

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE CIÊNCIAS

Departamento de Física



**APLICAÇÃO DA TRANSFORMADA DE *WAVELET* – FAMÍLIA
DAUBECHIES 12 NO ESTUDO DA SÍNCOPE VASOVAGAL**

Sara Carina dos Reis Clemente

MESTRADO EM BIOFÍSICA

Especialização em Biofísica e Física Médica

2008

UNIVERSIDADE DE LISBOA

FACULDADE DE CIÊNCIAS

Departamento de Física



**APLICAÇÃO DA TRANSFORMADA DE *WAVELET* – FAMÍLIA
DAUBECHIES 12 NO ESTUDO DA SÍNCOPE VASOVAGAL**

Sara Carina dos Reis Clemente

MESTRADO EM BIOFÍSICA

Especialização em Biofísica e Física Médica

Dissertação orientada pelo Professor Doutor José Luís Ducla-Soares
e co-orientada pelo Professor Doutor Eduardo Ducla-Soares

2008

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor José Luís Ducla-Soares, pela orientação e compreensão em todos os momentos do desenvolvimento deste trabalho, assim como a disponibilidade sempre apresentada.

Ao Professor Doutor Eduardo Ducla-Soares, por ter aceite ser meu co-orientador na Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa.

Ao Professor Doutor Alexandre Andrade pelos esclarecimentos de dúvidas e disponibilidade sempre apresentada.

Ao Dr. Francisco Araújo pela sua ajuda na recolha de dados.

Ao colaboradores do Instituto de Fisiologia, que apresentaram sempre enorme disponibilidade em ajudar na realização deste trabalho.

Aos colaboradores do Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, pela prestabilidade e sempre boa disposição.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram com críticas e sugestões para a realização deste trabalho.

Aos amigos e colegas, que injectaram doses de motivação constante, afastando o desânimo.

Por último, quero agradecer o apoio da minha família por acreditar sempre que sou capaz.

Wavelets: Seeing the forest and the trees

Dana Mackenzie

ÍNDICE

AGRADECIMENTOS	I
ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS	V
ABREVIATURAS	VIII
RESUMO	X
ABSTRACT	XI
INTRODUÇÃO	12
Parte I – Enquadramento Teórico.....	14
CAPÍTULO I	15
1. SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO	15
1.1 ANATOMOFISIOLOGIA DO SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO.....	15
1.2 NEUROFISIOLOGIA CARDÍACA.....	17
1.3 EFEITO BAROREFLEXO.....	22
CAPÍTULO II	25
2. SÍNCOPE	25
2.1 EPIDEMIOLOGIA.....	25
2.2 ETIOLOGIA.....	25
2.3 SINTOMATOLOGIA.....	26
2.4 FISIOPATOLOGIA DA SÍNCOPE VASOVAGAL.....	27
CAPÍTULO III	29
3. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA SÍNCOPE VASOVAGAL	29
3.1 TESTE DE TILT.....	30
3.1.1 Condições para realizar o exame.....	31
3.1.2 Protocolo “Italiano”.....	32
3.1.3 Classificação da Resposta ao Teste de Tilt.....	32
3.1.4 Complicações /Interrupção do Teste.....	36
3.1.5 Sensibilidade e Especificidade.....	36
3.2 TERAPÊUTICA DA SÍNCOPE VASOVAGAL.....	37
CAPÍTULO IV	38

4. ANÁLISE DO CONTROLO AUTONÓMICO CARDÍACO	38
4.1 CARACTERIZAÇÃO DE SINAIS BIOLÓGICOS	38
4.2 AQUISIÇÃO E PROCESSAMENTO DE SINAIS BIOLÓGICOS.....	39
4.3 ANÁLISE DE SINAIS BIOLÓGICOS NO DOMÍNIO DO TEMPO	42
4.4 ANÁLISE DO SINAL NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA	43
4.4.1. Transformada Rápida de Fourier	43
4.4.2. Transformada de Gabor	44
4.4.3. Transformada de Wavelet.....	45
4.5. APLICABILIDADE DA TRANSFORMADA DE WAVELET NO ESTUDO DO CONTROLO AUTONÓMICO.....	49
 PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL	52
 CONSIDERAÇÕES GERAIS	53
 1. OBJECTIVOS E CONCEPTUALIZAÇÃO DO ESTUDO	53
 2. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA E DO ESTUDO.....	53
 3. METODOLOGIA E INSTRUMENTAÇÃO	55
3.1 Estudo.....	55
3.2 Procedimento de Recolha de Dados.....	55
3.3 Processamento de sinais.....	58
3.4 Metodologia Estatística	60
 RESULTADOS.....	63
 DISCUSSÃO	73
 ANEXOS	86

ÍNDICE DE FIGURAS, QUADROS E TABELAS

FIGURAS

- Figura 1:** Representação das subdivisões do Sistema Nervoso Autónomo
- Figura 2:** Libertação dos neurotransmissores nos glânglios pré-sinápticos e pós-sinápticos
- Figura 3:** Potencial de Acção de Células Cardíacas
- Figura 4:** Potenciais de Acção Transmembranar das diferentes células cardíacas
- Figura 5:** Inervação Cardíaca
- Figura 6:** Acção do SNA sobre o PAT
- Figura 7:** Alteração do intervalo RR face a um estímulo vagal.
- Figura 8:** Localização dos baroreceptores.
- Figura 9:** Anatomia do Reflexo Baroreceptor.
- Figura 10:** Comportamento do Reflexo Baroreceptor de acordo com as oscilações de pressão arterial.
- Figura 11:** Esquematização da sequência de mecanismos que originam a Síncope Vasovagal.
- Figura 12:** Avaliação diagnóstica do paciente com síncope.
- Figura 13:** Posição do paciente durante a realização do teste de *Tilt*.
- Figura 14:** Variações dos diferentes parâmetros face à mudança postural.
- Figura 15:** Resposta ao teste de *Tilt* de acordo com a classificação de pré-síncope.
- Figura 16:** Composição de um eléctrodo para aquisição de potenciais eléctricos.
- Figura 17:** Amostragem de alguns pontos de um sinal.
- Figura 18:** Componentes de um sistema de aquisição e processamento de sinal.
- Figura 19:** Análise gráfica em tempo e em frequência das funções Meyer para escalas 1, 2 e 4.
- Figura 20:** Esquematização do processamento de sinais através da aplicação da TW.
- Figura 21:** Representação da TW usando escalas de processamento logarítmico.
- Figura 22:** Família de *wavelets* Daubechies em várias ordens.
- Figura 23:** Densidade Espectral de Energia (*Power Spectral Energy*) da frequência cardíaca
- Figura 24:** Parâmetros monitorizados durante o teste de *tilt*.
- Figura 25:** Representação gráfica das bandas LF e HF.

QUADROS

- Quadro 1:** Principais funções do SNA a nível cardiovascular
- Quadro 2:** Alterações iónicas e vulnerabilidade de despolarização da fibra miocárdica
- Quadro 3:** Classificação VASIS, de acordo com Sutton.
- Quadro 4:** Classificação da fase pré-síncope de acordo com Brignole *et al.*, 2000.
- Quadro 5:** Valores normais dos parâmetros resultantes da análise espectral do intervalo RR
- Quadro 6:** Diferenças entre a Transformada de Fourier e a Transformada de *Wavelet*
- Quadro 7:** Distribuição percentual e contagem (n) do número de doentes participantes no estudo por tipo de teste e tipo de resposta ao teste de *Tilt*.
- Quadro 8:** Protocolo utilizado no Núcleo de Estudos do Sistema Nervoso Autónomo
- Quadro 9:** Variáveis do estudo e respectivos níveis e mensuração
- Quadro 10:** Estatísticas descritivas dos indivíduos por tipo de resposta ao teste de *Tilt*: Negativo
- Quadro 11:** Estatísticas descritivas dos indivíduos por tipo de resposta ao teste de *Tilt*: Vasodepressora
- Quadro 12:** Estatísticas descritivas dos indivíduos por tipo de resposta ao teste de *Tilt*: Cardioinibitória
- Quadro 13:** Resultados da comparação das nos diferentes momentos do teste quando a resposta ao teste de *Tilt* é Negativa
- Quadro 14:** Resultados da comparação da variável *actividade simpática da Pressão Arterial Sistólica (LF_SBP)* nos momentos do teste onde foram encontradas diferenças significativas quando a resposta ao teste de *Tilt* é Negativa

Quadro 15: Resultados da comparação das variáveis nos diferentes momentos do teste quando a resposta ao teste de *Tilt* é Vasodepressora

Quadro 16: Resultados da comparação da variável *actividade simpática do intervalo RR (LF_RRI)* nos momentos do teste onde foram encontradas diferenças significativas quando a resposta ao teste de *Tilt* é Vasodepressora .

Quadro 17: Resultados da comparação da variável *actividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI)* nos momentos do teste onde foram encontradas diferenças significativas quando a resposta ao teste de *Tilt* é Vasodepressora .

Quadro 18: Resultados da comparação das variáveis nos diferentes momentos do teste quando a resposta ao teste de *Tilt* é Cardioinibitória .

Quadro 19: Resultados da comparação nos tipos de respostas ao teste de *Tilt* a cada uma das variáveis nos diferentes momentos do teste.

Quadro 20: Resultados das comparações múltiplas, nas variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significativas ao nível de 5% no teste de Kruskal-Wallis.

Quadro 21: Resultados da comparação das variáveis dos períodos de pré-síncope e síncope existentes quando a resposta ao teste de *Tilt* é Vasodepressora e Cardioinibitória.

GRÁFICOS

Gráfico 1: Distribuição percentual dos indivíduos participantes no estudo quanto ao género (n=31).

Gráfico 2: Caracterização amostral quanto à idade e ao género

Gráfico 3: Representação do balanço Simpato-Vagal do intervalo RR (LF/HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta negativa.

Gráfico 4: Representação da actividade simpática do intervalo RR (LF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta negativa.

Gráfico 5: Representação da actividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta negativa.

Gráfico 6: Representação do Balanço Simpato-vagal da Pressão Arterial Sistólica (LF_PAS) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta negativa.

Gráfico 7: Representação da actividade simpática da Pressão Arterial Sistólica (LF_SBP) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta negativa.

Gráfico 8: Representação do balanço Simpato-Vagal do intervalo RR (LF/HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta vasodepressora.

Gráfico 9: Representação da actividade simpática do intervalo RR (LF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta vasodepressora.

Gráfico 10: Representação da actividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta vasodepressora.

Gráfico 11: Representação do Balanço Simpato-vagal da Pressão Arterial Sistólica (LF_PAS) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta vasodepressora.

Gráfico 12: Representação da actividade simpática da Pressão Arterial Sistólica (LF_SBP) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta vasodepressora.

Gráfico 13: Representação do balanço Simpato-Vagal do intervalo RR (LF/HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta cardioinibitória.

Gráfico 14: Representação da actividade simpática do intervalo RR (LF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta cardioinibitória.

Gráfico 15: Representação da actividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta cardioinibitória.

Gráfico 16: Representação do Balanço Simpato-vagal da Pressão Arterial Sistólica (LF_PAS) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta cardioinibitória.

Gráfico 17: Representação da actividade simpática da Pressão Arterial Sistólica (LF_SBP) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta cardioinibitória.

Gráfico 18: Representação do Balanço Simpato-Vagal do intervalo RR (LF/HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt* nos 3 tipos de resposta.

Gráfico 19: Representação da actividade simpática do intervalo RR (LF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt* nas diferentes de resposta.

Gráfico 20: Representação da actividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt* nos 3 tipos de resposta.

Gráfico 21: Representação do Balanço Simpato-Vagal da Pressão Arterial Sistólica (LF/HF_SBP) nos diferentes momentos do teste de *Tilt* nos 3 tipos de resposta.

Gráfico 22: Representação da actividade simpática da Pressão Arterial Sistólica (LF/HF_SBP) nos diferentes momentos do teste de *Tilt* nos 3 tipos de resposta.

ABREVIATURAS

Fase Passiva do teste de Inclinação (1)	Período basal – b1	LF/HF_RRI_b1	Balço simpato-vagal do intervalo RR
		LF_RRI_b1	<i>Low Frequencies</i> do intervalo RR
		HF_RRI_b1	<i>High Frequencies</i> do intervalo RR
		LF/HF_SBP_b1	Balço simpato-vagal da PAS
		LF_SBP_b1	<i>Low Frequencies</i> da PAS
	15 segundos de subida – Tu1	LF/HF_RRI_tu1	Balço simpato-vagal do intervalo RR
		LF_RRI_tu1	<i>Low Frequencies</i> do intervalo RR
		HF_RRI_tu1	<i>High Frequencies</i> do intervalo RR
		LF/HF_SBP_tu1	Balço simpato-vagal da Pressão Arterial Sistólica
		LF_SBP_tu1	<i>Low Frequencies</i> do PAS
	Adaptação ao Tilt – Ta1	LF/HF_RRI_ta1	Balço simpato-vagal do intervalo RR
		LF_RRI_ta1	<i>Low Frequencies</i> do intervalo RR
		HF_RRI_ta1	<i>High Frequencies</i> do intervalo RR
		LF/HF_SBP_ta1	Balço simpato-vagal da PAS
		LF_SBP_ta1	<i>Low Frequencies</i> da PAS
	15 segundos de descida – Td1	LF/HF_RRI_td1	Balço simpato-vagal do intervalo RR
LF_RRI_td1		<i>Low Frequencies</i> do intervalo RR	
HF_RRI_td1		<i>High Frequencies</i> do intervalo RR	
LF/HF_SBP_td1		Balço simpato-vagal da PAS	
LF_SBP_td1		<i>Low Frequencies</i> da PAS	
Fase farmacológica do teste de Inclinação (2)	Administração de Nitroglicerina	LF/HF_RRI_ntg	Balço simpato-vagal do intervalo RR
		LF_RRI_ntg	<i>Low Frequencies</i> do intervalo RR
		HF_RRI_ntg	<i>High Frequencies</i> do intervalo RR
		LF/HF_SBP_ntg	Balço simpato-vagal da PAS
		LF_SBP_ntg	<i>Low Frequencies</i> da PAS
	15 segundos de subida – Tu2	LF/HF_RRI_tu2	Balço simpato-vagal do intervalo RR
		LF_RRI_tu2	<i>Low Frequencies</i> do intervalo RR
		HF_RRI_tu2	<i>High Frequencies</i> do intervalo RR
		LF/HF_SBP_tu2	Balço simpato-vagal da PAS
		LF_SBP_tu2	<i>Low Frequencies</i> da PAS
	Adaptação ao Tilt – Ta2	LF/HF_RRI_ta2	Balço simpato-vagal do intervalo RR
		LF_RRI_ta2	<i>Low Frequencies</i> do intervalo RR
		HF_RRI_ta2	<i>High Frequencies</i> do intervalo RR
		LF/HF_SBP_ta2	Balço simpato-vagal da PAS
		LF_SBP_ta2	<i>Low Frequencies</i> da PAS
*	Fase de pré-síncope	LF/HF_RRI_préSVV	Balço simpato-vagal do intervalo RR
		LF_RRI_préSVV	<i>Low Frequencies</i> do intervalo RR
		HF_RRI_préSVV	<i>High Frequencies</i> do intervalo RR
		LF/HF_SBP_préSVV	Balço simpato-vagal da PAS
		LF_SBP_préSVV	<i>Low Frequencies</i> da PAS
	Fase de síncope	LF/HF_RRI_SVV	Balço simpato-vagal do intervalo RR
		LF_RRI_SVV	<i>Low Frequencies</i> do intervalo RR
		HF_RRI_SVV	<i>High Frequencies</i> do intervalo RR
		LF/HF_SBP_SVV	Balço simpato-vagal da PAS
		LF_SBP_SVV	<i>Low Frequencies</i> da PAS

* Aplicado apenas aos testes positivos

Db12 – Família de Wavelet Daubechies de ordem 12

DWT – Discrete Wavelet Transform

ECG – Electrocardiograma

FFT – Fast Fourier Transform

HF – High Frequencies

HTA – Hipertensão Arterial

NAV – Nódulo Aurículo-Ventricular

NS – Nódulo Sinusal

NTG - Nitroglicerina

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PAT – Potencial de Acção Transmembranar

pNN50 – percentagem dos intervalos RR adjacentes com diferença de duração superior a 50 ms

POTS – *Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome*

rMSSD – raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes

RVP – Resistências Vasculares Periféricas

SDNN – Desvio-padrão da média dos intervalos RR

SNA/ANS – Sistema Nervoso Autónomo

STFT – Short Time Fourier Transform

SVV/VVS– Síncope Vasovagal

TW – Transformada de *Wavelet*

VE – Ventrículo Esquerdo

VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca

VLF – Very Low Frequencies

RESUMO

A Síncope Vasovagal (SVV) corresponde a uma disfunção autonómica, caracterizada por uma anomalia nos complexos reflexos neurocardiovasculares, responsáveis pela manutenção da perfusão sistémica e cerebral durante a modificação da postura corporal. O teste de *Tilt* consiste na indução passiva /farmacológica da síncope, avaliando o controlo autonómico cardiovascular através das modificações reflexas da Frequência Cardíaca (FC) e Pressão Arterial Sistólica (PAS). A análise espectral da variabilidade da FC permite obter bandas de frequência correspondentes à actividade simpática, modulada pela parassimpática (0,04-0,15Hz) e a actividade parassimpática (0,15-0,40 Hz). Porém, a Transformada de Fourier a estacionariedade dos sinais, requerendo no mínimo 5 minutos de registo, não permitindo analisar fenómenos transitórios resultantes da modulação autonómica. Como alternativa, surge a Transformada de *Wavelet* que permite localizar temporalmente as diferentes bandas de frequência relativas ao controlo autonómico cardiovasculares e analisar curtos intervalos de tempo.

O teste de *Tilt* foi realizado por 31 indivíduos, separados por tipo de resposta: Negativa (18); Vasodepressora (10) e Cardioinibitória (3). Aplicou-se a TW, família Daubechies 12, às variações reflexas da FC e PAS durante o teste de *Tilt* (com base no protocolo *Italiano*), analisando os seguintes períodos: 4.º minuto basal passivo (*b1*); subida para *tilt* passiva (*tu1*); 1.º minuto de adaptação à inclinação passiva (*ta1*); descida de *tilt* (*td1*); administração de fármaco basal (*ntg*); subida para *tilt* (*tu2*); 1.º de adaptação à inclinação farmacológica; pré-síncope (*pré-SVV*); síncope (*SVV*).

Neste estudo foi possível identificar as variações do SNA com o ortostatismo e provocação farmacológica; a falência autonómica a nível cronotrópico na resposta cardioinibitória na adopção da mudança postural passiva, assim como no período de síncope; grande variabilidade da actividade simpática vascular na resposta vasodepressora ao longo do teste de *Tilt*.

