-se Equação Logística (também chamada de Mapa Logístico, Função Logística ou ainda Modelo Verhulst).

Essa equação tem sido o modelo freqüentemente usado para estudos sobre o Caos e, conforme já mencionado pode adotar a seguinte formulação:

$$X_{t+1} = r \cdot X_t \cdot (1 - X_t)$$

onde  $X_{t+1}$  representa a situação futura,  $X_t$  representa a situação atual (ou passada) e  $r$  é um valor positivo para o qual demos a denominação de potencial vital. Assim a probabilidade futura do evento é igual à probabilidade atual multiplicada pelo elemento moderador que é  $(1 - \text{probabilidade atual})$  e tudo isso multiplicado pelo potencial vital.

Sabe-se que  $\text{Risco} = \text{eventos} / \text{População sob risco}$ .

Por outro lado o conceito de ODDS informa que se trata da relação entre Eventos e Não-eventos . Vale lembrar que Risco é probabilidade e ODDS é possibilidade.

Observando-se a equação:

$$X_{t+1} = r \cdot X_t \cdot (1 - X_t)$$

percebe-se elementos de ODDS, pois se  $X_t$  é uma probabilidade do evento segue que  $(1 - X_t)$  é uma probabilidade de não-evento.

Então, se na equação (a) dividirmos ambos os membros por  $(1 - X_t)$  segue que

$$X_{t+1} / (1 - X_t) = [X_t / (1 - X_t)] (1 - X_t) r$$

$$X_{t+1} / (1 - X_t) = \text{ODDS} (1 - X_t) r$$

$$X_{t+1} = \text{ODDS} (1 - X_t)^2 r$$

$$X_{t+1} = \text{ODDS} (1 - 2X_t + X_t^2) r$$

Do desenvolvimento desta última equação temos:

$$X_{t+1} = (\text{ODDS} - 2 \cdot \text{ODDS} \cdot X_t + \text{ODDS} \cdot X_t^2) r$$

Uma outra forma de representar ODDS é por  $e^b$ , onde  $e$  é o número de Euler, ou seja, a base dos logaritmos naturais ou neperianos, tendo valor aproximado de 2,71828 e o expoente  $b$  é o logito, ou seja, o resultado final da equação de regressão logística.

Deste modo, a equação passa então a ser representada por:

$$X_{t+1} = (e^b - 2 \cdot e^b \cdot X_t + e^b \cdot X_t^2) r$$

a) Mas se  $X_t$  é Risco, e Risco pode ser representado por

$$e^b / (1 + e^b) \text{ então,}$$

$$X_{t+1} = \{e^b - 2 \cdot e^b \cdot [e^b / (1 + e^b)] + e^b \cdot [e^b / (1 + e^b)]^2\} r$$

$$X_{t+1} = \{e^b - 2 e^{2b} / (1 + e^b) + e^b \cdot [e^{2b} / (1 + e^b)^2]\} r$$

$$X_{t+1} = \{e^b - 2 e^{2b} / (1 + e^b) + e^{3b} / (1 + e^b)^2\} r$$

- Dessa última equação segue que,

$$X_{t+1} = \{e^b (1 + e^b)^2 - (1 + e^b) 2 e^{2b} + e^{3b}\} / (1 + e^b)^2\} r$$

$$X_{t+1} = \{e^b (1 + 2 e^b + e^{2b}) - (2e^{2b} + 2e^{3b}) + e^{3b}\} / (1 + e^b)^2\} r$$

$$X_{t+1} = \{e^b + 2e^{2b} + e^{3b} - (2e^{2b} + 2e^{3b}) + e^{3b}\} / (1 + e^b)^2\} r$$

$$X_{t+1} = \{(e^b + 2e^{2b} + e^{3b} - 2e^{2b} - 2e^{3b} + e^{3b}) / (1 + e^b)^2\} r$$

b) Simplificando-se a equação temos

$$X_{t+1} = \{(e^b) / (1 + e^b)^2\} r$$

Como “ $e$ ” é conhecido e “ $b$ ” é facilmente calculável a partir de um banco de dados prévio que forneça risco atual com base em determinadas



condições, segue que **o risco futuro imediato, ou seja, o que vai acontecer, depende não só das condições atuais como também do potencial vital (r) de cada indivíduo em dado momento.**

Em Medicina é habitual falar aos pacientes, em termos prognósticos, apenas com o Risco Atual quando o verdadeiro risco (futuro) só poderia ser avaliado mais corretamente se fosse possível conhecer o “potencial vital”, ou seja, o  $r$ , de cada caso em estudo.