Em resumo, a transformada de *Wavelet* constitui um meio de diagnóstico eficaz na avaliação do controlo autonómico cardiovascular em condições fisiológicas e patológicas, sendo aplicável a sinais não estacionários e fenómenos transitórios.

Palavras-Chave: Síncope Vasovagal, Sistema Nervoso Autónomo, Teste de *Tilt*

ABSTRACT

Vasovagal syncope (VVS) is an autonomic dysfunction, characterized by an abnormality in normal functioning of the autonomic nervous system, responsible for maintaining the systemic and cerebral perfusion during the change of body posture.

Tilt table test consist in induction of passive / pharmacology syncope, assessing the cardiovascular autonomic control through reflex changes in RR interval (RRI) and systolic blood pressure (SBP). The HR variability spectral analysis gives frequency bands corresponding to sympathetic activity, modulated by the parasympathetic (0.04-0,15Hz) and parasympathetic activity (0,15-0,40 Hz). However, Fast Fourier Transform (FFT) is based on stationary signals and require at least 5 minutes of recording. Alternatively, *Wavelet* transform allowing time locating the different power bands for cardiovascular autonomic control and analyze short intervals of time.

We examined 31 individuals, separated by type of response to *Tilt* test: Negative (18); Vasodepressor (10) and Cardioinibitory (3). TW, Daubechies 12, was applied at the reflex changes in HR and SBP during *Tilt* test (based on *Italian* protocol) in the following periods: the last minutes of the resting period – basal condition (b1); tilt up (*tu1*); first minutes to tilt adaptation (*ta1*); tilt down (*td1*); administration of drug, basal condition (*NTG*), tilt up (*tu2*); First minutes to tilt adaptation; pre-syncope (*pré-SVV*), syncope (*SVV*). We observed the variations of the Autonomic Nervous System (ANS) underneath orthostatic and pharmacological conditions; the autonomic failure on RRI at the cardioinibitory response; great variability of sympathetic activity in SBP on vasodepressor response during *Tilt* table test.

In conclusion, WT may constitute a useful advance in the assessment of ANS function both in physiological and pathological conditions, in analyze short non-stationary signals.

Key Words: Vasovagal Syncope; Autonomic Nervous System, *Tilt* table test

INTRODUÇÃO

Epidemiologicamente, a síncope é responsável por cerca de 1-6% das admissões hospitalares e 3-5% das urgências. A incidência de síncope é de cerca de 6,2 / 1000 pessoas-ano, sendo que 20-50% dos adultos sofreu pelo menos uma vez de síncope durante a sua vida (dados referentes à população americana) [1].

Caracteriza-se pela perda transitória e auto-limitada da consciência, originada por uma hipoperfusão cerebral, acompanhada de diminuição do tônus muscular voluntário, que é recuperado com a posição de supina (deitado), normalmente com duração inferior a 20 segundos. [1]. A síncope devido a disfunção do SNA denomina-se de Síncope Neurologicamente Mediada, sendo mais frequente a Síncope Neurocardiogénica ou Vasovagal, devida a uma anomalia nos complexos reflexos neurocardiovasculares, responsáveis pela manutenção da perfusão sistémica e cerebral durante a modificação da postura corporal [2]. A terapêutica da Síncope Vasovagal (SVV) passa pela adopção de medidas gerais, como o uso de meias de compressão, consumo adicional de sal e café (se não for contra-indicado), a evicção de mudanças posturais bruscas, de desidratação e de períodos prolongados de ortostatismo. Em casos em que a SVV é muito frequente e compromete a vida quotidiana do doente, recorre-se à administração de fármacos (beta bloqueantes, agentes anti-colinérgicos, entre outros) ou pode ser necessária a implantação de um *pacemaker* de dupla câmara, para prevenir hipotensões por bradicardia severa [3].

A avaliação da Síncope Vasovagal passa pela realização de vários exames de diagnóstico, de forma a descartar qualquer doença do foro cardiovascular ou neurológico, sendo que quando estas causas são excluídas, o Teste de *Tilt* é o exame de recurso e *Gold Standard*, consistindo na indução passiva e/ou farmacológica (Nitroglicerina sublingual) da síncope através de uma mesa de *tilt*, que avalia a actividade simpática e parassimpática através de modificações reflexas da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial.

A análise de sinal no domínio do tempo permite fazer uma análise estatística, obtendo-se parâmetros como desvio-padrão da média dos intervalos RR (SDNN), média, mediana, quartis, coeficiente de variabilidade dos intervalos RR, entre outros. Porém, a análise espectral permite fazer uma análise da variabilidade mais completa, possibilitando o acesso a informação que a análise temporal não permite [4].

A análise espectral permite obter bandas de frequências bem definidas, que correspondem a mecanismos endógenos relativos ao SNA: *Very Low Frequencies* (0,001-0,04 Hz) correspondente a mecanismos de termorregulação e ao mecanismo renina-angiotensina; *Low Frequencies* (0,04-0,15 Hz) correspondente à actividade simpática, modulada pela parassimpática; *High Frequencies* (0,15-0,40 Hz) correspondente à actividade vagal [4].

O principal objectivo deste estudo consiste em avaliar e comparar o controlo autonómico cardiovascular (através dos parâmetros de *Low Frequencies* e *High Frequencies* resultantes da avaliação da variabilidade da FC e PA), utilizando a Transformada de *Wavelets* (*Daubechies 12*), em indivíduos sujeitos ao teste de *Tilt* passivo e/ou farmacológico, avaliando os diferentes tipos de resposta.

A parte I, correspondente ao Enquadramento Teórico, apresenta seis capítulos que constituem a base teórica para o estudo em causa. O capítulo I consiste numa descrição sucinta da anatomofisiologia do Sistema Nervoso Autónomo e da sua acção a nível cardiovascular; o capítulo II descreve o conceito de síncope e fisiopatologia da Síncope Vasovagal; o capítulo III incide sobretudo no teste de *Tilt* e nos diferentes tipos de resposta ao teste em indivíduos com suspeita de SVV. O capítulo IV refere-se sobretudo ao modo de aquisição e processamento de sinal, à evolução da transformada de Fourier à transformada de *Wavelet*, referindo os seus princípios físicos e as suas limitações.

A parte II, Contribuição Pessoal, refere-se sobretudo à parte prática do estudo, enunciando objectivos, metodologia e procedimentos utilizados no estudo, características amostrais, local e período de estudo, bem como a análise descritiva e inferencial de dados, discussão e principais conclusões, sugestões e limitações.

PARTE I – ENQUADRAMENTO TEÓRICO

1. SISTEMA NERVOSO AUTÓNOMO

1.1 Anatomofisiologia do Sistema Nervoso Autónomo

O Sistema Nervoso Autónomo (SNA) constitui uma parte do Sistema Nervoso Central e é fundamental na adaptação ao meio ambiente, mantendo a homeostase do organismo face às diferenças de temperatura, pressão atmosférica, situações de *stress* e medo, controlando a maior parte das funções viscerais. O SNA divide-se em Sistema Nervoso Simpático, Sistema Nervoso Parassimpático e Sistema Nervoso Entérico apresentando características funcionais e anatómicas distintas [5].

O SNA Simpático é composto essencialmente por duas cadeias de glânglios paravertebrais, com origem nos segmentos dos nervos vértebras T1 a L2; as suas fibras pré-glanglionares deixam o nervo e passam por um glânglio da cadeia simpática onde se dá a sinapse com o neurónio pós-glanglionar.

No SNA Parassimpático, as fibras têm origem nos nervos craneanos III, VII, IX e X, sendo que 75% das fibras têm origem no nervo X ou nervo vago; as fibras pré-glanglionares parassimpáticas seguem sem interrupção até ao órgão-alvo, fazendo então a sinapse com os neurónios pós-glanglionares [5, 6]. Na figura número 1 está esquematizado o trajecto das fibras eferentes simpáticas e parassimpáticas nos diversos órgãos e a sua acção nos mesmos.

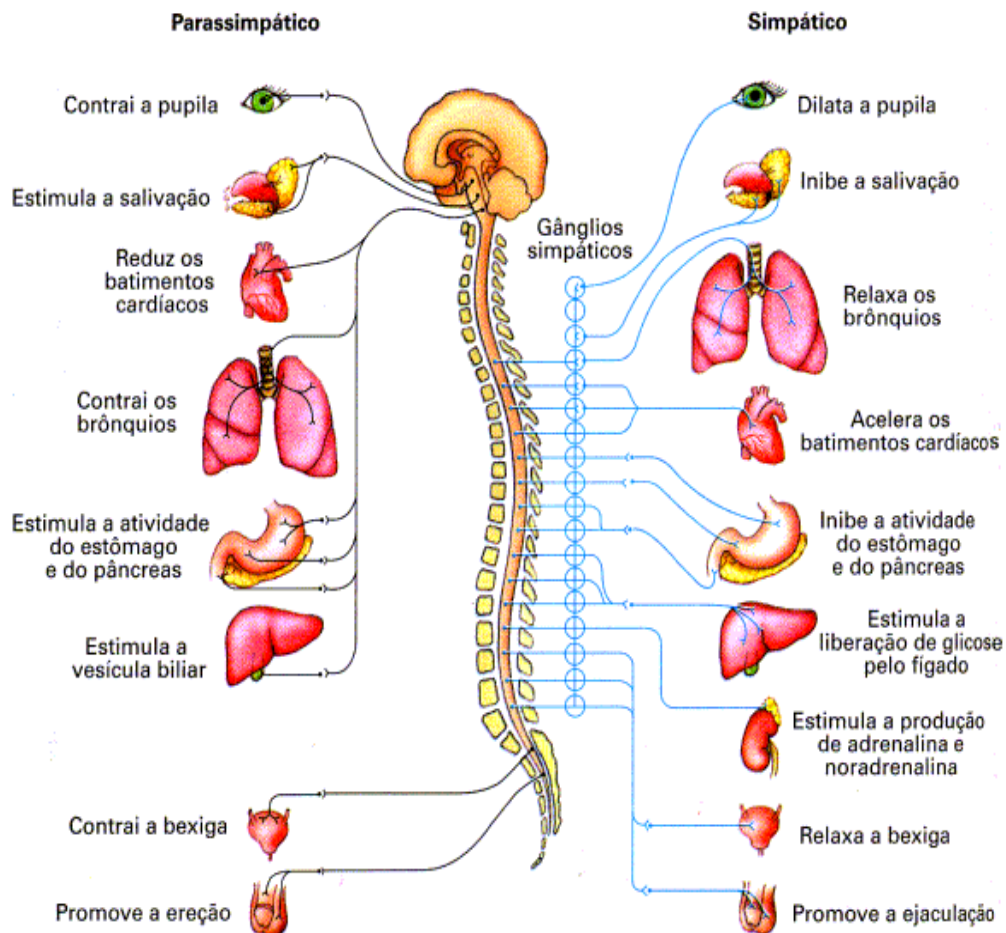


Figura 1: Representação das subdivisões do Sistema Nervoso Autônomo – Simpático e Parassimpático e respectivas funções. Adaptado a partir de [7]

Os órgãos viscerais são inervados por um neurónio pré-ganglionar (localizado no Sistema Nervoso Central) e um neurónio pós-ganglionar (localizado dentro de um glânglio) [8]. As terminações nervosas do SNA estão dispersas pelas fibras musculares e os neurotransmissores são libertados difusamente nos espaços intersticiais ou na corrente sanguínea (no caso da medula adrenal), actuando nos receptores pós-sinápticos através do processo de difusão [8].

Nas sinapses pré-ganglionares a acetilcolina é o principal neurotransmissor dos glânglios autonómicos simpáticos e parassimpáticos; nas sinapses pós-ganglionares simpáticas há libertação de noradrenalina pelas fibras eferentes e pela medula adrenal (20% de noradrenalina e 80% de adrenalina libertados na corrente sanguínea), actuando nos receptores α e β . O coração tem receptores do tipo β , originando aumento da frequência cardíaca, enquanto a nível vascular os receptores são do tipo α , provocando vasoconstrição aquando da sua activação (figura 2) [8]. No entanto, alguns neurónios pós-ganglionares simpáticos libertam acetilcolina.

Os neurónios pós-ganglionares parassimpáticos libertam unicamente acetilcolina, sendo mediado por receptores muscarínicos, sendo que o subtipo M2 é o receptor que existe a nível cardíaco, actuando sobre os canais de K^+ e Ca^{2+} hiperpolarizando a célula-alvo. [5, 8].



Figura 2: Libertação dos neurotransmissores nos glânglios pré-sinápticos e pós-sinápticos (ACh – Acetilcolina; Nor – Noradrenalina; Adr - Adrenalina). Adaptado a partir [8]

As fibras responsáveis pela libertação de acetilcolina são designadas de colinérgicas, enquanto que as fibras que libertam epinefrina/norepinefrina designam-se de adrenérgicas. A acetilcolina (ACh) forma-se através da reacção química entre a colina e a acetil-CoA, por acção da colina acetiltransferase; os seus receptores são os receptores muscarínicos e os receptores nicotínicos, que após a sua activação despolarizam o neurónio pós-sináptico. A epinefrina e norepinefrina são catecolaminas constituídas por tirosina e fenilalanina, ligando-se a dois tipos de receptores: alfa e beta [9].

O Sistema Nervoso Simpático é responsável por estimular acções que permitem ao organismo responder a situações de stress, mobilizando energia, aumentando a Frequência Cardíaca (FC), Pressão Arterial (PA), enquanto Sistema Nervoso Parassimpático é responsável por actividades relaxantes, tendo uma acção vasodilatadora, sendo a sua relação mais complementar que antagonista [6].

1.2 Neurofisiologia Cardíaca

As fibras miocárdicas apresentam uma diferença de cargas iónicas através da membrana plasmática, designando-se de Potencial de Acção de Transmembranar (PAT). Quando o interior celular é electronegativo em relação ao exterior, a célula encontra-se em potencial de repouso, podendo ser estimulada, que levam ao início de um conjunto de alterações electroquímicas originando um potencial de acção, ou seja, a despolarização celular e contracção muscular.

O PAT de células cardíacas não automáticas compreende várias fases com diferentes características electroquímicas apresentadas no quadro seguinte.

Quadro 1: Alterações iónicas e vulnerabilidade de despolarização da fibra miocárdica [12, 13]

Fase do Potencial de Acção Transmembranar	Alterações Iónicas	Estado da Fibra Miocárdica
Fase 0	Aumento da condutância de Na^+	Fibra inexcitável
Fase 1	Entrada de Cl^- e menor entrada de Na^+	Período Refractário Absoluto
Fase 2	Aumento da entrada de Ca^{2+} e Na^+ ; diminuição da entrada de K^+ [Plateau]	Período Refractário Absoluto
Fase 3	Diminuição da entrada de K^+ e cessa a entrada de Ca^{2+}	Período Refractário Relativo
Fase 4	Célula repolarizada – Entrada de K^+ e saída de Na^+	Fibra Excitável – Potencial de Repouso

Na figura 3 estão representadas esquematicamente as diferentes fases do PAT de uma fibra miocárdica não automática (células His-Purkinge), conforme explicado no quadro anterior.

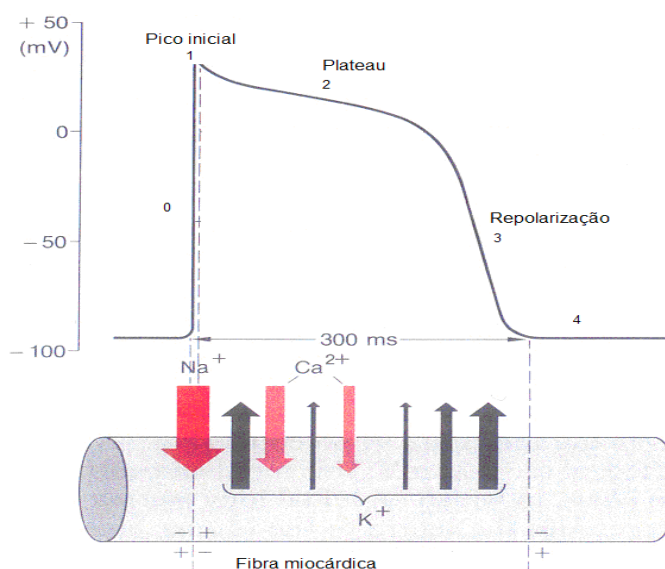


Figura 3: Potencial de Acção de Células Cardíacas. Adaptado de [10]

As células auriculares e His-Purkinge caracterizam-se por apresentar uma velocidade de condução elevada – células de resposta rápida, um potencial de repouso com elevada negatividade e grande dependência dos canais rápidos de Na^+ . As células do Nódulo Sinusal (NS) e do Nódulo Auriculo-Ventricular (NAV) apresentam um potencial de repouso pouco negativo, uma pequena amplitude da fase 0 e dependência dos canais lentos de Ca^{2+} . Estas células têm automatismo próprio, verificando-se a inexistência de diástole eléctrica celular,

dado que a fase 4 se torna progressivamente menos negativa [5]. Na figura seguinte está pode ser visualizado o potencial de acção das diferentes células cardíacas.

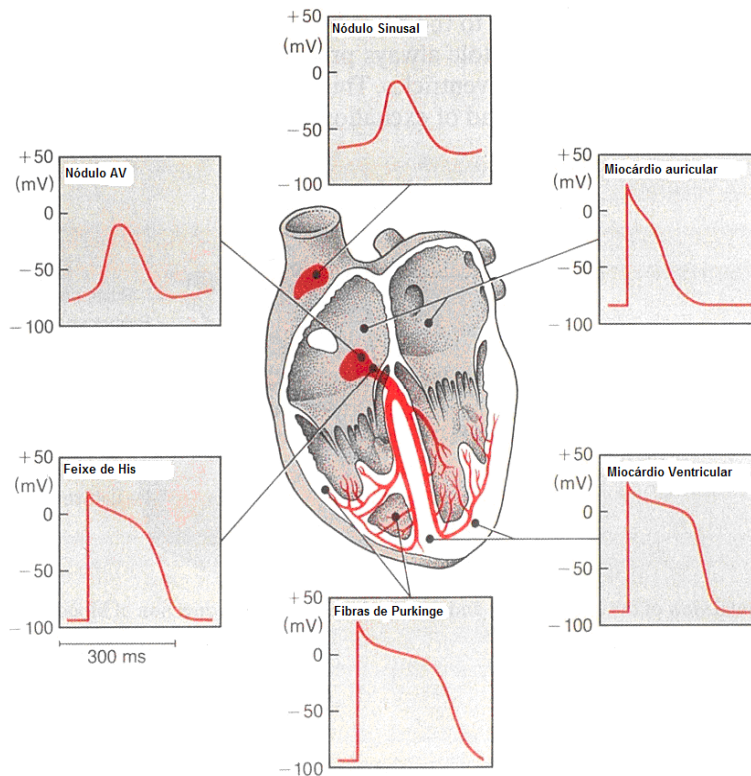


Figura 4: Potenciais de Acção Transmembranar das diferentes células cardíacas. Adaptado a partir de [10]

O controlo autonómico cardiovascular engloba a regulação do NS, do desempenho miocárdico assim como do sistema vascular [11]. A inervação eferente cardíaca parassimpática ou vagal faz-se pelo nervo craneano X (dois nervos vagos) a nível do Nóculo Sinusal (NS), Nóculo Auriculo-Ventricular (NAV) e miocárdio auricular, enquanto a inervação eferente simpática provém dos segmentos nervosos das vértebras torácicas, T5 e T6, intervando todo o miocárdio auricular e ventricular, conforme esquematizado na figura 5.

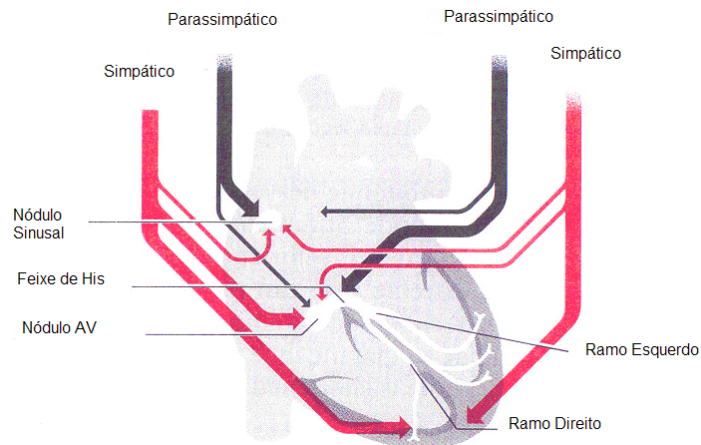


Figura 5: Inervação Cardíaca Adaptado a partir de [10]

O SNA regula a frequência cardíaca (cronotropismo) ao nível das células sinusais, fazendo oscilar a duração das diferentes fases do Potencial de Acção Transmembranar (PAT), assim como a contractilidade cardíaca (inotropismo) e a excitabilidade das fibras miocárdicas (dromotropismo). No quadro seguinte estão apresentadas as principais funções do SNA a nível cardiovascular.

Quadro 2: Principais funções do SNA a nível cardiovascular

	Simpático	Parassimpático
Funções Cardíacas	↑ Cronotropismo, ↑ Dromotropismo, ↑ Inotropismo	↓ Cronotropismo
Funções Vasculares	Vasoconstrição	Ausente

Assim, PAT de repouso normal de uma célula sinusal é cerca de -70 mV, sendo menor quando actua o parassimpático e maior quando actua o simpático, diminuindo e aumentando a FC, respectivamente. Na seguinte figura está apresentado o PAT de repouso, sob acção do sistema nervoso simpático e parassimpático.

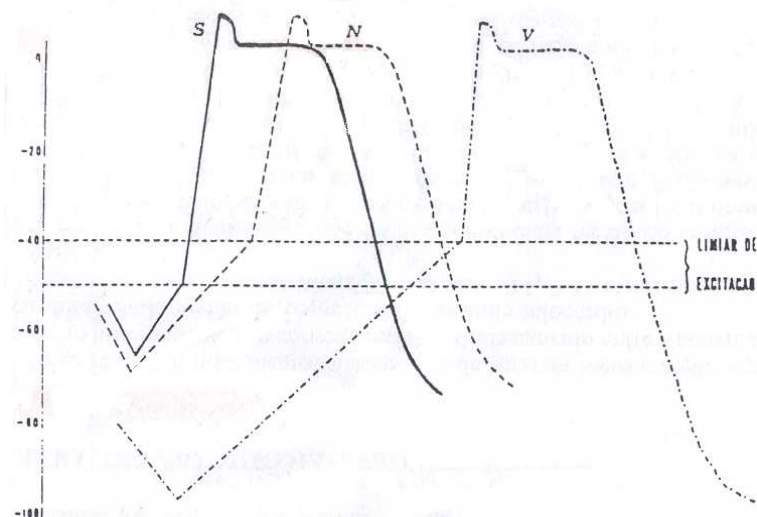


Figura 6: Acção do SNA sobre o PAT (S – Simpático; V –Vagal; N –Normal). Adaptado a partir de [12]

A acção simpática liberta norepinefrina aumentando a condutância de Na^+ e Ca^{2+} , diminuindo a electronegatividade no interior da célula e fazendo com que atinja mais rapidamente o limiar de estimulação.

A acção vagal aumenta a saída de potássio, originando electronegatividade no interior da célula (-60/-55 mV) – hiperpolarização, fazendo com que a célula demore mais tempo a atingir o limiar de estimulação.

A resposta cronotrópica negativa devido a um estímulo vagal breve é tipicamente trifásica. Inicialmente, o comprimento do ciclo cardíaco aumenta substancialmente, mas brevemente (1 ou 2 ciclos); numa segunda fase o comprimento do ciclo pode diminuir absolutamente (abaixo da pré-estimulação do comprimento do ciclo) ou relativamente (menos que o maior ciclo cardíaco da primeira e terceira fases). Esta segunda fase está provavelmente está dependente do funcionamento dos canais iónicos. Numa terceira fase, o comprimento do ciclo cardíaco prolonga-se ligeiramente, mas durante mais tempo – 5-10 ciclos cardíacos [14].

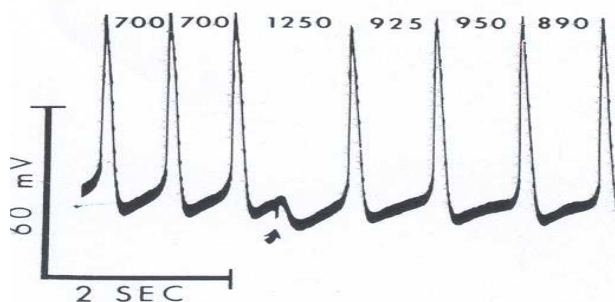


Figura 7: Alteração do intervalo RR face a um estímulo vagal. Adaptado partir de [14]

A principal influência da actividade vagal a nível das fibras de condução do NAV é a hiperpolarização da membrana celular e a diminuição da amplitude e a velocidade do PAT – diminui a velocidade de propagação através do NAV e prolonga o período refractário das suas fibras [14]. A actividade cardíaca responde mais rapidamente à libertação de acetilcolina do que à de norepinefrina, sendo que alterações bruscas na frequência cardíaca devem-se predominantemente à actividade vagal [15].

Quando a actividade vagal ocorre concomitantemente ao nível do NAV e NSA, a resposta ventricular pode ser variável. A resposta vagal a nível da condução AV depende também do incremento do comprimento do ciclo cardíaco (intervalo A-A). Assim, as alterações precisas do tempo de condução AV originadas pela actividade vagal dependem da alteração concomitante da FC. Verificou-se experimentalmente que a alteração do tempo de condução AV resulta do efeito directo da libertação da acetilcolina nas fibras de condução do NAV e do efeito indirecto no comprimento do ciclo cardíaco originado pela libertação concomitante de acetilcolina ao nível do NS [14].

A actividade vagal inibe a contracção auricular, alterando o padrão de enchimento ventricular. Um único estímulo vagal reduz significativamente a contracção auricular, cerca de 50%, enquanto 2-3 estímulos podem reduzir quase a 100%. A nível bioquímico esta correlação pode ser explicada pela interacção entre 2 tipos de canais de potássio, abundantes nas células auriculares [14].

1.3. Efeito Baroreflexo

O controlo autonómico cardíaco permite um ajuste do débito cardíaco e das resistências vasculares periféricas, contribuindo para a manutenção da PA aquando da ocorrência de variações bruscas, através de baroreceptores. Estes são receptores de estiramento activados através da distensão da parede vascular onde estão localizados [16]. Os baroreceptores de alta pressão estão localizados no seio carotídeo e no arco aórtico (figura 8); os baroreceptores de baixa pressão estão localizados na entrada das aurículas [5].

Os receptores vagais estão localizados em todas as câmaras cardíacas, nos pulmões e nas junções das veias pulmonares com as aurículas. As aurículas são inervadas por fibras aferentes com velocidades entre os 8-25 m/s; nos ventrículos os mecanoreceptores estão essencialmente localizados a nível do epicárdio, enquanto os quimiorreceptores estão localizados no miocárdio, nomeadamente na parede infero-posterior do ventrículo esquerdo [14].

Os mecanoreceptores simpáticos estão localizados preferencialmente nos ventrículos, sendo sensíveis às alterações mecânicas do ciclo cardíaco e à ritmicidade cardíaca; nas aurículas as frequências de descarga das fibras aferentes simpáticas são reduzidas, sendo activadas com a sístole auricular, diástole auricular e também com o estiramento das válvulas aurículo-ventriculares [14]. Os quimiorreceptores arteriais respondem a variações de pressão de O_2 , pressão de CO_2 e de pH, recorrendo a mecanismos cardio-respiratórios para corrigir as variações. [17].

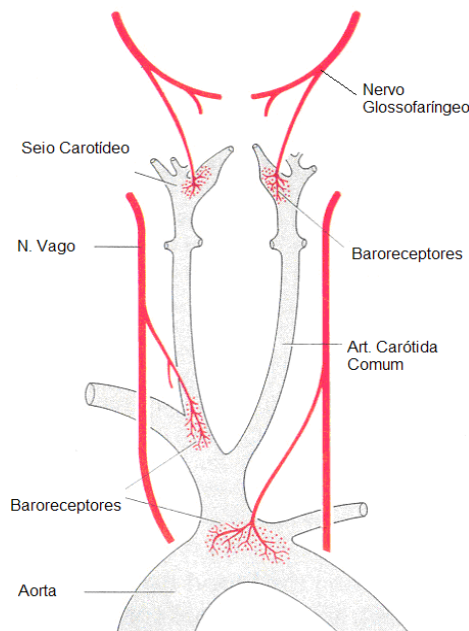


Figura 8: Localização dos baroreceptores. Adaptado a partir de [10]

Quando se verifica aumento da PA e maior distensão das paredes vasculares, aumenta a descarga dos baroreceptores, através das fibras aferentes simpáticas levando a mensagem para o

Núcleo do Tracto Solitário, que é uma das origens do X par craniano, sendo responsável pela actividade parassimpática do nervo X ou nervo vago (figura 9).

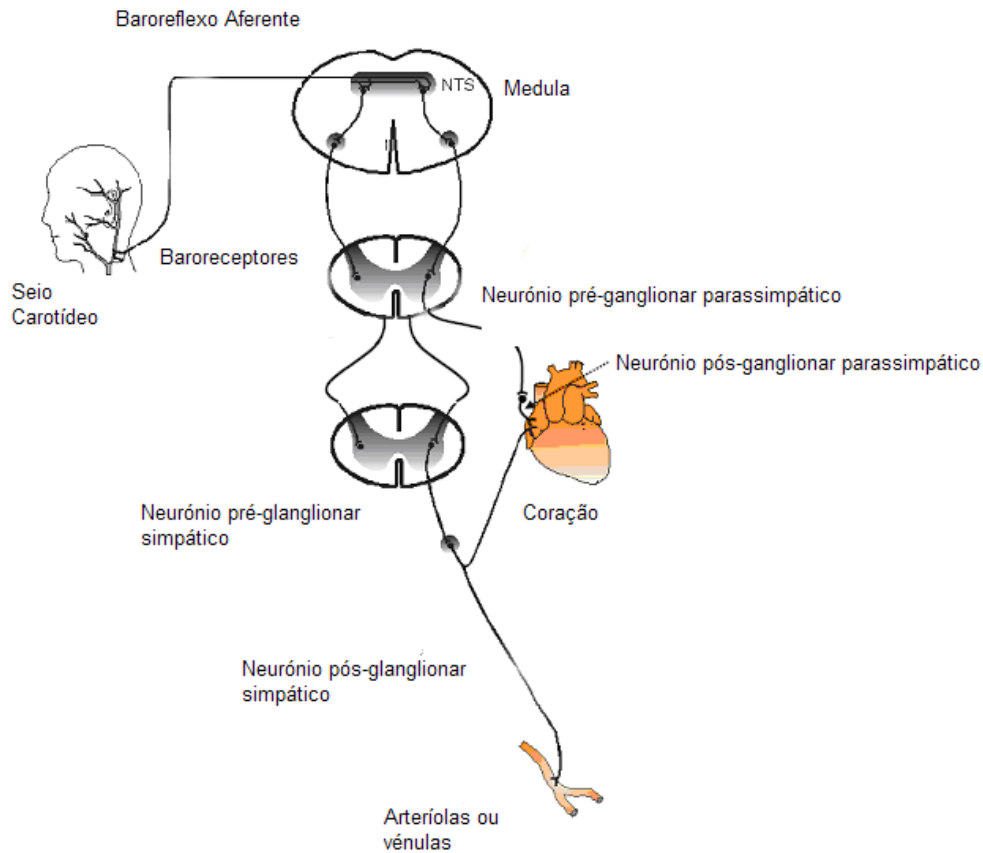


Figura 9: Anatomia do reflexo barorreceptor (NTS – Núcleo do Tracto Solitário). Adaptado a partir [18]

A resposta a este estímulo, faz-se através da inibição dos estímulos nas fibras eferentes simpáticas, inicialmente com dilatação arterial, nomeadamente do músculo esquelético, e depois com redução da frequência cardíaca e da contractilidade. Verifica-se também aumento dos estímulos vagais reduzindo normalmente a FC antes que a PA restabeleça o valor normal [18].

Quando se verifica uma diminuição da PA, os barorreceptores activam o SNA simpático, que vai originar vasoconstrição, aumento das resistências vasculares periféricas (RVP), da FC e da contractilidade, aumentando a PA. [5; 18]. Na figura seguinte estão esquematizadas as alterações dos diversos parâmetros face às diferenças de pressão arterial.

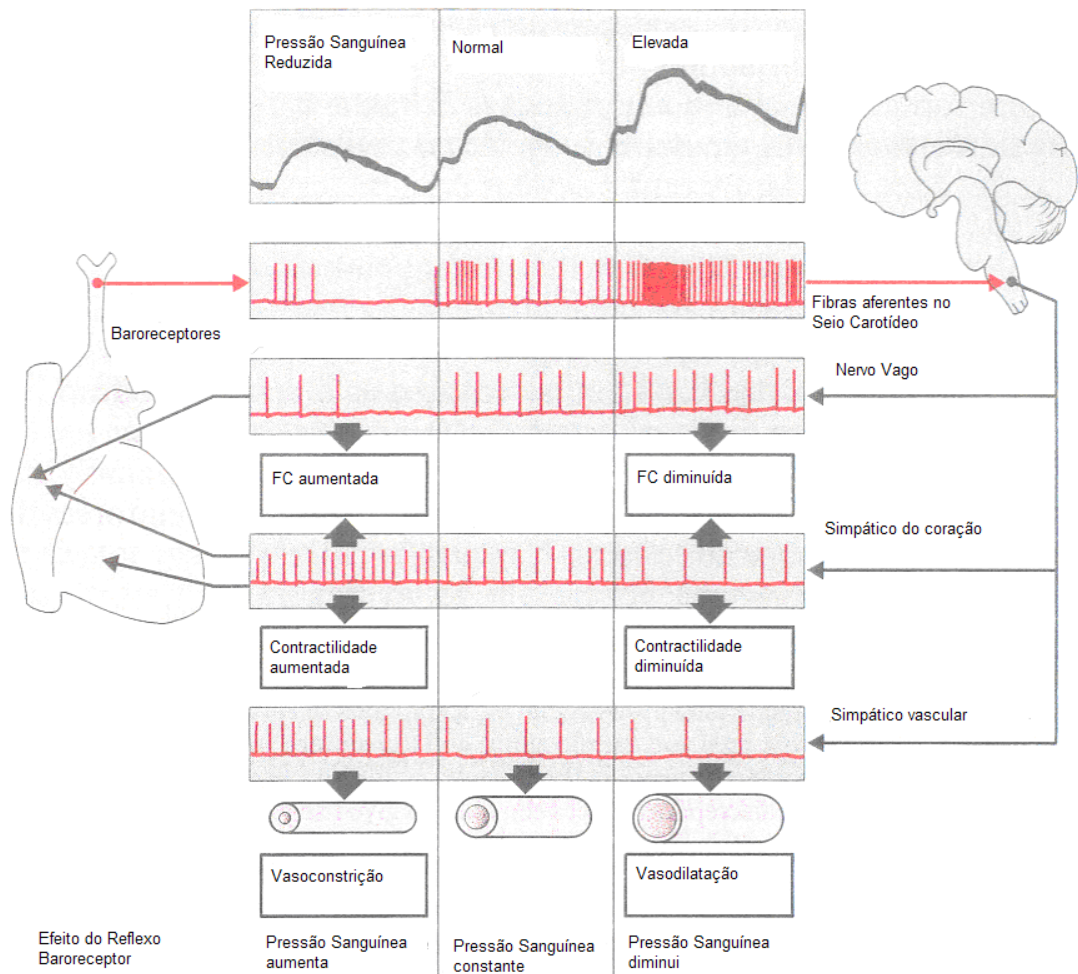


Figura 10: Comportamento do Reflexo Baroreceptor de acordo com as oscilações de pressão arterial (FC – Frequência Cardíaca). Adaptado a partir de [10]

O reflexo do Seio Carotídeo resulta da activação dos barorreceptores localizados no arco aórtico e no seio carotídeo. O reflexo de Bezold-Jarish resulta da activação dos barorreceptores localizados nas aurículas, grandes veias e no ventrículo esquerdo (VE). Quando se verifica uma diminuição da PA, devido a uma dilatação paradoxal das veias periféricas e redução da pré-carga do VE, verifica-se um aumento do tónus simpático compensatório, aumentando assim o cronotropismo e o inotropismo. As contracções vigorosas do VE, provocam aumento da pressão intracavitária, activando assim os mecanorreceptores no VE, e as fibras C- miocárdicas, causando desta forma uma diminuição do tónus simpático e aumento do tónus parassimpático, com conseqüente vasodilatação periférica e bradicardia reflexa [19, 20, 21]. Foram realizados estudos ecocardiográficos durante o teste de *Tilt*, antes da ocorrência de SVV, demonstraram contracções vigorosas e diminuição do volume do VE [22].