Chega-se finalmente à aplicação prática, dos conceitos desenvolvidos. Um bom argumento para fortalecer a necessidade de utilização desses novos conceitos pode ser encontrado na simples leitura do resumo de um trabalho publicado por Chew & Moliterno<sup>74</sup> no Journal of American College of Cardiology, e que assim se expressa: ***“Despite the success of abciximab in preventing ischemic events after percutaneous coronary interventions, attempts to develop intravenous, small-molecule glycoprotein IIb/IIIa antagonists and diversify the clinical indications for these agents have produced varied results. The 30-day ischemic event reduction in the percutaneous coronary intervention trials has ranged by over three-fold (16% to 56%) and is greater among the acute coronary syndrome trials. The phase III trials exploring the role of oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition have been consistently disappointing, with evolving evidence of increased mortality. Mechanisms contributing to these heterogeneous results may include normal variation in platelet or receptor number, differences in receptor activity, interpatient variation in pharmacological dose-response and the possibility of prothrombotic or nonglycoprotein IIb/IIIa effects. Plausibility of “sub optimal” effect is suggested by several recent studies. Trials***

***investigating the role of intravenous small-molecule IIb/IIIa antagonists highlight the importance of effective dosing. The increase in bleeding and mortality observed in the oral glycoprotein IIb/IIIa studies indicate the consequences of sub optimal dosing on safety on one hand, while raising the possibility of important prothrombotic, counter regulatory or other sudden cardiac events. This article will undertake a review of the relevant platelet biology, discuss the mechanisms that may contribute to sub optimal antiplatelet efficacy with these agents and examine insights from the clinical trials supporting these concepts***". Tenho a plena convicção que os resultados discrepantes encontrados, com riscos variáveis em populações que aparentemente deveriam apresentar o mesmo comportamento (Redução de evento isquêmico com ampla faixa de variação de até acima de três vezes maior que o efeito mínimo; variação individual no número e atividade de receptores; variação interpaciente na relação dose-resposta; possibilidade de efeitos pró-trombóticos), se deva ao fato de os potenciais vitais (potenciais bióticos) de cada individuo estudado serem diferentes entre si naquele momento da pesquisa. O potencial biótico, como o entendemos aplicado à Medicina (potencial vital), seria o resultante da interação entre fatores genéticos e ambientais, e obviamente cada um desses fatores sendo por sua vez compostos de elementos favorecedores e complicadores.

Em termos mais especificamente de doença arterial coronária aterosclerótica escolhida como modelo para enfoque do presente trabalho pode-se agora juntar todos os elementos estudados dando formato final à teoria proposta.

Aceita-se que a aterosclerose coronária seja causada pela interação de uma série de fatores de risco, com efeitos variáveis no quadro clínico e evolutivo, entre os quais citam-se, entre outros:

- a) sexo e idade (maior prevalência em homens idosos);
- b) etnicidade (afro-americanos, principalmente mulheres, têm maior comprometimento aparentemente, entre outros fatores, por alteração genética que exacerba efeito deletério dos triglicérides e também menor produção de óxido nítrico em resposta ao stress; índios americanos têm maior risco que brancos; hispânicos têm menor risco que os outros três citados);
- c) fatores sócio-econômicos (dieta pobre, maior nível de stress, dificuldade de acesso a tratamento médico);
- d) fatores genéticos (apolipoproteína E e mais especificamente a apoE4 parecem relacionados com maior risco de coronariopatia em adultos jovens além de também aumentarem o risco de Doença de Alzheimer);
- e) fumo (reduz os níveis de HDL e causa deterioração das propriedades elásticas da parede dos vasos, reduzindo o fluxo sanguíneo);
- f) colesterol e outros lípides (níveis elevados de colesterol, LDL e triglicérides estão relacionados com maior risco de coronariopatia obstrutiva assim como níveis elevados de HDL exercem efeito protetor; lipoproteína(a) e apolipoproteína A-1 e B são indicadores de risco cardíaco principalmente em mulheres);