2. SÍNCOPE

2.1 Epidemiologia

A síncope consiste na perda transitória de consciência, auto-limitada causada por uma hipoperfusão cerebral, acompanhada de diminuição do tônus muscular voluntário, que é recuperado com a posição de supina, normalmente com duração inferior a 20 segundos, com rápida recuperação da consciência e orientação [1].

Epidemiologicamente, a Síncope é responsável por cerca de 1-6% das admissões hospitalares e 3-5% das urgências; a incidência de síncope é de cerca de 6,2 / 1000 pessoas-ano, sendo que 20-50% dos adultos sofreu pelo menos uma vez de síncope durante a sua vida. A mortalidade por síncope de causa cardíaca afecta cerca de 18-33% da população, enquanto apenas 6% da mortalidade se deve à síncope de causa inexplicada e 12% a síncope de causa não cardíaca (dados relativos à população americana) [1].

Dados provenientes do estudo de Framingham sugerem que cerca de 3% dos homens e 3,5% das mulheres experienciaram um episódio sincopal, sendo que alguns estudos revelam uma incidência de síncope na ordem dos 40%. A variabilidade da incidência desta condição clínica deve-se às diferentes populações usadas em estudos clínicos, definições de síncope, metodologia dos mesmos [23].

A SVV ocorre em todas as faixas etárias, sendo que a recorrência e incidência aumentam com a idade, devido ao compromisso dos sistemas cardiovascular, endócrino, renal, entre outros [19].

A incidência de síncope nos idosos é cerca de 30% e deve-se sobretudo a alterações degenerativas, interacções medicamentosas e múltiplas afecções associadas, tendo como consequência diminuição da sensibilidade do baroreceptor, *stress* ortostático, diminuição da capacidade de retenção de água e sódio, entre outros [24].

2.2 Etiologia

A etiologia da síncope pode ser abordada de três formas:

- *Síncope cardíaca* pode ser devida arritmias (bradicardias severas ou taquicardias); obstruções ou regurgitações valvulares, apresentando risco de morte súbita potencialmente elevado.

- *Síncope não cardíaca* deve-se a doenças neurológicas e psiquiátricas, hipoglicémia e, ainda devido a disfunção do SNA, está normalmente associada a um bom prognóstico.
- *Síncope de causa indeterminada* deve-se à presença de um largo espectro de etiologias, não permitindo identificar uma causa específica num número; é bastante comum em idosos, nos quais existe um comprometimento funcional de vários sistemas [2].

Em particular, a síncope devida a disfunção do SNA denomina-se de *Síncope Reflexa Neurologicamente Mediada*, caracterizada por uma anomalia nos complexos reflexos cardiovasculares, responsáveis pela manutenção da perfusão sistémica e cerebral durante a modificação da postura corporal [23]. Pode ser classificada em três vertentes – Síncope Vasovagal, Síndrome do Seio Carotídeo e Síncope Situacional [1].

De acordo com a Sociedade Europeia de Cardiologia podem-se classificar as seguintes condições:

- *Síncope Vasovagal*: existe um estímulo que desencadeia esta condição, nomeadamente ortostatismo prolongado ou estímulos dolorosos ou emocionais.
- *Síncope Situacional*: é diagnosticada se ocorre durante ou imediatamente após a micção, defecação, tosse ou deglutição.
- *Síncope Ortostática*: hipotensão ortostática com diminuição da Pressão Arterial Sistólica superior ou igual a 20mmHg ou quando é inferior a 90 mmHg, associada a síncope ou pré-síncope.
- *Síncope de causa isquémica, obstrutiva ou arritmogénica*: isquémia miocárdica ou enfarte agudo do miocárdio; presença de bradiarritmias severas ou taquiarritmias; estenose aórtica severa [25].

A síncope pode ser precursora de morte súbita, particularmente em doentes cardíacos, sendo fundamental uma avaliação estrutural cardíaca e isquémica. Determinar a etiologia da síncope é importante para administrar a melhor terapêutica e obter um bom prognóstico.

2.3 Sintomatologia

A sintomatologia da síncope apresenta-se da seguinte forma:

- *Pré-síncope* (pródromos - náuseas, enjoo, dor no peito, palpitações, palidez, dispneia, parastésias, obnubilação), normalmente desencadeada por um estímulo frequentemente identificável (dor, ortostatismo prolongado, *stress* emocional).
- *Perda de consciência* (essencialmente associada convulsões causadas pela hipóxia cerebral). A duração do episódio sincopal normalmente é inferior a 20 segundos, havendo estudos que referem uma duração média de 12 segundos [1].

- *Período pós-síncope* (recuperação da consciência e orientação, mas com permanência de cansaço, náuseas, e cefaleias) [19, 26].

A SVV pode ocorrer isoladamente, a intervalos regulares ou ser recorrente durante toda a vida. Se o doente apresentar um estado de confusão muito prolongado após o desmaio, devem ser consideradas outras etiologias provavelmente com prognóstico mais grave [2].

2.4 Fisiopatologia da Síncope Vasovagal

Fisiologicamente, na resposta neurocardiovascular ao ortostatismo (posição vertical) ocorre uma transferência de cerca de 300-800 ml de sangue para o sistema venoso dos membros inferiores e do abdómen, activando os baroreceptores que aumentam a actividade simpática e diminuem a actividade parassimpática, resultando em vasoconstrição e aumento do cronotropismo e inotropismo [1, 3, 26]. O sistema renina-angiotensina e o sistema vasopressina são importantes na manutenção da homeostase durante períodos prolongados de ortostatismo, verificando-se um aumento das catecolaminas circulantes e do tónus adrenérgico cardíaco fazem aumentar a contractilidade miocárdica [3].

No caso de disfunção do SNA, a adaptação ao ortostatismo provoca redução da pré-carga ventricular e dilatação paradoxal das veias periféricas, verificando-se um aumento da actividade simpática compensatória, aumento assim o cronotropismo e inotropismo. Este aumento fisiológico do tónus simpático, devido ao aumento das catecolaminas plasmáticas e o aumento da banda de frequência do SNA simpático avaliado pela Variabilidade da Frequência Cardíaca (assunto mais detalhado nos seguintes capítulos) precedem os episódios de síncope em indivíduos susceptíveis.

As contracções vigorosas do VE provocam aumento da pressão intracavitária, activando assim os mecanoreceptores localizados sobretudo na parede infero-posterior e que comunicam com o tronco cerebral, nomeadamente com o núcleo dorsal do vago e as fibras C-miocárdicas, causando paradoxalmente uma diminuição do tónus simpático e aumento do tónus vagal, com consequente vasodilatação periférica e bradicardia reflexa. [19, 20, 21]. Esta cascata paradoxal é provavelmente desencadeada por uma sobreexcitação das células C-miocárdicas, resultando na activação do reflexo de Bezold-Jarish. [22]. Normalmente nestes doentes verifica-se uma redução do volume de sangue a nível central, que se agrava com o ortostatismo e um aumento significativo das catecolaminas antes de ocorrer SVV [3, 20]. A figura 10 esquematiza a cascata de fenómenos que ocorrem na SVV.

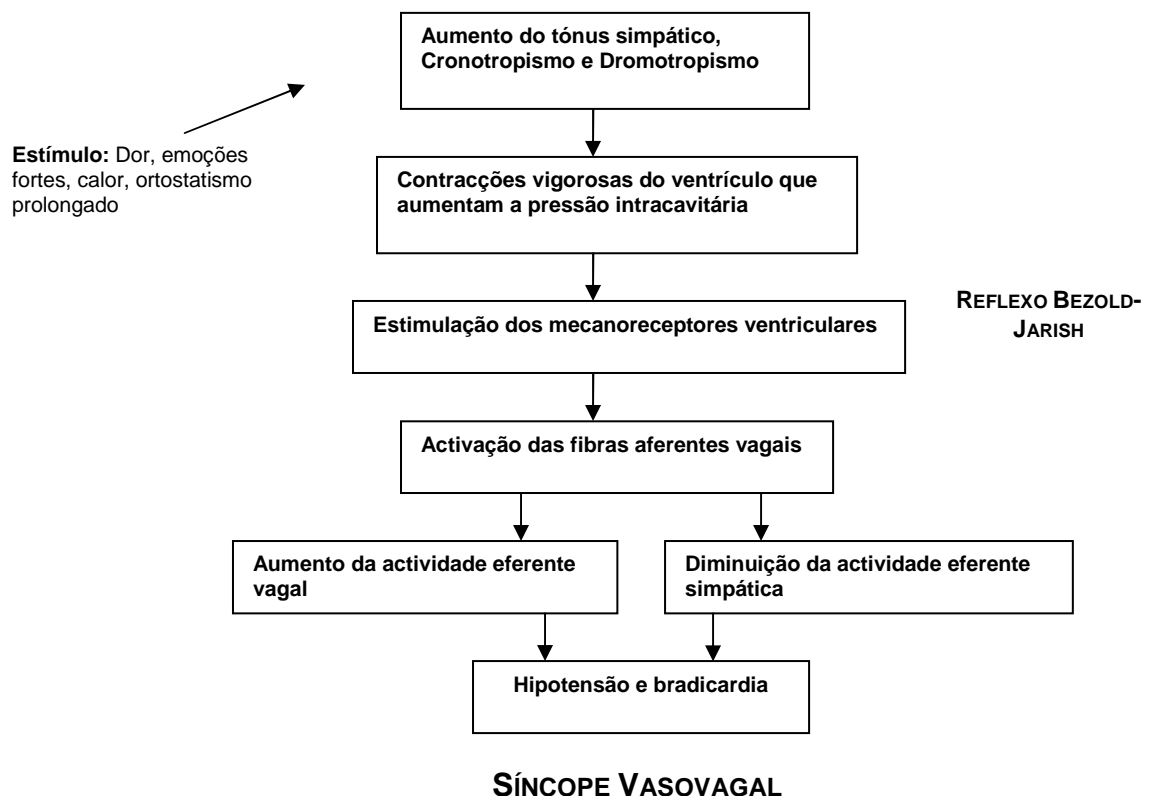


Figura 11: Esquematização da sequência de mecanismos que originam a Síncope Vasovagal. Adaptado a partir de [19]

CAPÍTULO III

3. ABORDAGEM DIAGNÓSTICA E TERAPÊUTICA DA SÍNCOPE VASOVAGAL

A abordagem diagnóstica da Síncope Vasovagal passa por várias etapas, nomeadamente a anamnese, condições em que a síncope ocorreu, a existência/ausência prédomos (duração, convulsões, traumatismo durante a síncope, estado neurológico após a perda de consciência), existência de doenças cardíacas, neurológicas ou outras, antecedentes familiares de morte súbita, nomeadamente em jovens, intervalo temporal entre os episódios sincopais, assim como eventual medicação. Na maioria dos doentes, a etiologia da síncope pode ser facilmente determinada através do exame físico e da anamnese, no entanto permanece inexplicado em 40% dos casos [27]. Na figura que se segue está o diagrama da abordagem de um paciente no caso de síncope.

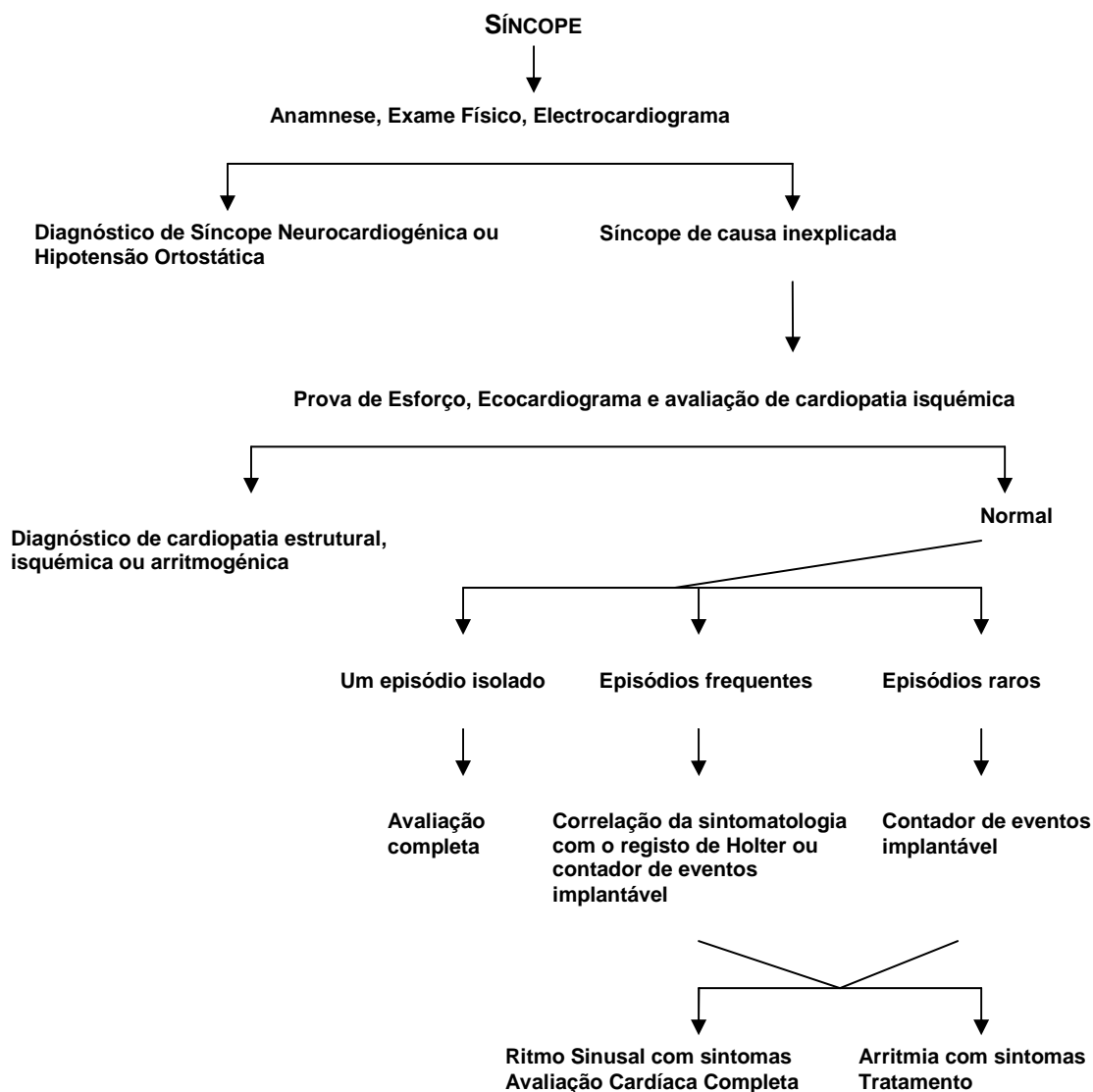


Figura 12: Avaliação diagnóstica do paciente com síncope. Adaptado a partir de [27]

Além da anamnese, devem-se realizar exames cardiológicos (Electrocardiograma Simples, Ecocardiograma, Electrocardiograma de 24 horas – Holter, Prova de Esforço e ainda se necessário implantar Contador de eventos), de forma a excluir cardiopatia a nível estrutural ou eléctrica, assim como analisar a medicação realizada pelo doente e um estudo neurológico (Electroencefalograma). Quando há múltiplos episódios sugestivos de Síncope Vasovagal e excluídas outras etiologias, a indicação é realizar o Teste de *Tilt*.

3.1 Teste de *Tilt*

O Teste de *Tilt* ou de Inclinação é o exame *gold standart* para avaliação da Síncope Vasovagal, consistindo na indução passiva e/ou farmacológica (Nitroglicerina sublingual) da

síncope através de uma mesa de inclinação. A monitorização da FC e da PA permitem avaliar a actividade simpática e parassimpática através de modificações autonómicas reflexas da frequência cardíaca e da pressão arterial.

As principais indicações para a realização do Teste de *Tilt* são: 1) História de síncope inexplicada recorrente, em doentes com coração estruturalmente normal; 2) Indivíduos que apresentam profissões de alto risco, após primeiro episódio sincopal. Este teste está contra-indicado na gravidez, doentes com doença cardíaca ou cerebrovascular conhecida.

3.1.1 Condições para realizar o exame

A explicação prévia do exame ao paciente, assim como a obtenção do consentimento por parte deste é fundamental. O paciente deve estar em jejum no mínimo 4 horas antes da realização do exame, preferencialmente nocturno; suspender previamente fármacos que interfiram com a actividade do SNA e volume sanguíneo; o exame deve ser realizado preferencialmente durante a manhã, de forma a evitar os efeitos da hipotensão pós-pandrial.

A sala onde é realizado o exame deve ter a temperatura adequada, sem incidência de luz directa, silenciosa, de forma a não existirem estímulos externos que possam activar o SNA.

É necessária a existência de uma mesa basculante, que possa ser inclinada com uma angulação pré-definida, com um suporte para os pés, de forma o doente estar confortável e dois cintos reguláveis que passem pela parte inferior do tórax e na parte média das coxas, para prevenir eventuais quedas durante o exame; a passagem da posição de supina para a ortostática deve durar no máximo 15 segundos. Na seguinte figura está esquematizada a posição da mesa durante a realização do exame.

O exame deve ser realizado na presença de um técnico de cardiopneumologia e de um médico, devendo existir equipamento de ressuscitação cardiopulmonar preparado, no caso de ocorrerem assistolias prolongadas com término em paragem cardíaca.



Figura 13: Posição do paciente durante a realização do teste de Tilt. O ângulo de inclinação pode variar entre 60° e 80°. Adaptado a partir de [21]

3.1.2 Protocolo “Italiano”

O protocolo utilizado neste estudo é baseado no “Protocolo Italiano” (Bartoletti *et al.*, 2000), elaborado por um grupo de investigadores italianos e compreende os seguintes passos:

- Fase de estabilização, em que o doente se encontra na posição de supina durante 5 minutos
- Fase de inclinação a 60° sem provocação farmacológica durante 20 minutos
- Fase de provocação farmacológica com 400µg Nitroglicerina (NTG sublingual) a 60° durante 15 minutos [28].

A NTG apresenta um efeito vasodilatador a nível periférico, provocando diminuição da pressão sanguínea. Existem diversos protocolos para realizar este exame, variando sobretudo na duração dos estadios, dose de fármaco administrado e ângulo de inclinação. De acordo com estudos realizados, se a NTG for administrada em comprimido o intervalo de tempo até ocorrer síncope é cerca de 7 ± 8 minutos, enquanto se for em *spray* é apenas de 5 ± 4 minutos [28].

3.1.3 Classificação da Resposta ao Teste de Tilt

A transferência de sangue para o abdómen e para os membros inferiores originada pelo ortostatismo durante o Teste de *Tilt* origina uma resposta fisiológica que compreende as seguintes alterações:

- Aumento da FC cerca de 10-20 bpm
- Queda da PA Sistólica até 10 mmHg e aumento da PA Diastólica 5-10 mmHg
- Diminuição do volume de ejeção maior que 35%
- Diminuição do Índice Cardíaco maior que 20%
- Aumento das Resistências Vasculares Periféricas maior que 25%
- Aumento da actividade simpática da PA
- Diminuição da actividade vagal reguladora da FC
- Aumento do balanço simpato-vagal
- Diminuição da sensibilidade do Baroreflexo [1].

Na figura seguinte estão esquematizadas as alterações nos parâmetros cardiovasculares originadas pelo ortostatismo.

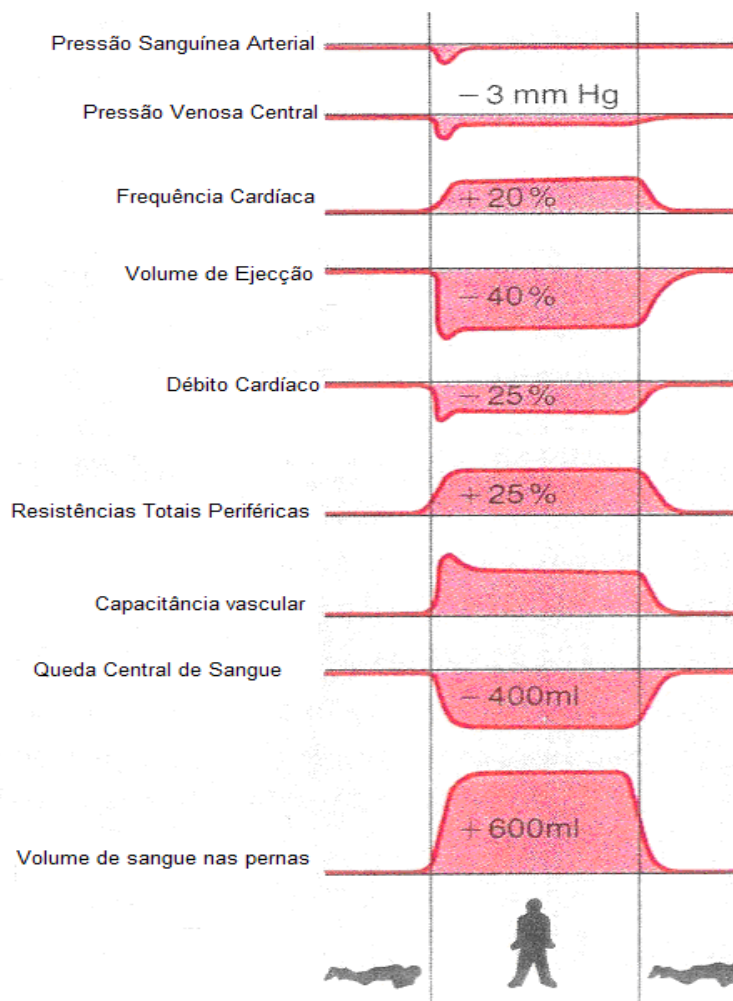


Figura 14: Variação dos diferentes parâmetros face à mudança postural. Adaptado a partir de [10]

As alterações cardiovasculares ocorrem mais lentamente no teste de *Tilt* que no ao *active standing* (acto de levantar), uma vez que os pés estão apoiados e a angulação a 60°-70°,

reduzem a contracção muscular (diminuição do retorno venoso, permitindo avaliar melhor a função autonómica cardiovascular [4].

A resposta positiva ao Teste de *Tilt* é bastante heterogénea, aumentando a possibilidade de diagnóstico de diferentes situações clínicas. Desta forma, a classificação VASIS – *Vasovagal Syncope International Study* (Quadro 3) permite identificar diferentes tipos de reacção vasovagal, através das variações reflexas da frequência cardíaca e da pressão arterial. Recentemente foi adaptada de forma a abranger também as respostas originadas pela indução farmacológica de síncope [29].

Quadro 3: Classificação VASIS, de acordo com Sutton, 1992 [29]

Tipo I: Misto	A FC decresce quando ocorre síncope, mas a frequência ventricular não é <40bpm; a queda de PA é anterior à queda da FC.
Tipo IIa: Cardioinibitório sem Assistolia	FC decresce <40bpm> 10s mas sem assistolia <3s; a queda de PA é anterior à queda da FC.
Tipo IIb: Cardioinibitório com Assistolia	FC decresce <40bpm> 10s mas sem assistolia > 3s; a queda de PA é anterior à queda da FC.
Tipo III: Vasodepressora	A queda da FC não é superior a 10% no momento da síncope
Excepção 1	Incompetência cronotrópica: durante o <i>tilt</i> a FC não aumenta mais que 10%.
Excepção 2	Aumento excessivo da FC > 130bpm durante a adaptação ao <i>tilt</i> .

Como complemento a esta classificação, surge uma classificação da fase pré-síncope, proposta por Brignole *et al.* (2000), uma vez que esta fase revela diferenças no comportamento da frequência cardíaca e da pressão arterial, que devem ser consideradas, com o objectivo de estabelecer uma correlação entre a fase pré-síncope corresponde ao intervalo de tempo entre o início do ortostatismo e a síncope, que varia significativamente de indivíduo para indivíduo, dependendo de vários factores.

O padrão de SVV Clássico apresenta adaptação normal ao ortostatismo, ou seja, uma função baroreflexa normal, ocorrendo preferencialmente em indivíduos jovens e saudáveis e que apresentam história de síncope longa. Este padrão é caracterizado por uma hipersensibilidade do sistema autonómico que tem uma resposta exagerada a vários estímulos [30].

Na resposta disautonómica, a função baroreflexa encontra-se diminuída, ou seja, não se verifica adaptação da PA ao ortostatismo e o valor máximo da FC é menor que no padrão anterior. Estes episódios sincopais ocorrem com mais frequência nos idosos nos quais existem patologias subjacentes, iniciando-se em idade avançada e poucos frequentes. Pode-se definir como uma hiposensibilidade da função autonómica, caracterizada por um compromisso da capacidade de adaptação a influências externas bruscas [25].

No quadro seguinte está descrito o comportamento da frequência cardíaca e da pressão arterial na fase anterior à ocorrência de síncope.

Quadro 4: Classificação da fase pré-síncope de acordo com Brignole *et al.* (2000) [25]

Padrão	Frequência Cardíaca	Pressão Arterial
Síncope Vasovagal Clássica	Aumento rápido, mantendo-se constante e elevada (fisiológico durante a fase pré-síncope)	Diminuição progressiva e lenta da PA diastólica; diminuição da PA sistólica ligeira
Síncope Vasovagal Disautonómica	Não se verifica aumento compensatório ou se existir é reduzido	Flutuante, sem estabilização compensatória
Intolerância Ortostática	Aumento constante (prolongamento da pré-síncope, sem ocorrer síncope)	Diminuição progressiva

A utilização destas duas classificações na clínica revelou que o padrão de SVV Clássica apresenta reacções sincopais do tipo cardioinibitório, enquanto o padrão disautonómico apresenta mais frequentemente resposta do tipo misto e vasodepressor [25].

Estudos realizados revelaram que a resposta vasodepressora foi mais frequente nos idosos, enquanto que as respostas mistas foram mais frequentes nos jovens [31].

Kurbaan e Kochiadakis [32] sugeriram que o comportamento do SNA nos testes de *Tilt* é idêntico em jovens e idosos. A suspensão da actividade simpática durante o exame é maior nos idosos que nos jovens; a activação vagal ocorre nos idosos, imediatamente antes da síncope, com menor grau, o que pode justificar a ausência de bradicardia tão severa [32]. Nas figuras que se seguem estão apresentados três tipos de resposta ao teste de *Tilt*, de acordo com a classificação de Brignole.

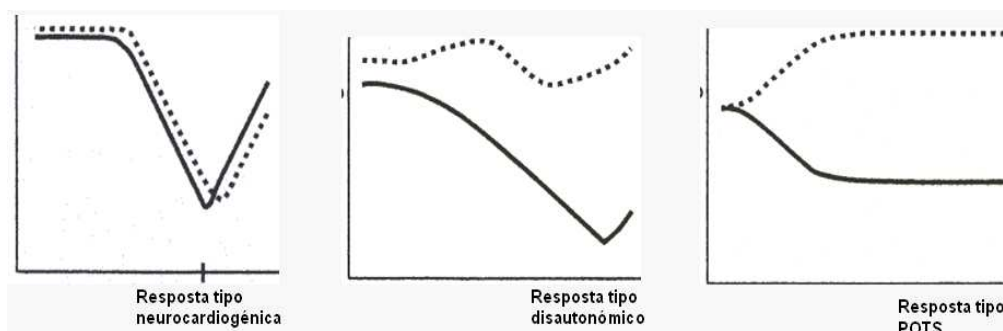


Figura 15: Resposta ao teste de Tilt. A linha pontuada corresponde à frequência cardíaca e a linha cheia à pressão arterial. POTS - Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome

Outra resposta positiva ao Teste de *Tilt* é a Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural (*POTS- Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome*) ocorre predominantemente em mulheres jovens (80% dos casos) e o seu diagnóstico, ao contrário da hipotensão e bradicardia observadas na síncope, confirma-se no teste de *Tilt* com as seguintes condições:

- Aumento da FC superior a 30 bpm após 10 minutos de inclinação relativamente à FC basal
- FC superior ou igual a 120 bpm
- PA estável, sem queda da PA Sistólica maior que 20 mmHg ou aumento da PA Diastólica superior a 10 mmHg
- Sintomatologia de intolerância ortostática [1].

3.1.4 Complicações /Interrupção do Teste

A interrupção do exame faz-se quando o protocolo é realizado na totalidade, sem sintomatologia, quando ocorre síncope ou no caso de hipotensão ortostática sintomática progressiva superior a 5 minutos [28].

As principais contra-indicações para a realização do teste de *Tilt* são obstrução severa da câmara de saída do ventrículo esquerdo, estenose mitral severa, estenose coronária proximal e estenose cerebrovascular severa [22].

3.1.5 Sensibilidade e Especificidade

A sensibilidade e a especificidade do teste de *Tilt* são cerca de 67%-83% e 75-100%, respectivamente. Porém, existem vários factores que fazem oscilar estes parâmetros epidemiológicos, entre eles a administração de fármaco e a dose administrada, o ângulo de inclinação e a duração do teste [1].

Outros estudos incluídos nas *Guidelines*, referem uma oscilação da sensibilidade entre 26%-80% e uma especificidade na ordem dos 90% [27].

Em estudos de Del Rosso *et al.* (1998) verificou-se que a incidência de SVV em doentes com síncope inexplicada no teste de *Tilt* farmacológico é idêntica em jovens e idosos. A sensibilidade foi cerca de 62% e a especificidade de 98 %.

A sensibilidade aumenta com a administração de fármacos para provocar a síncope, no entanto também aumenta o número de falsos-positivos [3]. O isoprotenerol foi o primeiro fármaco a ser utilizado no teste de *Tilt* em 1989 por Almquist e Waxman para induzir síncope, dado que estimula excessivamente as fibras C-miocárdicas, aumentando o tónus simpático e a concentração de catecolaminas, originando bradicardia e/ou hipotensão. A nitroglicerina sublingual começou a ser administrada em 1994, verificando-se uma maior tolerância a este fármaco [1, 22].

O ângulo de inclinação também influencia a sensibilidade do teste, sendo que para ângulos superiores a 80° origina grande número de falsos-positivos, enquanto que ângulos inferiores a 60° pode originar falsos-negativos, reduzindo a sensibilidade [1].

3.2 Terapêutica da Síncope Vasovagal

A terapêutica da SVV passa pela adopção de medidas gerais, como o uso de meias de compressão, consumo adicional de sal e café (se não for contra-indicado), a evicção de mudanças posturais bruscas, de desidratação e de períodos prolongados de ortostatismo.

O *Tilt Training* é uma forma de tratamento baseado no simples procedimento de ajudar os doentes a tomar a posição ortostática, de forma a diminuir progressivamente a anormal resposta do SNA ao reflexo de Bezold-Jarish [19].

Em casos em que a SVV é muito frequente e compromete a vida quotidiana do doente, recorre-se à administração de fármacos (beta bloqueantes, agentes anti-colinérgicos, entre outros) e, em último recurso à implantação de um *pacemaker* de dupla câmara, para prevenir hipotensões por bradicardia severa [3].

4. ANÁLISE DO CONTROLO AUTONÓMICO CARDÍACO

4.1 Caracterização de Sinais Biológicos

A actividade eléctrica, mecânica e química que ocorre nos fenómenos biológicos produz sinais que podem ser registados, armazenados e posteriormente, analisados, de forma a explicar mecanismos biológicos de determinado órgão ou sistema de órgãos. A natureza dos sinais biológicos é variável: bioeléctrica, como o Electrocardiograma, Electroencefalograma e Electrooculograma; magnética, no caso do Magnetoencefalograma; mecânica, como a pressão arterial e a força de contracção muscular, entre outros.

Os sinais biológicos podem ser classificados como *contínuos* ou *discretos*. Os primeiros são contínuos em tempo e em espaço e apresentados sob a forma de funções contínuas, enquanto os sinais discretos são pontos discretos no tempo espaço, apresentados em sequências numéricas. Os sinais produzidos pelos sistemas biológicos são na maioria das vezes sinais contínuos. Também podem ser classificados como *determinísticos* ou *aleatórios*. Os sinais determinísticos são descritos por funções e regras matemáticas; obedecendo a um determinado padrão ou regra; como nos caso dos sinais *periódicos* e *transitórios*. Os sinais periódicos normalmente apresentam-se como uma soma de componentes sinusoidais podendo ser expressos como:

$$x(n) = x(n+aT) \quad (1)$$

sendo que $x(n)$ é o sinal, a é um número inteiro e T é o período (em segundos).

Os sinais *aleatórios* ou *estocásticos* não podem ser representados por utilizadas funções matemáticas para descrever o comportamento dos sinais aleatórios, apresentando-se normalmente sob a forma de distribuições de probabilidade e expressos com propriedades estatísticas.

Os sinais aleatórios não estacionários apresentam propriedades estatísticas ou espectros de frequência que variam com o tempo e a identificação de segmentos estacionários destes é importante no processamento do sinal e análise de padrão [33].

O sinal electrocardiográfico apresenta uma amplitude entre 10 μ V (fetal), 5 mV (adulto) e bandas d frequência de 0,05-100Hz; a pressão arterial apresenta bandas de frequência na ordem de 0-200Hz e a frequência cardíaca na ordem dos 45-200 batimentos/min [34].

4.2 Aquisição e Processamento de Sinais Biológicos

Os biosinais apresentam frequentemente reduzida amplitude, contêm ruído e podem estar camuflados por outros fenómenos biológicos. Assim, para extrair informação destes sinais é importante ter um bom conhecimento do fenómeno biológico em questão, assim como a instrumentação utilizada.

O Electrocardiograma (ECG) normal é o exemplo de que um sinal biológico periódico, uma vez que existe um padrão de ondas que se repete periodicamente – *P-QRS-T*. No entanto, este padrão modifica-se ao longo do tempo, devido à interacção de vários factores endógenos e exógenos [33].

A instrumentação necessária para aquisição de sinais compreende a utilização de *sensores, amplificadores e filtros analógicos*.

Os sensores convertem uma medida física num *output*/valor de saída eléctrico, fazendo a interface entre sistemas biológicos e o registo eléctrico. Dependendo da natureza do sinal (química, eléctrica, magnética, etc.), assim será o tipo de sensor.

No caso do electrocardiograma, os potenciais eléctricos do coração são detectados através de eléctrodos com AgCl (cloreto de prata) que converte o sinal original, através de um movimento de iões, num sinal eléctrico.

O registo de um biopotencial é feito com eléctrodos, que fazem a interface entre o equipamento e o paciente, ou transdutores, que consistem em dispositivos que servem para converter sinais não eléctricos (força, pressão, temperatura) num sinal eléctrico análogo.

A superfície dos eléctrodos tem um diâmetro que varia entre 0,3-5 cm e 1 cm de espessura e apresenta um metal de contacto de prata onde se coloca um gel electrolítico com cloreto de prata (AgCl) para reduzir a impedância entre o eléctrodo e a pele. Os iões de cloreto movem-se na placa de Ag e na superfície de AgCl, convertendo o fluxo iónico numa forma de conexão [34, 35]. A figura seguinte representa o exemplo da composição de um eléctrodo.

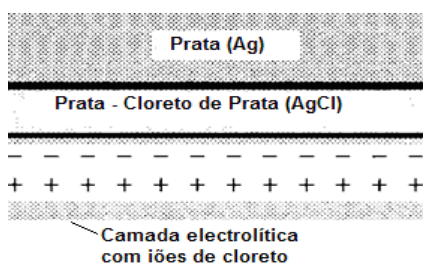


Figura 16: Composição de um eléctrodo para aquisição de potenciais eléctricos. Adaptado a partir de [34]

A pele humana apresenta normalmente impedâncias na ordem dos 0,5 k Ω para peles hidratadas e mais de 20 k Ω para peles secas, porém peles doentes podem apresentar impedâncias de 500 k Ω [35].

Depois de adquirido, o sinal passa pelo processo de amplificação e filtragem. Os amplificadores operacionais são circuitos electrónicos que são usados em primeira linha para amplificar os sinais, sendo aplicado em seguida um filtro analógico para remover o ruído ou para compensar as distorções causadas pelo sensor [33]. Os sinais contínuos podem ser limitados a uma determinada banda de frequências antes do sinal ser digitalizado por um conversor analógico digital (*A/D Conversion*).

Um *Conversor Analógico-Digital* (ADC) é um voltímetro computadorizado e controlado que mede um valor de entrada (*input*) do sinal analógico e dá uma representação numérica desse mesmo sinal, ou seja, um valor de saída (*output*).

Assim, um ADC converte um sinal contínuo num sinal discreto, sendo que este último consiste numa sequência de números que pode ser facilmente armazenada e digitalizada.

Um ADC é caracterizado por um número de *bits* que são usados para gerar as sequências numéricas dos sinais digitais, sendo a resolução e o número de bits são directamente proporcionais.

Para o mesmo sinal pode-se concluir que quanto maior é o número de bits:

- Maior é a capacidade de armazenar mais informação
- Maior é a resolução
- Menor é a espessura dos níveis da janela de visualização
- Menor é o erro de quantização

Os principais processos envolvidos na conversão analógico-digital são a *Amostragem* e a *Quantização*.

Se $x(t)$ é um sinal analógico, então a amostragem consiste no registo do valor de amplitude $x(t)$ todos os T segundos. A amplitude do valor é apresentada como $x(kT)$, em que k representa a posição ou o número da amostra na sequência de dados.