- g) hipertensão arterial sistêmica (valores acima de 140x90 se relacionam com maior risco de coronariopatia);
- h) sedentarismo (pessoas sedentárias têm risco quase duas vezes maior de apresentarem problema cardíaco que não sedentários);
- i) Diabetes e Resistência à insulina (as doenças cardiovasculares são quatro vezes mais prevalentes em pessoas diabéticas; a resistência à insulina que ocorre em pessoas diabéticas e também em algumas não diabéticas é fator de risco independente de coronariopatia principalmente em homens idosos; a hiperinsulinemia resultante dessa resistência, aumenta os níveis de triglicéride e reduz os níveis de HDL colesterol além de levar a um desbalanço na liberação de endotelina e óxido nítrico);
- j) Homocisteína (níveis elevados de homocisteína têm sido fortemente ligados a maior risco de coronariopatia. A homocisteína pode danificar o revestimento interno das artérias e contribuir para a formação de coágulos. Deficiências de vitamina B6, B12 e ácido fólico podem levar à hiperhomocisteinemia);
- k) Obesidade (principalmente a obesidade abdominal localizada);
- l) Hábitos alimentares (gorduras saturadas elevam o risco de coronariopatia; grãos integrais e frutas e vegetais frescos são protetores assim como alho, nozes, maçã, cebola, vinho, chá, peixe e soja);
- m) Vitaminas (ainda existem controvérsias a respeito do efeito benéfico ou não de vitamina C, E e betacaroteno);

- n) Stress (O stress mental e o físico são fatores predisponentes para maior ocorrência de coronariopatia);
- o) Depressão (em homens clinicamente deprimidos há maior risco de coronariopatia e pelo menos um estudo de maior risco em mulheres idosas);
- p) Álcool (o efeito do álcool varia de acordo com o grau de consumo considerando-se que consumo leve a moderado proteja o coração, principalmente em pessoas de alto risco);
- q) Hormônios (os resultados ainda são contraditórios mas pode haver benefício com os estrógenos ao produzirem elevação do HDL e ajudando na cicatrização de vasos danificados; a testosterona parece diminuir o risco de doença cardíaca em homens);
- r) Infecções (vários microorganismos estão sendo investigados e possivelmente relacionados a maior risco de coronariopatia particularmente pelo fato de desencadearem respostas inflamatórias, um importante componente no desenvolvimento de doença cardíaca. Entre esses microorganismos destacam-se o *H. pylori*, citomegalovirus e *Chlamydia pneumoniae*);
- s) Ferro (Existem estudos sugerindo associação entre altos níveis de ferro na dieta e coronariopatia; além disso, doadores de sangue apresentam menor risco);
- t) características físicas (padrão masculino de calvície, pelos no canal auditivo e prega lobular estão associados com maior risco de doença

cardíaca em homens brancos; em homens afro-americanos somente a prega lobular mostrou associação);

- u) "Dirty Chicken Hypothesis" (propõe que a infecção crônica subclínica com inflamação crônica de baixo grau, como a que pode incidir em pessoas criadas em ambiente de pobreza, pode levar a doença coronária. Assim infecções crônicas por *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, bronquite crônica e sepsis dental crônica têm sido ligadas a níveis elevados de proteína C reativa e implicadas como fator de risco para coronariopatia. A proteína C reativa está associada com níveis elevados de fibrinogênio, plasminogênio, fator VIII, contagem de glóbulos brancos, insulina de jejum e triglicérides. Ainda há redução do HDL-colesterol e elevação da glicemia de jejum. Também foi documentada associação entre elevação de proteína C reativa e elevação da interleucina-6 e do fator de necrose tumoral, ambos ligados a maior risco de coronariopatia<sup>75</sup>. Em um estudo sobre a relevância de fatores de risco coronário não convencionais em pacientes diabéticos encontrou-se que níveis de albumina, fibrinogênio, fator de von Willebrand, atividade do fator VIII e contagem de leucócitos foram preditores de doença cardíaca coronária entre diabéticos. Essa associação poderia refletir reação inflamatória subjacente e uma tendência para trombose ou antecedentes comuns para diabetes e doença cardíaca coronária<sup>76</sup>.

Com base nessa revisão etiológica passamos então ao enquadramento da doença arterial coronária no modelo da Teoria do Caos.

- a) O comportamento etiológico e fisiopatológico da doença arterial coronária é compatível com o de um sistema, ou seja, há grande e importante interação entre as partes.
- b) Sendo um sistema complexo, não-linear, dinâmico, determinístico e com sensível dependência das condições iniciais, deve subordinar-se às leis da Complexidade e Equações do Caos, que são as governantes desse tipo de sistemas.
- c) A denominação de fatores de risco traz implícito o risco de desenvolvimento da doença como elemento prognóstico para as pessoas envolvidas.
- d) O risco de um determinado evento é classicamente determinado com auxílio de regressão logística. As formulas para estudo de sistemas complexos também empregam desenvolvimento logístico.
- e) Pelo desdobramento das fórmulas de risco e equações do Caos, conseguimos demonstrar a inter-relação entre elas, chegando à formulação final de que  $X_{t+1} = \{(e^b)/(1+e^b)^2\} r$
- f) Por essa formulação final verifica-se que o risco futuro imediato, não o risco atual, que é determinado pela regressão logística e dado por  $e^b/(1+e^{-b})$ , é diretamente proporcional ao potencial vital (**r**) uma vez que o termo restante da equação é constante para cada valor de risco atual.

- g) O potencial vital (potencial biótico) como o entendemos na aplicação em Medicina, é a resultante da interação entre fatores genéticos (internos) e ambientais (externos) cada qual com seus elementos favorecedores e complicadores.
- h) Isto tudo explicaria com embasamento matemático o comportamento evolutivo diverso de pessoas com previsão similar de risco, uma vez que o risco como é avaliado habitualmente é o risco atual, instantâneo ( $x_t$ , na nossa representação) e que não leva em consideração a ação do potencial vital ( $r$ ).
- i) O potencial vital se reduz progressivamente ao longo do tempo face ao efeito inexorável da entropia positiva.
- j) A variabilidade da frequência cardíaca é um fenômeno fisiológico e como mostrado no estudo clínico piloto do presente trabalho, submetida a interpretação com base nas leis do caos, pode vir a ser um marcador eficiente do estado atual do organismo contribuindo, após validação, para estimar o potencial biótico individual.
- k) Observações detalhadas e em longo prazo deverão auxiliar na determinação dos valores evolutivos de  $r$  à medida que o indivíduo vai seguindo a trajetória da curva permitindo prever a real sobrevivência, uma vez que o caos é determinístico. Mas melhor que isto, conhecido o valor do “ $r$ ” individual será possível promover estratégias específicas de combate à entropia positiva.



## **4. ALGUMAS IMPLICAÇÕES FUTURAS**

A aceitação e aplicação na Medicina, dos conceitos aqui desenvolvidos permitem prever algumas implicações futuras:

- a) Novas linhas de pesquisa, altamente produtivas, deverão ser desenvolvidas procurando extrair desse terreno ainda muito pouco explorado, conhecimentos que venham auxiliar no entendimento do organismo humano em toda sua complexidade.
- b) Como corolário, as habilidades no terreno da matemática, o conhecimento do comportamento dos sistemas dinâmicos e das funções não-lineares e a aplicação de técnicas no domínio do caos, entre outras, deverão ser estimuladas em vista da necessidade de se entender mais completamente a fisiologia dos sistemas orgânicos.
- c) Do ponto de vista clínico, em face da ação da dinâmica não-linear será imprudente atribuir uma causa específica a um determinado efeito sabendo-se que nos sistemas dinâmicos determinísticos não-lineares, as influências são sempre multifatoriais. Isto trará também implicações referentes aos métodos estatísticos utilizados fazendo com que a análise multivariável ganhe preponderância nos trabalhos científicos. O argumento de Mitchell H. Katz<sup>77</sup> soa convincente : ***“We live in a***

***multivariable world. Most events, whether medical, political, social, or personal, have multiple causes. And these causes are related to one another. Multivariable analysis is a statistical tool for determining the relative contributions of different causes to a single event or outcome. Clinical researchers, in particular, need multivariable analysis because most diseases have multiple causes and prognosis is usually determined by a large number of factors. Even for those infectious diseases that are known to be caused by a single pathogen, a number of factors affect whether an exposed individual becomes ill, including the characteristics of the pathogen (e.g., virulence of strain), the route of exposure (e.g., respiratory route), the intensity of exposure (e.g., size of inoculum), and the host response (e.g., immunologic defense)"***

- d) É provável que no futuro as intervenções terapêuticas sejam dirigidas à redução das interações múltiplas não lineares esperando-se que apenas mínimas alterações muitas vezes já sejam suficientes para grandes resultados benéficos. O fato já demonstrado de que mínimas alterações na concentração sérica de colesterol já são suficientes para causar impacto na redução da mortalidade, justificam essa assertiva.
- e) Medicamentos, dispositivos e equipamentos deverão sofrer um processo de reengenharia visando a adaptá-los ao comportamento caótico. Drogas com absorção ou distribuição não-linear permitindo concentrações variáveis ao invés de níveis fixos, respiradores ou aparelhos de marcapasso atendendo às leis do caos, entre outros, seriam algumas das conseqüências previsíveis.