São usadas normalmente sequências de dados finitas e amplitude da sequência de dados é $k = 0, 1, \dots, N-1$, em que N é o número total de amostras.

No processo de Amostragem e Quantização, está subjacente o *Erro de Truncatura*, uma vez que só apenas alguns valores do sinal são recolhidos e não têm informação completa. Assim, a digitalização não produz uma cópia exacta do sinal original, uma vez que o sinal é obtido pela amostragem repetida de determinada amplitude e intervalos de tempo fixos, sendo o sinal analógico representado numa sequência numérica.

De acordo com o *Teorema da Amostragem*, inicialmente desenvolvido por Shannon, a quantidade de amostras recolhidas do sinal por unidade de tempo é designada por taxa ou frequência de amostragem (f_s – *frequency sampling*) e deve ser o dobro da frequência máxima do sinal amostrado ($f_s \geq 2f_{\text{máx}}$), para que esta possa ser reproduzido sem erro de *aliasing*.

A metade da frequência de amostragem é definida como frequência de *Nyquist* e corresponde ao limite máximo da frequência do sinal que pode ser reproduzido.

A frequência de *Nyquist* também pode ser definida como sendo o inverso do dobro do período (T) de amostragem.

$$\text{Frequência de Nyquist} = 1/(2T) \quad (2)$$

Quando existem frequências superiores à frequência de *Nyquist*, verifica-se o fenómeno de *aliasing* que corresponde a uma sobreposição de espectros, sendo impossível reconstruir o sinal integralmente [36].

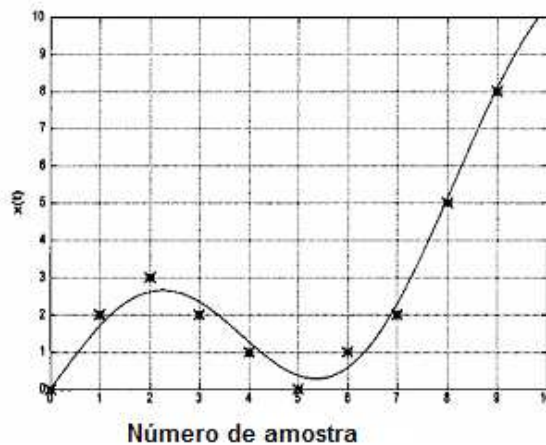


Figura 17: Amostragem de alguns pontos de um sinal [Adaptado a partir de SEMMLOW *et al.* 2004] [36]

Os principais componentes de um sistema de processamento de sinal estão apresentados no seguinte diagrama.

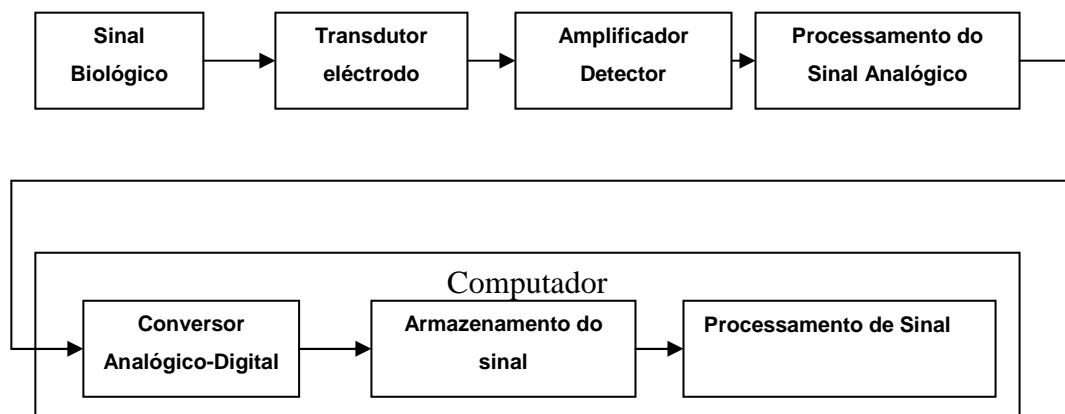


Figura 18: Componentes de um sistema de aquisição e processamento de sinal. Adaptado a partir de [36]

O sinal é captado por um eléctrodo ou por um transdutor, seguidamente é amplificado, convertido num sinal analógico para ser posteriormente armazenado.

4.3 Análise de Sinais Biológicos no Domínio do Tempo

A disfunção do Sistema Nervoso Autónomo é uma manifestação clínica de muitas doenças neurológicas e sistémicas. A avaliação quantitativa da função simpato-vagal é essencial para confirmar o diagnóstico de disfunção autonómica e permitir tratamento adequado e seguimento contínuo. Os testes para análise da função autonómica cardiovascular e vasomotora são as mais importantes, com avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca em repouso e em diversas condições fisiológicas e patológicas.

A acção dos reflexos eferentes simpáticos e parassimpáticos na actividade cardíaca, produzem modificações constantes no ritmo cardíaco [4].

A avaliação da modulação autonómica da FC pode ser realizada por métodos estatísticos, usando índices extraídos das variações temporais dos ciclos (ms) ou dos percentuais de flutuação observada em ciclos subjacentes (%).

A estimulação parassimpática resulta numa resposta rápida e curta, fazendo-se notar nos dois primeiros batimentos subsequentes, usando-se índices baseados na comparação entre dois ciclos adjacentes – *pNN50* e *RMSSD*.

O parâmetro *pNN50* consiste na percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença com duração superior a 50 ms; o parâmetro *rMSSD* corresponde à raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes.

A estimulação simpática demora mais tempo a manifestar-se que a vagal, e após, um período latente de 5 segundos, a FC vai aumentando gradualmente até atingir estabilidade 20-30 segundos depois. Neste caso, a avaliação é baseada na medida de intervalos RR individualmente: o parâmetro *SDNN* corresponde ao desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais (ms) e o Índice *SDNN* consiste na média dos desvios-padrão dos intervalos RR, reflectindo a variabilidade global, reflectindo o balanço simpato-vagal [37, 38].

A análise no domínio do tempo exige traçados electrocardiográficos de boa qualidade, de forma a identificar correctamente os intervalos RR. No registo de Holter existem sistemas de filtragem que excluem os intervalos RR com duração superior ou inferior a 20-30% em relação aos intervalos vizinhos, diminuindo assim a possibilidade de inclusão de artefactos ou intervalos mal classificados (Prematuridade).

4.4 Análise do Sinal no Domínio da Frequência

Os sinais biológicos apresentam informação importante acerca da fisiologia dos órgãos e podem ser interpretados através da sua forma e propriedades temporais e espectrais, correspondendo a situações normais ou patológicas.

O processamento do sinal digital usa algoritmos matemáticos sofisticados para extrair informação relevante oculta nos sinais biológicos recolhidos através de sensores [36].

4.4.1. Transformada Rápida de Fourier

Qualquer sinal periódico pode ser decomposto numa soma infinita de senos e co-senos, cujas frequências são a Frequência Fundamental ($f=1/T$) e as suas harmónicas, sendo T o Período. A representação de sinais biológicos normalmente faz-se no domínio do tempo ou no domínio da frequência, utilizando-se neste último caso a Transformada Rápida de Fourier (*Fast Fourier Transform* - FFT) [39].

A FFT decompõe os sinais em séries de funções de diferentes frequências e amplitudes, originando um espectro de frequências, isto é, converte um sinal com base temporal num sinal com uma base de frequência, permitindo saber quais as frequências que modelam um sinal, sendo útil em sinais estacionários e sinusoidais. Também é possível converter um sinal no domínio da frequência para o domínio do tempo através da Transformada de Fourier Inversa, sendo necessária a totalidade da informação para converter o sinal de um domínio para outro. A FFT Directa e Inversa constituem o Par de Fourier, abaixo apresentados pelas suas fórmulas matemáticas [36].

Transformada directa de Fourier

$$Y(f) = \int_{-\infty}^{+\infty} y(t)e^{-i2\pi ft} dt \quad (3)$$

Transformada inversa de Fourier

$$y(t) = \int_{-\infty}^{+\infty} Y(f)e^{i2\pi ft} df \quad (4)$$

Esta transformada apresenta as seguintes propriedades:

- Linearidade: Se $x(t) \leftrightarrow X(f)$ e $y(t) \leftrightarrow Y(f)$, então $x(t) + y(t) \leftrightarrow X(f) + Y(f)$.
- Simetria: Se $y(t) \leftrightarrow Y(f)$, então $Y(t) \leftrightarrow y(-f)$.

- Alteração de escala no tempo e frequência: Se $y(t) \leftrightarrow Y(f)$, então $y(kt) \leftrightarrow Y(f/k)/|k|$. Existe uma relação inversa entre a escala no espaço do tempo e a escala no espaço das frequências.
- Deslocamento no tempo e na frequência: Se $y(t) \leftrightarrow Y(f)$, então $y(t-t_0) \leftrightarrow Y(f)e^{-i2\pi ft_0}$ - O deslocamento de uma função no tempo não altera a magnitude do seu espectro.
- $y(t)e^{-i2\pi ft_0} \leftrightarrow Y(f-f_0)$ - O deslocamento de uma função no espaço das frequências altera a fase do seu par no domínio temporal de forma sistemática [49].

Na seguinte figura estão apresentadas funções no domínio do tempo e a sua respectiva representação no domínio da frequência.

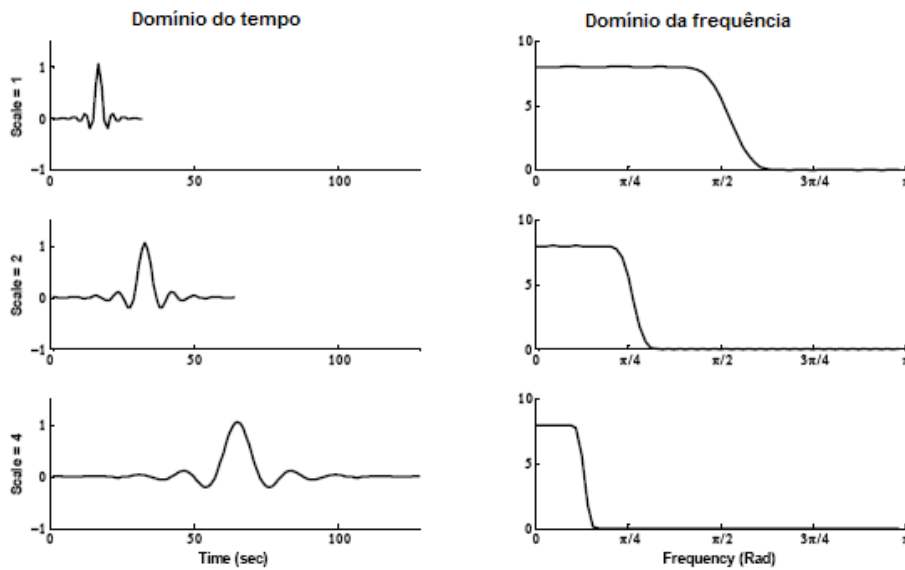


Figura 19: Análise gráfica em tempo e em frequência das funções Meyer para escalas 1, 2 e 4. Adaptado a partir de [18]

A principal desvantagem da FFT deve-se ao facto de ser apenas útil em sinais estacionários, não permitindo localizar temporalmente as frequências. Na clínica médica admite-se ser necessário pelo menos um registo de 5 minutos de registo para ter uma noção uniformizada do sinal biológico, resultando numa boa análise e interpretação [4, 50].

4.4.2. Transformada de Gabor

A Transformada de Gabor consiste numa adaptação da *FFT*, através da aplicação de janelas temporais bem localizadas num determinado intervalo, ou seja, o produto entra a transformada de Fourier e uma janela de largura fixa. Desta forma, é possível extrair informação em frequência localizada no domínio temporal definido por esta janela fixa. Estas janelas moduladas funcionam como filtros passa-banda com definição de fase, sendo portanto uma

filtragem localizada. Porém apresenta limitações tais como reduzida precisão em frequência e em tempo e torna-se pouco flexível em sinais que variem muito, dado que a janela é a mesma para todos os segmentos do sinal [40].

Posteriormente, na análise de tempo-frequência surgiu a *Short-Time Fourier Transform* (STFT), permitindo dividir o sinal em segmentos aos quais se aplica a transformada de Fourier ao longo do tempo. No entanto torna-se difícil definir a dimensão ideal para a janela, assim como o compromisso resolução tempo/frequência, ou seja, quanto maior o comprimento da janela, melhor a resolução em frequência e pior a resolução temporal. A seguinte expressão reflecte a

Short-Time Fourier Transform

$$X(\omega, a) = \int_{-\infty}^{+\infty} x(t)g(t-a)e^{-j\omega t} dt \quad (5)$$

$g(t)$ define uma janela, que pode ser uma simples janela rectangular ou uma janela mais complexa.

Vários tipos de janelas são aplicados para sinais lisos no início e no fim; quando Gabor introduziu a STFT para a análise tempo-frequência sugeriu a utilização da janela de análise gaussiana. No entanto, este processo de *windowing*, que consiste na aplicação de uma janela ao sinal, provoca sempre perda de energia, uma vez que há truncagem [11].

4.4.3. Transformada de Wavelet

A Transformada de *Wavelet* implica a definição de uma função *mãe* a partir da qual se obtêm versões multiplicadas por um factor de escala, a , deslocadas no tempo por um factor b (translação), definida pela seguinte expressão matemática.

$$(TW_{\psi} s)(a, b) = \int_{-\infty}^{\infty} s(t) \overline{\psi_{a,b}(t)} dt \quad (6)$$

O factor escala, a , determina a dilatação ou compressão da função. Um factor escala grande origina as mesmas funções comprimidas no tempo, enquanto que se for reduzido gera as funções dilatadas no tempo.

A noção de escala é uma característica da TW devido à reprodutibilidade no domínio do tempo e da frequência. Se o factor escala é alargado, verifica-se compressão, ou seja, a janela no domínio da frequência é comprimida em cerca de $1/a$. Quanto maior é a escala menor é a resolução, sendo inversamente proporcionais.

A decomposição do sinal com a Transformada Discreta de *Wavelet* (*Discrete Wavelet Transform* - DWT) é baseada na divisão no domínio da frequência usando um banco de filtros digitais, passa-alto e passa-baixo, organizados numa estrutura em árvore. O sinal a determinada escala é decomposto num detalhe (componente passa-alto) e numa aproximação (componente passa-baixo). A resposta do filtro passa-alto é uma imagem em espelho da magnitude do passa-baixo, correspondendo a metade da frequência.

A sub-amostragem (*downsampling*) é o processo no qual o valor de saída (*output*) do filtro é decomposto sucessivamente, em intervalos temporais fixos, estando apresentada na figura 20. O detalhe do sinal é armazenado, enquanto a aproximação é novamente decomposta a uma escala j através da aplicação de um filtro na aproximação do sinal, que é neste caso o valor de entrada (*input*) para a próxima escala [11].

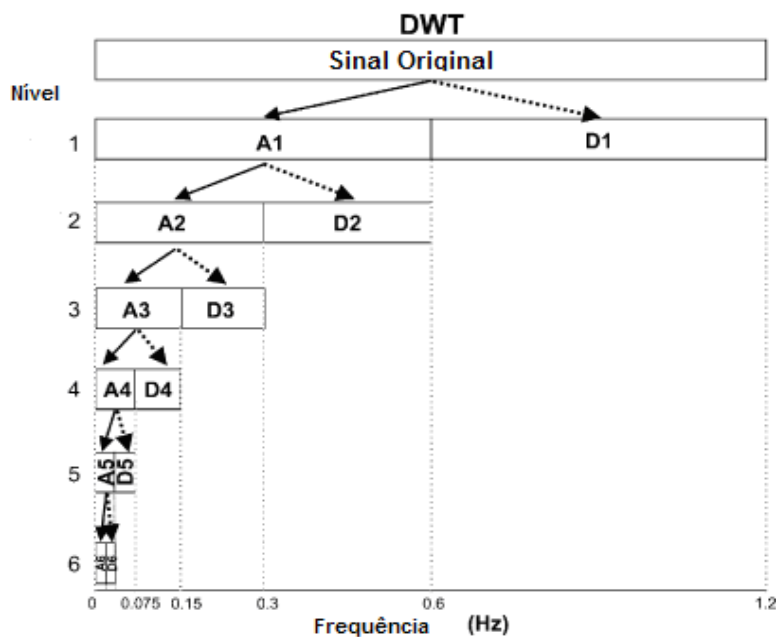


Figura 20: Esquemática do processamento de sinais através da aplicação da TW. A – Aproximações; D – Detalhes. Adaptado a partir de [41]

Os coeficientes originados pela transformação são os valores de saída (*outputs*) dos filtros. A uma escala j , estes são dados pelos seus produtos, sendo que versões escaladas e dilatadas (translação temporal) das funções base. As funções base oscilam em ondas de curta duração. As funções “escaladas” e dilatadas são usadas para construir os blocos no modelo do sinal [11].

O sinal original corresponde à soma de aproximações e detalhes, sendo que as primeiras correspondem às altas-frequências e os segundos às baixas frequências. Os intervalos de tempo menores aos quais é aplicada a TW reflectem as altas frequências (HF), enquanto que os intervalos de tempo maiores reflectem as baixas frequências (LF), como se pode verificar no esquema que se segue.

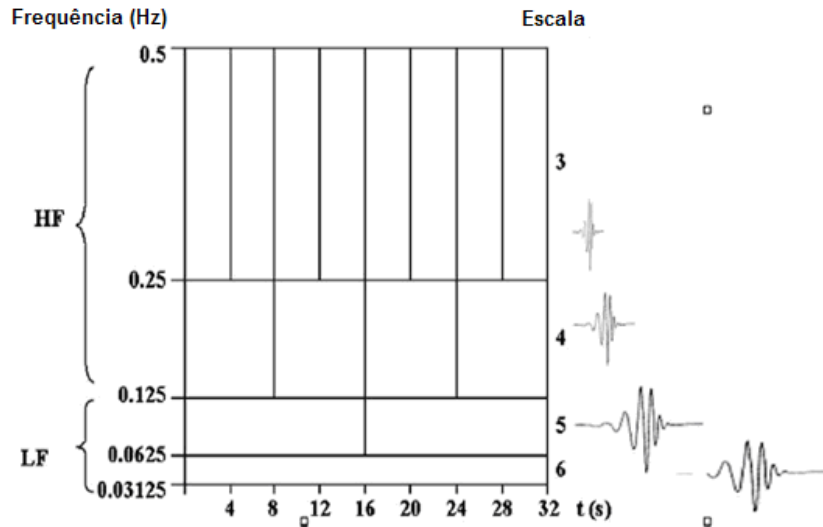


Figura 21: Representação da TW usando escalas de processamento logarítmico (a escala 1 e 2 não são visíveis); as escalas 3 e 4 correspondem às HF e as escalas 5 e 6 correspondem às LF; à direita estão apresentadas as wavelets de cada nível. Adaptado a partir de [42]

As funções base da FFT são sinusóides e simétricas, enquanto as funções de *wavelets* são irregulares, podem ser assimétricas e bem localizadas. As *wavelets* podem ser caracterizadas pelas seguintes premissas:

- Possuem energia finita, ou seja, é uma função bem localizada no eixo do tempo.
- Possuem média nula
- Apresentam um comportamento passa-banda no domínio da frequência, o que implica que a *wavelet* também seja bem localizada no domínio da frequência [43].

A família de *wavelets* parametrizada por um factor b , funciona como uma janela deslizante, com comprimento de banda constante, permitindo identificar fenómenos pontuais e transitórios. Uma importante propriedade da TW é a invariância relativamente a translações e mudanças de escala do sinal, bastante útil em sinais não estacionários, ultrapassando assim a limitação das transformadas referidas anteriormente [43].

As *wavelets* ortogonais possuem um espectro dividido em blocos discretos de potência, sem transições suaves entre as diferentes representações de tempo-escala, com uma representação mais compacta do sinal; as *wavelets* não ortogonais são usadas em análises com variações contínuas e suaves da amplitude da *wavelet* presente nas altas escalas [43]. As *wavelets* com janela curta originam uma compressão eficiente dos dados, e um maior número de coeficientes [33].

Na figura seguinte está apresentada a família de *wavelet* Daubechies, em várias ordens.

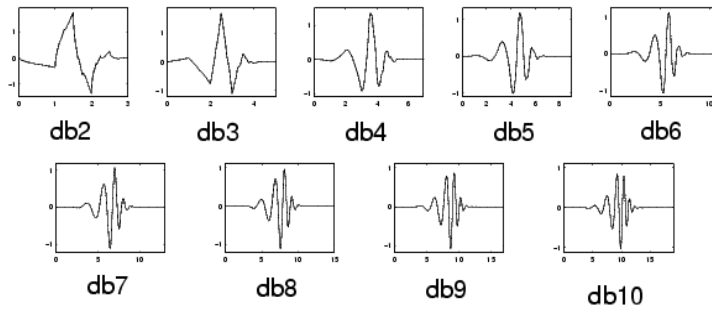


Figura 22: Família de wavelets Daubechies em várias ordens. Adaptado a partir de Matlab 7.4.0

A análise espectral da Variabilidade da Frequência Cardíaca permite obter bandas de frequências bem definidas correspondentes a mecanismos endógenos relativos ao SNA [4] (figura 23):

- *Very Low Frequencies (VLF)*: 0,001-0,04 Hz, correspondente a mecanismos de termorregulação e ao mecanismo renina-angiotensina.
- *Low Frequencies (LF)*: 0,04-0,15 Hz, correspondente à actividade simpática, modulada pela parassimpática.
- *High Frequencies (HF)*: 0,15-0,40 Hz, correspondente à actividade vagal [4].

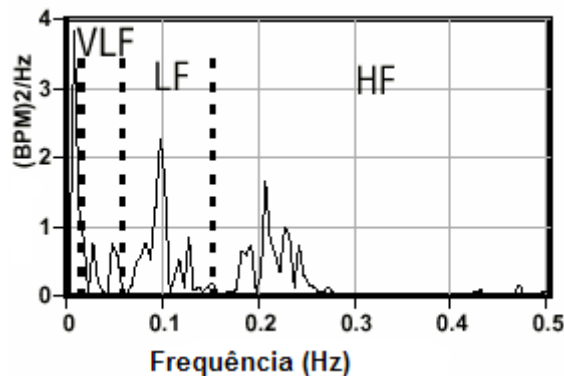


Figura 23: Densidade Espectral de Energia (*Power Spectral Energy*) da frequência cardíaca, $(\text{bpm})^2/\text{Hz}$, demonstrando as três bandas de frequências anteriormente referidas. Adaptado a partir de [36].

O Balanço Simpato-Vagal (LF/HF) resulta no quociente da densidade espectral das LF e HF, do biosinal analisado. O valor normal deste parâmetro para o intervalo RR na posição de supina é inferior a 2, no entanto, na adaptação à inclinação este valor aumenta cerca do dobro [1]. No quadro que se segue estão apresentados valores considerados normais dos parâmetros relativos ao intervalo RR, após 5 minutos na posição de supina.

Quadro 5: Valores normais resultantes da análise espectral do intervalo RR [1]

Parâmetro	Valor Normal
LF_RRI (ms^2)	1170±416
HF_RRI (ms^2)	975±203
LF/HF_RRI	1,5-2

As principais diferenças entre a Transformada de Fourier e a Transformada de *Wavelet* estão apresentadas no quadro que se segue, evidenciando a utilidade da TW na análise de sinais não estacionários e transitórios como são os sinais biológicos, tentando encontrar ou otimizar uma representação apropriada, de acordo com as características do sinal, assim como o objectivo do seu processamento.

Quadro 6: Diferenças entre a Transformada de Fourier e a Transformada de *Wavelet*

	Fourier	Wavelet
Frequência	Convolução global; incerta	Convolução regional; incerta
Representação	Energia-frequência	Energia-tempo-frequência
Não-Estacionariedade	Não	Sim
Não -Lineariedade	Não	Não

A convolução pode ser definida como uma máquina que procede ao deslocamento da resposta impulsional sobre o sinal de entrada (*input*) e efectua a soma ponderada a cada passo da deslocação, que corresponde ao resultado da convolução nesse ponto. Na TF, a convolução é global, não permitindo assim uma diferenciação temporal das bandas de frequência, enquanto que na TW a convolução é regional. Em ambos os casos, é necessário existir lineariedade dos sistemas, em que é possível avaliar os componentes do sinal individualmente e obter o resultado final através da soma desses componentes [36,39].

A principal limitação da análise em tempo-frequência deve-se ao facto de determinados sinais, sobretudo os biológicos, apresentarem fenómenos em ambos os domínios, havendo informação sobreposta. No caso da TW, aplicam-se janelas largas para altas frequências e janelas curtas para baixas frequências, de forma a obter máxima resolução possível. É necessário estabelecer uma relação de compromisso de tempo/frequência de forma a obter a melhor resolução em ambos os domínios, dependendo das características do sinal e do que se procura evidenciar [51].

4.5. Aplicabilidade da Transformada de *Wavelet* no Estudo do Controlo Autónomo

O uso da Transformada de *Wavelet* tem tido várias aplicações, nomeadamente ao nível do controlo autónomo cardiovascular, usando a Variabilidade da Frequência Cardíaca e a Variabilidade da Pressão Arterial permitindo identificar fenómenos transitórios, que frequentemente ocorrem em fenómenos fisiopatológicos, tentando-se estabelecer um padrão quer para a normalidade quer para a patologia. Abaixo estão descritos vários exemplos de estudos em que é utilizada esta transformada.

- [SILVA-CARVALHO, L. *et al.*, 2006]: Estudos realizados em indivíduos saudáveis sujeitos ao teste de *Tilt* utilizando a TW (*Daubechies 12*), revelam um aumento da actividade simpática do intervalo RR durante o período de inclinação [44].
- [BRYCHTA, 2006]: na comparação entre indivíduos nos quais ocorreu SVV do tipo cardioinibitório com/sem assístole aplicou-se a TW (família *Haar*), verificando-se que no momento de síncope a actividade simpática do intervalo RR do grupo com assistolia é quase inexistente em relação ao grupo sem assistolia [18].
- [DUCLA-SOARES, J.L. *et al.*, 2007]: estudo da variabilidade da FC e da PA em indivíduos saudáveis, durante a realização da manobra de Valsalva e respiração profunda de acordo com o protocolo de Ewing, utilizando a transformada de *Wavelet* (*Daubechies 12*) demonstrou que durante a manobra os componentes de LF do intervalo RR e da PAS aumenta; as LF do intervalo RR aumentam após a manobra. Durante o teste de Respiração Profunda (*Deep Breathing*), verifica-se um aumento de HF significativo. Na resposta ao teste de *Tilt*, verifica-se um aumento de LF do intervalo RR e da PAS e diminuição de HF do intervalo RR [45].
- [KAWAGUCHI, T. *et al.*, 2004]: o estudo da função autonómica cardiovascular em cobaias conscientes durante a exposição à hipóxia usando a TW, revelou um aumento inicial (após a primeira hora) do componente vagal (HF) da FC e do componente simpático (LF) da PA. A resposta à hipóxia crónica revelou diminuição destes parâmetros relativamente ao grupo controlo (cobaias não expostas à hipóxia) [46].
- [TAN, B.H. *et al.*, 2003]: o estudo do balanço simpato-vagal antes da ocorrência de espasmo coronário em indivíduos com angina, utilizando a TW, revelou no período anterior ao supradesnivelamento do segmento ST, um aumento do componente vagal (HF), redução significativa do componente simpático (LF), embora imediatamente antes se verifique um aumento da actividade simpática [47].
- [BELOVA *et al.*, 2006]: a avaliação da VFC em indivíduos jovens com e sem história de Hipertensão Arterial (HTA), sujeitos a *stress* ortostático, utilizando a TW (família *Vaidyanathan*), revelou no período de decúbito uma diminuição do componente vagal (HF) em indivíduos com história de HTA, ao contrário do componente simpático (LF) que eram maiores. Na transição do período de supina para o ortostatismo verificou-se uma diminuição marcada dos componentes de HF em ambos grupos, com maior evidência nos indivíduos com história de HTA; relativamente aos componentes de LF verificou-se um incremento maior nos indivíduos com história de HTA [48].
- [KHALIL, M. *et al.*, 2004]: O estudo do balanço simpato-vagal em crianças com Síncope Neurocardiogénica assintomáticas, obtido através do registo de Holter utilizando a transformada de *Wavelet* (Db4) revelou que durante a manhã apresentavam

maior actividade simpática e menor actividade vagal que indivíduos normais (grupo controlo) [20].

- [POSTOLACHE, G *et. al.*, 2003]: a análise da VFC após administração de etanol no núcleo do tracto solitário em cobaias, demonstrou através da análise por wavelet que ocorreu uma diminuição das bandas de LF e HF, assim como do balanço simpato-vagal (LF/HF) relativamente à condição basal [50].

A transformada de *wavelet* na análise do controlo autonómico cardiovascular revela grande utilidade e aplicabilidade no estudo de várias situações fisiopatológicas, permitindo diagnosticar disfunções autonómicas, permitindo assim administrar a terapêutica mais eficaz

PARTE II – CONTRIBUIÇÃO PESSOAL

CONSIDERAÇÕES GERAIS

1. OBJECTIVOS E CONCEPTUALIZAÇÃO DO ESTUDO

A avaliação do controlo autonómico apresenta importante significado no estudo da Síncope Vasovagal, permitindo melhor conhecimento desta disfunção autonómica e os seus diferentes padrões, assim como administrar a terapêutica mais adequada a cada doente. O uso de métodos de processamento de sinais cada vez mais sofisticados, permite extrair informação mais detalhada da actividade simpática e parassimpática cardiovascular, de forma inócua e não invasiva, em diversas condições fisiológicas e patológicas.

O principal objectivo deste estudo consiste em avaliar e comparar o controlo autonómico cardiovascular (através dos componentes de *Low Frequencies* e *High Frequencies* resultantes da avaliação da variabilidade da FC e PA), utilizando a Transformada de *Wavelets* (família *Daubechies* 12), em indivíduos sujeitos ao teste de *Tilt* passivo e/ou farmacológico, avaliando os diferentes tipos de resposta, assim como as variações ocorridas ao longo dos diferentes momentos do teste.

As hipóteses de investigação são as seguintes:

H_1 : Existem diferenças entre as variáveis nos diferentes momentos nos 3 tipos de resposta.

H_2 : Existem diferenças significativas entre as variáveis nos 3 tipos de resposta (Negativa, Vasodepressora e Cardioinibitória).

2. CARACTERIZAÇÃO DA AMOSTRA E DO ESTUDO

A amostra deste estudo é constituída por indivíduos com história de síncope sujeitos ao teste de *Tilt*, cujo critérios de selecção foram os seguintes:

- *Critérios de inclusão*: Indivíduos com uma das seguintes respostas ao teste de *Tilt*: Negativa, Vasodepressora e Cardioinibitória.
- *Critérios de exclusão*: Presença de Cardiopatia Isquémica, HTA, Epilepsia, Fibrilhação Auricular e outras arritmias cardíacas, Diabetes *Mellitus*, Doenças Neurológicas, que provoquem alterações na actividade do SNA.

A amostra é composta por 31 indivíduos, 21 mulheres e 10 homens, com idades compreendidas entre os 15 e os 93 anos. No gráfico está apresentada a distribuição da amostra quanto ao género.

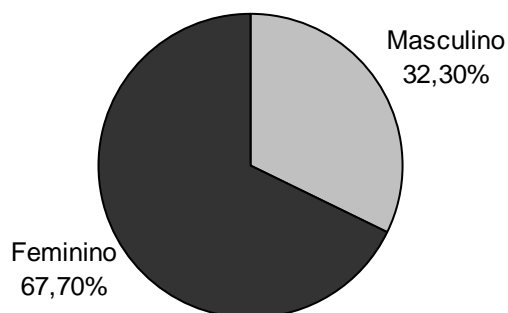


Gráfico 1: Distribuição percentual dos indivíduos participantes no estudo quanto ao género (n=31).

A média e desvio-padrão da idade para o grupo feminino e masculino são, respectivamente, $46,10 \pm 21,82$ e $43,90 \pm 24,31$, abaixo representados graficamente.

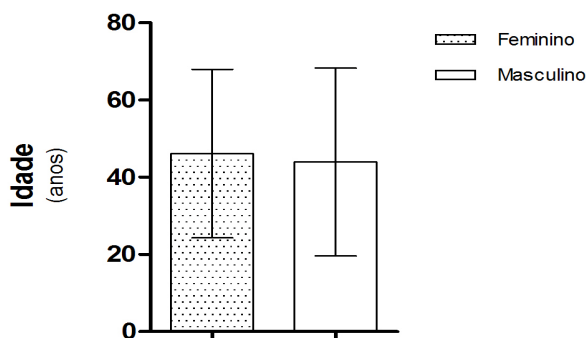


Gráfico 2: Caracterização amostral quanto à idade e ao género. [Média ± Desvio-padrão]

A nível clínico, a amostra pode ser caracterizada quanto à administração de fármaco ou não durante o teste de *Tilt* (Farmacológico ou Passivo) e ao tipo de resposta, como se pode verificar no quadro seguinte.

Quadro 7: Distribuição percentual e contagem (n) do número de doentes participantes no estudo por tipo de teste e tipo de resposta ao teste de *Tilt*.

		Tipo de Teste de <i>Tilt</i>		
		Passivo	Farmacológico	Total
Resposta ao Teste de <i>Tilt</i>	Negativo	4	14	18
	Vasodepressora	2	8	10
	Cardioinibitória	0	3	3
	Total	6	25	31

3. METODOLOGIA E INSTRUMENTAÇÃO

3.1 Estudo

O tipo de estudo é descritivo - correlacional (Nível II) e o *coorte* é retrospectivo, tratando-se de um estudo observacional e transversal. O tipo de amostra é não probabilística e a técnica de amostragem é por conveniência.

A duração do estudo é de dois anos. A 1ª fase referente ao ano lectivo de 2006/2007, para a pesquisa bibliográfica, recolha da amostra e caracterização geral do problema a investigar. A 2ª fase corresponde ao ano de 2007/2008, em que se procedeu à investigação propriamente dita e à análise estatística dos dados recolhidos, tirando relações do cruzamento das variáveis, propostas inicialmente como hipóteses.

O período de estudo teve início em Outubro de 2006 e terminou em Dezembro de 2007, período durante o qual se realizaram testes de *Tilt*, com posterior recolha de dados no Núcleo de Estudos da Patologia do Sistema Nervoso Autónomo, Hospital Santa Maria em Lisboa. O processamento de sinais (aplicação da transformada de *Wavelet*) decorreu no mês de Fevereiro de 2008 e foi realizado no Instituto de Fisiologia, em Lisboa.

A equipa de investigação é composta pela investigadora principal, Sara Clemente, pelo orientador Professor Doutor José Luís Ducla-Soares (acompanhamento do processo de investigação e recolha de dados) e pelo co-orientador Professor Eduardo Ducla-Soares (responsabilidade processual e autorização; organização do plano).

3.2 Procedimento de Recolha de Dados

Após a realização dos exames, procedeu-se à recolha dos dados, mantendo-se o anonimato dos sujeitos envolvidos, assim como a confidencialidade dos dados recolhidos. Este trabalho tem apenas um interesse científico, desprezando quaisquer interesses comerciais, sendo mantida a integridade dos dados. Antes da realização de cada exame, assegurou-se de que os doentes cumpriam os critérios de inclusão e exclusão, tendo realizado previamente outros exames complementares de diagnóstico que excluía outras patologias.

Dentro do possível, tentou-se que o ambiente onde se realizou o exame reunisse as condições ideais, com alguma dificuldade, uma vez que é difícil controlar o ruído exterior ao hospital, assim como do próprio meio hospitalar.

Durante o exame tentaram-se cumprir todas as regras previamente estabelecidas, recolhendo-se informação que poderia vir a ser útil na compreensão de determinados fenómenos e alterações dos sinais recolhidos (extra-sístolia, respirações profundas, artefactos, etc.),

tentando controlar ao máximo a existência de variáveis de confundimento. Os exames foram realizados na presença de um técnico de cardiopneumologia e de um médico.

Foi necessária uma mesa basculante possibilitando a sua inclinação a uma angulação pré-definida – 60°; apoio de pés (*footboard*) para suportar o doente aquando da inclinação; cintos reguláveis, um que passa pela parte inferior do peito e pela parte média das coxas, para prevenir eventuais queda no caso de síncope. Neste estudo em particular foi utilizado o “Protocolo Italiano” [28] como base, havendo no entanto algumas alterações nos estádios, apresentadas no seguinte quadro.