- f) A Medicina Baseada em Evidências deverá receber um redirecionamento com enfoque muito maior no indivíduo que na população, reforçando a prática médica como arte e ciência. No dizer de Juan Mendoza-Vega<sup>78</sup> ***“toda reacción o respuesta de un organismo vivo, humano o no, es siempre distinta en algo a la de cualquiera de sus semejantes frente al mismo estímulo. En este momento, las guías o protocolos tienen sitio indiscutible como ejemplos de lo mejor que puede hacerse, pero su aplicación ya no es forzada, generalizada ni impersonal y se admite ajustarlas en cada caso concreto si el profesional tiene razones de suficiente peso para ese ajuste”.***
- g) Poderá também ser aberta uma discussão no terreno do Direito. Na atualidade tem sido freqüente a atribuição de culpa a atos médicos realizados nas melhores das intenções deixando os profissionais às voltas com problemas legais por vezes irreversíveis ou de difícil solução. Com bem afirmou Restrepo<sup>79</sup>: ***“Los sistemas biológicos son de carácter no lineal, son sistemas complejos o de alta organización, los cuales constituyen el sujeto de las nuevas disciplinas - algunos ya las denominan ciencias - conocidas como "caos" y "complejidad" (ya se ha propuesto el término "caoplejidad"). La esencia de estos sistemas, que es enteramente aplicable a la medicina como ciencia, es que no ofrecen certeza sino probabilidades. Por consiguiente, la medicina no puede asegurar el resultado de su intervencionismo, sino simplemente plantear probabilidades en un contexto estadístico. Y sin embargo vemos, con nefasta frecuencia, la proliferación de demandas legales cuando a pesar de un esfuerzo idóneo, no se logra un buen resultado en la intervención***

***terapéutica o quirúrgica. Estos conceptos se aplican también más allá de la dimensión biológica o fisiológica de la medicina. Su dimensión social, o sea la económica, y su dimensión estructural, o sea la administrativa, también están sujetas a las todavía no definidas leyes del caos y la complejidad."***

- h) Outras implicações certamente surgirão. Espero que este ensaio contribua para uma mudança de conceitos, quando a “Caoplexidade” (neologismo criado por John Horgan em “O fim da ciência”)<sup>80</sup> virá a ser o novo paradigma do pensamento científico.

## **5. CONCLUSÕES**

1. Fica demonstrado que os organismos humanos de forma geral e as doenças em particular, utilizando-se a aterosclerose coronária como modelo, comportam-se como sistemas complexos não-lineares devendo portanto obedecer às leis da Teoria do Caos.
2. Os binômios Saúde-Doença e por extensão Vida-Morte podem ser interpretados à luz da Teoria do Caos, com a introdução e aplicação do conceito de potencial vital
3. Em um estudo piloto conseguiu-se constatar comportamento predominantemente caótico em indivíduos controle assintomáticos e comportamento aleatório ou linear em indivíduos com graus avançados de doença, confirmando a hipótese de trabalho. As técnicas do domínio do caos são superiores às técnicas do domínio do tempo ou da frequência na avaliação de uma série temporal fisiológica (variabilidade do intervalo RR).

4. É possível associar Risco e Caos com auxílio da formulação logística, comum a ambos. Destaca-se que a determinação do risco apenas pela regressão logística é um risco atual e não futuro. Para tanto é preciso considerar também o potencial vital de cada indivíduo, que depende de fatores genéticos e ambientais.
  
5. Estudos apurados e em longo prazo poderão permitir o conhecimento do potencial vital individual com implicações no conhecimento exato da sobrevivência, uma vez que o caos é determinístico além de possibilitar a tentativa de reversão de situações potencialmente catastróficas.
  
6. A aplicação extensiva das Teorias do Caos & Complexidade no campo da Medicina permite prever algumas mudanças radicais no pensamento científico vigente.



## **6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Bertalanffy, L. General System Theory- Foundations, Development, Applications, Revised Edition, George Braziller, New York, 1969
2. Rambihar VS & Baum M. A mathematical (Chaos and complexity) theory of medicine, health and disease: refiguring medical thought <http://www.complexityprimarycare.org/Rambihar.PDF> 2000. captado na Internet em 28/07/2003
3. Hagstrom RG. Latticework–The New Investing. Texere, New York, 2000
4. Pascale RT; Millemann M; Gioja L. Surfing de Edge of Chaos – The Laws of Nature and the New Laws of Business – Crown Business, New York, 2000
5. Ho MW. The Human Genome Map, Death of Genetic Determinism and Beyond ISIS Report 14 Feb. 2001
6. Prigogine I. As leis do Caos. Editora UNESP. São Paulo, 2002
7. Plsek PE & Greenhalgh T. Complexity science. The challenge of complexity in health care. BMJ 2001; 323:625-8.
8. Wilson T & Holt T. Complexity Science. Complexity and clinical care. BMJ 2001;323: 685-8
9. Cannon WB. The Wisdom of the Body – Second Edition . WW Norton & Company, New York, 1939
10. Langley LL. Homeostasis. D.Van Nostrand Company. New York, 1965
11. Wright S. B Fisiologia aplicada – Patologia Funcional. Quinta Edicion, Manuel Marin & Cia. Editores, Barcelona, 1953
12. <http://www.geocities.com/bioquimicaplicada/resumostermodinamica2.htm> captado na Internet em 01/09/2003

13. [http://www.bluffton.edu/~bergerd/NSC\\_111/thermo2.html](http://www.bluffton.edu/~bergerd/NSC_111/thermo2.html) captado na Internet em 01/09/2003
14. <http://teixeiras.com.sapo.pt/termodinamica/teorica1.pdf> captado na Internet em 01/09/2003
15. Maturana H. A Ontologia da Realidade – inclui texto com Jorge Mpodozis. - Cristina Magro, Miriam Graciano e Nelson Vaz-organizadores. Editora UFMG, 1ª. Reimpressão, Belo Horizonte, 1999.
16. Gleiser I. Caos e Complexidade. Editora Campus. Rio de Janeiro, 2002.
17. Gomez-Martinez JL. Teoria del Ensayo. 1992 (com pequenas modificações)<http://www.ensayistas.org/critica/ensayo/gomez/> captado na Internet em 28/07/2003
18. Lipsitz LA. Age-related changes in the “complexity” of cardiovascular dynamics: A potential marker of vulnerability to disease. CHAOS 1995; 5(1): 102-109.
19. Huikuri HV, Seppanen T, Koistinen MJ, Airaksinen KEJ, Ikaheimo MJ, Castellanos A, Myerburg RJ. Abnormalities in Beat-to-Beat Dynamics of Heart Rate Before the Spontaneous Onset of Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Patients With Prior Myocardial Infarction. Circulation 1996; 93:1836:1844.
20. Tulppo MP, Makikallio TH, Seppanen T, Airaksinen JKE, Huikuri HV. Heart Rate dynamics during accentuated sympathovagal interaction. Am J. Physiol. 274 (Heart Circ Physiol 1998; 43:H810-H816.)
21. Pikkujamsa SM, Makikallio TH, Sourander LB, Raiha IJ, Puukka P, Skytta J, Peng C-K, Goldberger AL, Huikuri HV. Cardiac Interbeat Interval Dynamics From Childhood to Senescence. Comparison of Conventional and New Measures Based on Fractals and Chaos Theory. Circulation 1999; 100: 393-399
22. Izrailyan I, Kresh JY, Morris RJ, Brozena SC, Kutalek SP, Wechsler AS. Early detection of acute allograft rejection by linear and nonlinear analysis. T. Thorac Cardiovasc Surg 2000; 120: 737-45.
23. Majercak I. The use of heart rate variability in cardiology. Bratisl Lek Listy 2002; 103 (10):368-377
24. Migliaro ER, Contreras P Heart Rate Variability: Short-Term Studies are as Useful as Holter to Differentiate Diabetic Patients from Healthy Subjects. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2003 Oct;8(4):313-20

25. Bartels MN, Jelic S, Ngai P, Basner RC, DeMeersman RE. High-frequency modulation of heart rate variability during exercise in patients with COPD. *Chest*. 2003 Sep;124(3):863-9.
26. Leicht AS, Allen GD, Hoey AJ. *Can J Appl Physiol*. 2003 Jun;28(3):446-61. Influence of age and moderate-intensity exercise training on heart rate variability in young and mature adults.
27. Manfrini O, Pizzi C, Trere D, Fontana F, Bugiardini R. Parasympathetic failure and risk of subsequent coronary events in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003 Sep;24(17):1560-6.
28. Niskanen J-P, Tarvainen MP, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. <http://it.uku.fi/biosignal/pdf/HRVdeprep.pdf> captado na Internet em 09/07/2003
29. Carrasco S, Gaitan MJ, Gonzalez R, Yanez O. Correlation among Poincare plot indexes and time and frequency domain measures of heart rate variability.
30. Otzenberger H, Gronfier C, Simon C, Charloux A, Ehrhart J, Piquard F, Brandenberger G. Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *Am J Physiol*. 1998 Sep;275(3 Pt 2):H946-50.
31. Ho KKL, Moody GB, Peng C-K, Mietus JE, Larson MG, Levy D, Godberger AL. Predicting Survival in Heart Failure Case and Control Subjects by use of Fully Automated Methods for Deriving Nonlinear and Conventional Indices of Heart Rate Dynamics. *Circulation* 1997; 96:842-848
32. Pincus S. Approximate entropy (ApEn) as a complexity measure. *Chaos* 1995 Mar;5(1):110-117.
33. Pincus SM. Assessing serial irregularity and its implications for health. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Dec;954:245-67.
34. Pincus S, Singer BH. Randomness and degrees of irregularity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1996 Mar 5;93(5):2083-8.
35. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Mar 15;88(6):2297-301.
36. West BJ *Fractal Physiology and chaos in Medicine- Studies of Nonlinear Phenomena in Life Science- Vol. 1 – World Scientific Publishing Co., Singapore, 2000.*

37. Weisstein EW, Logistic Equation. <http://mathworld.wolfram.com/LogisticEquation.html> 1999. Captado na Internet em 27/07/2003
38. Bergé P, Pomeau Y, Dubois-Gance M. Dos ritmos ao Caos. Tradução de Roberto Leal Ferreira : Título Original Des rythmes au chaos. Fundação Editora da UNESP , São Paulo, 1996
39. Higley LG. Lecture 12: Populations and Biotic Potential. [http://entomology.unl.edu/lgh/ent806/Lecture12\\_populations.htm](http://entomology.unl.edu/lgh/ent806/Lecture12_populations.htm). 2002. Captado na Internet em 27/07/2003
40. Williams GP. Chaos Theory Tamed Joseph Henry Press, Washington, 2001.
41. Ferreira, ABH Novo Dicionário da Língua Portuguesa, Editora Nova Fronteira, 1975
42. Nascentes, A. Dicionário da Língua Portuguesa da Academia Brasileira de letras, Bloch Editores, Rio de Janeiro, 1988
43. Houaiss, A; Villar, MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa , Instituto Antonio Houaiss de Lexicografia e Banco de Dados da Língua Portuguesa S/C Ltda, Editora Objetiva, Rio de Janeiro, 2001.
44. Morin, E. O método 1 – A natureza da natureza. Editora Sulina. Porto Alegre, 2002.
45. The House of Gods <http://www.urbansurfing.com/greece/houseofgods.shtml> captado na Internet em 27/07/2003.
46. Hesiod's Theogony and Cosmogony <http://alexm.here.ru/mirrors/www.enteract.com/jwalz/Eliade/059.html> (captado na Internet em 27/07/2003)
47. Hesiod's Theogony and Cosmogony <http://alexm.here.ru/mirrors/www.enteract.com/jwalz/Eliade/059.html> (captado na Internet em 27/07/2003)
48. Ovídio. Metamorfoses. Tradução de Manuel Maria Barbosa du Bocage. Editora Martin Claret. São Paulo, 2003.
49. Milton J. Paraíso Perdido Clássicos Jackson Volume XIII. Tradução de Antonio José Lima Leitão. W.M. Jackson Inc. Editores. Rio de Janeiro, 1960.
50. Saramago J. O Homem duplicado. Editora Companhia das letras, São Paulo, 2002

51. Lorenz EN . The Essence of Chaos – The Jessie and John Danz Lectures, University of Washington Press, Seattle, 1993
52. Dynamical Systems Apr 2000 <http://www.cs.brown.edu/research/ai/dynamics/tutorial/Documents/DynamicalSystems.html>  
captado na Internet em 27/07/2003
53. Gleick J. Caos – A criação de uma nova ciência. Tradução de Waltensir Dutra, Editora Campus, Rio de Janeiro, 1990.
54. Lewin R Complexidade- A vida no limite do Caos Ciência Atual Rocco. Rio de Janeiro 1994
55. Lang C. <http://philosophy.wisc.edu/lang/pd/pd21.htm> Advancements Leading to the Discovery Of Predictive Deduction , Last updated August 10, 1999 captado na Internet em 27/07/2003
56. Tarocchi A. L'agopuntura e le medicine alternative non convenzionali: dal paradigma alla prova. Considerazioni teoriche e di metodo. Relatore: Prof. Emilio Minelli [Università degli Studi di Milano; Facoltà di Medicina e Chirurgia; Istituto di Anatomia Umana Normale; Centro di Ricerche in Bioclimatologia Medica – Biotecnologie – Medicina Naturale (dir. Prof. Umberto Solimene); Secondo Corso di Perfezionamento in Agopuntura; Anno Accademico 1999-2000 <http://chimclin.univr.it/omc/Tesi-agopuntura.htm>. Captado na Internet em 17/08/2002.
57. Leite, M. Genética do Destino. Caderno Mais Ciência. Jornal Folha de São Paulo, pág 28-9, 3/12/2000.
58. Schrödinger E. O que é vida? O aspecto físico da célula viva – Editora Unesp, São Paulo, Primeira reimpressão, 1997
59. Thomas JD Razão, Ciência e Fé – Compreendendo a relação entre os fatos da Ciência e os argumentos da Fé. Editôra Vida Cristã – São Paulo, Brasil, 1999.
60. Ruelle D. Acaso e Caos. Editora Unesp da Fundação para o Desenvolvimento da Universidade Estadual Paulista (FUNDUNESP), São Paulo, 1993.
61. Carrel A. O Homem, esse desconhecido. Tradução portuguesa de Adolfo Casais Monteiro. Editora Educação Nacional, Porto. 1965
62. Goldberger AL; Amaral LAN; Hausdorff JM; Ivanov PC; Peng C-K Fractal dynamics in physiology: alterations with disease and aging. PNAS 2002; 99 (suppl 1): 2466-72

63. Meehan EJ. Introducción al pensamiento crítico Editorial Trillas, México, primeira edição em espanhol, 1975
64. Dobzansky T. Genética do processo evolutivo, Editora Polígono S/A, São Paulo, 1973.
65. Fiedler-Ferrara N & Prado CPC Caos – Uma Introdução. Editora Edgard Blücher São Paulo 1994. Primeira Reimpressão 1995
66. Scaruffi P. <http://www.thymos.com/tat/physics.html> (captado na Internet em 10/10/2003)
67. Austen MA Last updated 1/12/2000 Entropy, Free Energy and Equilibrium <http://www.chemistry.mcmaster.ca/~austen/1a03e/ch18/notes.pdf> captado na Internet em 22/02/2003
68. Clark J. Noise and Entropy – The positive building blocks for information Communication <http://uweb.ucsb.edu/~jrclark/index.htm> captado na Internet em 11/10/2003
69. Huikuri HV; Mäkikallio TH; Peng C-K; Goldberger AL; Hintze U; Moller M – DIAMOND Study Group. Fractal Correlation Properties of R-R interval Dynamics and Mortality in Patients With Depressed left Ventricular Function After Acute Myocardial Infarction. Circulation 2000;101:47-53.
70. Wagner CD & Persson PB. Chaos in the cardiovascular system: an update. Cardiovascular Research 1998;40:257-64.
71. Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart Rate Variability – Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use. Circulation 1996; 93:1043-1065
72. Diretrizes para avaliação e tratamento de pacientes com arritmia cardíaca. Arq Bras Cardiol 2002;79 (supl V): 1-50
73. Hoffmann J; Grimm W; Menz V. Zusammenhang zwischen kardialer autonomer Aktivität und linksventrikulärer Funktionseinschränkung bei dilatativer Kardiomyopathie. Zeitschrift für Kardiologie 89 (2): 84-92 <http://www.springerlink.com/app/home/contribution.asp?wasp=h7e8jf2tqncvqld2cb9q&referrer=parent&backto=issue,4,15;journal,64,116;linkingpublicationresults,id:101585,1> captado na Internet em 16/10/2003
74. Chew DP, Moliterno DJ. A critical appraisal of platelet glycoprotein IIb/IIIa Inhibition J Am Coll Cardiol 36: 2028 – 2035, 2000

75. Mendall, MA Inflammatory responses and coronary heart disease: The "dirty chicken" hypothesis of cardiovascular risk factors British Medical Journal 1998;316:953-954.
76. Saito I; Folsom AR, Brancati FL, Duncan, BB, Chambless LE, McGovern PG. Nontraditional Risk Factors for Coronary Heart Disease Incidence among Persons with Diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Ann Intern Med. 33:81-91; 2000.
77. Katz MH. Multivariable analysis – A practical guide for Clinicians Cambridge University Press, Cambridge, 1999.
78. Mendoza-Vega J. Ética, Racionalización y atención en salud – reflexiones pertinentes. <http://www.achc.org.co/CE26.doc> captado na Internet em 20/05/2003
79. Restrepo JFP. Informática, educación y salud en la sociedad del conocimiento – Complejidad, Caos, Geometría Fractal <http://www.fepafem.org/conferenciain/jueves/caosjfp.htm> captado na internet em 20/05/2003.
80. Horgan J O fim da ciência - Uma discussão sobre os limites do conhecimento científico. Companhia das Letras, São Paulo, 1998.