Quadro 8: Protocolo utilizado no Núcleo de Estudos do Sistema Nervoso Autônomo

B1	Basal	5 minutos 0°
Tu1	Subida de <i>Tilt</i>	15 Segundos <i>tilt</i> subida
Ta1	Adaptação ao <i>Tilt</i>	20 Minutos de <i>tilt</i> 60°
Td1	Descida de <i>Tilt</i>	1ºs 15 Segundos <i>tilt</i> descida
B2	Basal	5 Minutos basal 0°
NTG	Nitroglicerina (NTG)	Administração de nitroglicerina (400µg)
Tu2	Subida de <i>Tilt</i> com NTG	15 Segundos - subida NTG
Ta2	Adaptação ao <i>Tilt</i> com NTG	15 minutos de <i>tilt</i> NTG 60°
Td2	Descida de <i>Tilt</i> com NTG	15 Segundos <i>tilt</i> descida
B3	Basal	5 Minutos basal

As principais diferenças residem no facto da Nitroglicerina (NTG) administrada ser um comprimido e não um *spray*, como no protocolo original, levando assim a uma pequena alteração na duração do estádio. Assim, aguarda-se um minuto após a administração da NTG para que o efeito seja semelhante ao da NTG por *spray*.

Todos estes estádios são devidamente marcados no decorrer do teste, de forma avaliar as alterações nos parâmetros medidos (períodos de ortostatismo/supina, administração de fármacos), avaliando as variações reflexas dos sinais cardiovasculares com a mudança postural.

Para fazer a monitorização do doente foram colocados quatro eléctrodos para o registo do ECG, formando um Triângulo de Einthoven; para o registo da PA utilizou-se uma manga de pressão, insuflando a períodos regulares ou por ordem do executante do exame, pelo método de pressuometria, e ainda com a colocação de uma dedeira no dedo médio, avaliando a pressão pelo método da pletismografia. Estes parâmetros resultam da medição directa dos sinais biológicos. Além da monitorização da PA e FC, é possível obter valores de Débito Cardíaco, Volume de Ejecção e das Resistências Vasculares Periféricas, através do método da Cardioimpedância, resultando numa medição indirecta. É possível assim analisar a variação contínua de todos estes parâmetros aquando de alguma alteração fisiológica ou patológica. Na seguinte figura está a representação gráfica da monitorização contínua desses parâmetros durante os vários estádios do teste de *Tilt*.

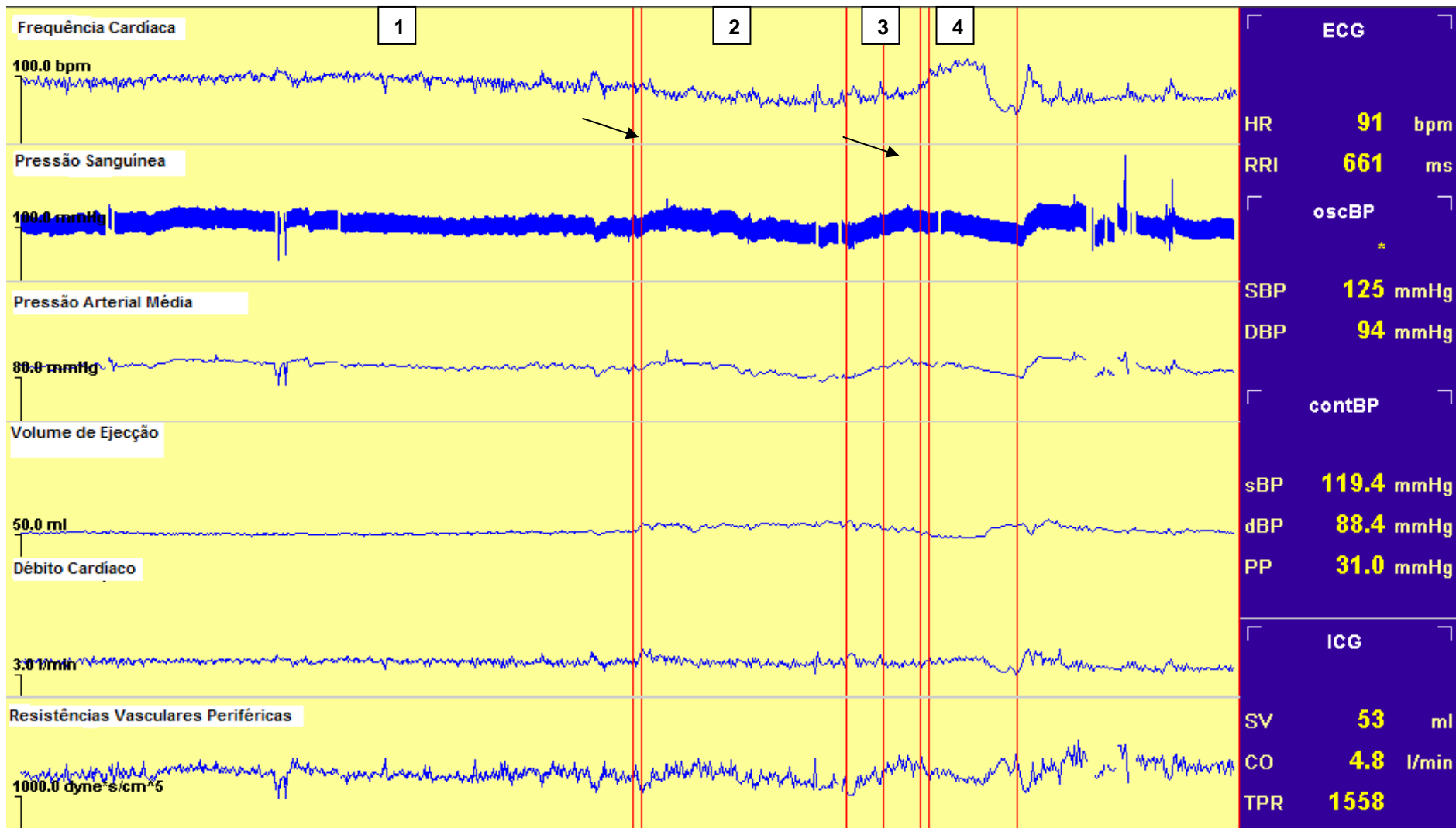


Figura 24: Parâmetros monitorizados durante um Teste de *Tilt*. As setas indicam a descida e subida de *Tilt* 1 – ortostatismo – 60°; 2 – Basal – 0°; 3 – Administração de fármaco – Nitroglicerina; 4 – Resposta do tipo Cardioinibitória IIa [Gentilmente cedido pelo Prof. Dr. José Ducla-Soares, Núcleo de Estudos do Sistema Nervoso Autônomo, Hospital Santa Maria].

O equipamento utilizado para este tipo de exames é o *Task Force Monitor CNSystem*, que faz uma calibração automática antes de cada medição, garantindo assim precisão dos valores obtidos.

O Electrocardiograma é captado através dos princípios bipolares de Einthoven, possuindo um sistema para suprimir o ruído electromagnético causado pela fonte de alimentação. A amplitude dos potenciais eléctricos é na ordem dos milivolts e a FC é medida com amplitudes entre os 30-150 bpm, batimento a batimento. A largura da janela de frequência é cerca de 0,08-150 Hz, com *cut-off frequencies* (ponto em que um filtro atenua a frequência do sinal por um factor 2, ou seja, -3 dB) e a frequência de amostragem é de 100 Hz.

A medição contínua da pressão arterial é feita com uma amplitude de medição que varia entre os 50-250 mmHg, havendo uma correcção absoluta deste valor feito através do método oscilométrico, com um desvio-padrão de ± 5 mmHg. Quando algum valor é perdido ou não se consegue captar realiza-se um reajustamento automático do dispositivo de medição de pressão sanguínea contínua.

O método oscilométrico apresenta precisão de ± 5 mmHg, com amplitudes de medição de 50-250 mmHg. O intervalo de medição é ajustado individualmente em cada equipamento, e o menor intervalo permitido não pode ser inferior a 1 minuto; se forem detectados erros, a medição pára automaticamente [*Informação recolhida do manual de instruções do equipamento Task Force Monitor CNSystem*].

3.3 Processamento de sinais

Além da recolha de dados, o *software* deste equipamento também realiza uma análise sinal no domínio temporal e no domínio da frequência (aplicação da transformada de Fourier) dos parâmetros de FC e PA, obtendo-se representação gráfica da variação dos componentes de alta e baixa frequência, assim como do balanço simpato-vagal e a sensibilidade do baroreflexo.

Depois da realização do exame, os dados foram retirados do *Task Force Monitor* em formato *txt* e depois utilizados no programa de processamento de sinais, neste caso *Matlab 7.4.0*.

Neste ambiente de trabalho foi realizada a análise no domínio da frequência de intervalos de tempo específicos (abaixo indicados) com a TW, separando os componentes de alta frequência (HF) e os componentes de baixa frequência (LF) da Pressão arterial Sistólica e do intervalo RR.

Os intervalos avaliados foram os seguintes:

- 1 minuto a 0° sem fármaco (4° minuto)
- 15 segundos da passagem de 0° para 60° sem fármaco – *Tilt Up*
- 1° minuto de adaptação a 60° sem fármaco
- 15 segundos da passagem de 60° para 0° sem fármaco – *Tilt Down*

- 5º minuto a 0º com fármaco (Nitroglicerina)
- 15 segundos da passagem de 0º para 60º com NTG– *Tilt Up*
- 1º minuto de adaptação a 60º com NTG

Quando a resposta ao teste de *Tilt* foi positiva e ocorreu síncope, analisaram-se ainda os seguintes intervalos de tempo:

- Período de pré-síncope: 1 minuto antes de se verificar PAS <80 mmHg/FC <40 bpm.
- Período de síncope – desde a variação significativa de RR/PA (PAS <80 mmHg ou FC <40 bpm) até ao momento da passagem de 60º para 0º.

Após a importação dos dados para o ambiente *Matlab* e com uma visualização temporal do sinal, realizou-se uma “limpeza” de dados que se apresentavam graficamente díspares, devido a extrassístoles, artefactos ou erros de medição.

Antes de se aplicar a transformada de *Wavelet*, realiza-se uma *Interpolação*, que consiste na alteração do ritmo de amostragem do sinal, permitindo obter uma nova sequência $y[m]$ com um ritmo de amostragem maior através da sequência antiga, por um factor inteiro I .

Este processo é caracterizado por dois sistemas em cascata em que o primeiro consiste em intercalar zeros no sinal $x[n]$ para aumentar o ritmo de amostragem; o segundo filtro estima o valor das amostras a zero, com base em amostras vizinhas pertencentes ao sinal original. Neste processo são utilizados *splines*, que consistem em polinómios de ordem k que interpolam os dados e têm $k-1$ derivadas contínuas em todo o intervalo [34].

Depois de escolhido o intervalo temporal pretendido, aplicou-se a transformada de *wavelet*, família Daubechies 12, obtendo-se as representações gráficas do sinal no domínio temporal e as respectivas bandas de frequência LF e HF de Densidade Espectral de Energia (*Power Spectral Energy*) e ainda os valores numéricos das áreas, médias e o valor da razão LF/HF (figura 25).

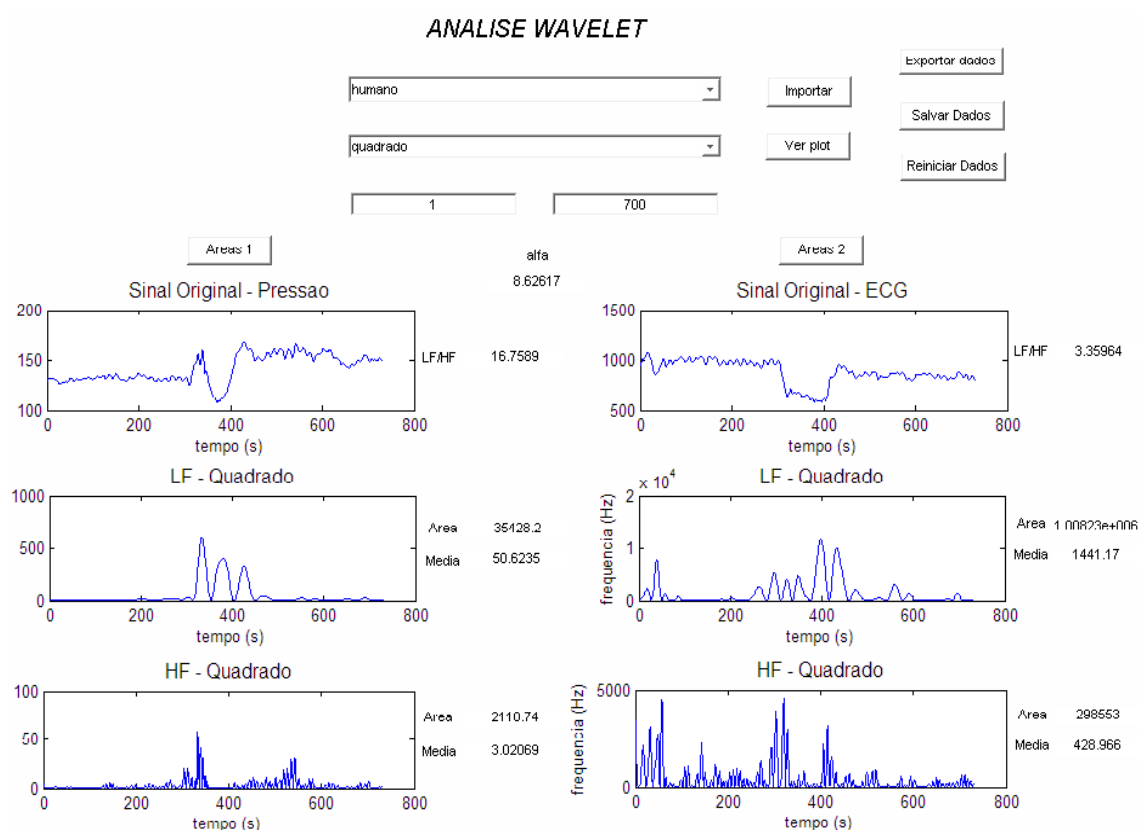


Figura 25: Representação gráfica das bandas de LF e HF da PAS e intervalo RR, à direita e à esquerda, respectivamente. Adaptado a partir de Matlab 7.4.0.

Os valores das bandas de frequência de HF relativos à PAS não foram tidos em conta, uma vez que não apresentam correlação fisiológica.

3.4 Metodologia Estatística

As variáveis a considerar nesta amostra e os respectivos níveis de mensuração estão apresentados no quadro que se segue.

Quadro 9: Variáveis do estudo e respectivos níveis de mensuração.

Variável	Nível de mensuração
Género	Qualitativa Nominal
Resposta ao Teste de <i>Tilt</i>	Qualitativa Nominal
Tipo de Teste de <i>Tilt</i>	Qualitativa Nominal
Idade	Quantitativa
Idade em escalões	Qualitativa Ordinal
<i>Low Frequencies</i> (LF)*	Quantitativa
<i>High Frequencies</i> (HF)*	Quantitativa
Balço Simpato-vagal (LF/HF)*	Quantitativa

* Estas variáveis são parâmetros de avaliação na Frequência Cardíaca e na Pressão Arterial Sistólica, nos diferentes intervalos do teste.

A análise estatística dos dados deste estudo realizou-se inicialmente através de uma análise descritiva das variáveis directamente relacionadas com o estudo, através do cálculo de frequências para as variáveis qualitativas e o cálculo da média, erro-padrão, intervalo de confiança a 95%, mediana, mínimo, máximo das variáveis quantitativas. A análise descritiva foi feita pelas características sócio-demográficas (idade e género), assim como características clínicas directamente relacionadas com o estudo (tipo de teste e tipo de resposta ao teste de *Tilt*) (Quadros 10 a 12, Anexos). Utilizaram-se gráficos de barras representando os valores médios e respectivos erros-padrão.

A análise inferencial dos dados para testar as hipóteses de investigação realizou-se através de testes não paramétricos, uma vez que as variáveis na sua maioria não apresentavam distribuição normal. Os resultados das estatísticas de teste e dos níveis de significância estão apresentados em Anexo (Quadros 13-21).

Foi estabelecido um nível de significância de $\alpha=5\%$, tendo-se rejeitado a hipótese nula (H_0) quando a probabilidade de significância do teste (p value) foi inferior a este valor.

Hipótese 1: *Existem diferenças entre as variáveis nos diferentes momentos em cada um dos tipos de resposta.* Aplicou-se o teste Kolmogorov-Smirnov ($K-S$) para verificar a normalidade; em seguida, usou-se o teste não paramétrico de Friedman (F), que se aplica a mais de duas amostras emparelhadas, para comparar o valor médio das variáveis nos diferentes intervalos de tempos avaliados durante o teste de *tilt*. As hipóteses do teste de Friedman são as seguintes:

H_0 : Não há diferenças entre as variáveis nos diferentes momentos do teste de *tilt*

H_1 : Existem diferenças entre as variáveis nos diferentes momentos do teste de *tilt*

No caso de se rejeitar H_0 no teste de Friedman, aplicou-se o teste de Wilcoxon (W) para testar as variáveis emparelhadas duas a duas.

As hipóteses para o teste de Wilcoxon são as seguintes:

H_0 : $E(X)=E(Y)$, o valor esperado entre os diferentes tipos de resposta ao teste de *tilt* é igual.

H_1 : $E(X) \neq E(Y)$, o valor esperado entre os diferentes tipos de resposta ao teste de *tilt* difere.

Hipótese 2: *Existem diferenças significativas entre as variáveis nos 3 tipos de resposta (Negativa, Vasodepressora e Cardioinibitória).* Aplicou-se o teste $K-S$ para verificar a normalidade e em seguida utilizou-se o teste não-paramétrico Kruskal Wallis ($K-W$) para testar a igualdade em termos de tendência central (parâmetro de localização). As hipóteses a testar são:

H_0 : Os três tipos de resposta ao teste de *tilt* apresentam o mesmo parâmetro de localização.

H_1 : Pelo menos um dos tipos de resposta ao teste de *tilt* apresenta parâmetros de localização superior ou inferior ao dos outros.

Quando se rejeitou a hipótese nula, procedeu-se à realização de comparações múltiplas pelos métodos de Tukey e Dunett's T_3 . O método de Tukey utilizou-se sempre que foi verificada a existência de homogeneidade de variâncias, enquanto que o método de Dunett's T_3 foi aplicado quando não se verificou a existência de homogeneidade de variâncias.

As hipóteses testadas foram:

H_0 : $\mu_i = \mu_j$

H_1 : $\mu_i \neq \mu_j$

Sendo que i e j são as categorias do tipo de resposta ao teste: Negativa, Vasodepressora e Cardioinibitória.

No caso das variáveis que existem apenas em dois tipos de resposta (Vasodepressora e Cardioinibitória), utilizou-se o teste de Mann-Whitney para comparar o valor médio das duas amostras independentes. As hipóteses a testar foram as seguintes:

H_0 : Os dois tipos de resposta são iguais em termos de tendência central.

H_1 : Os dois tipos de resposta são diferentes em termos de tendência central [52].

O tratamento estatístico foi realizado com recurso ao programa de estatística SPSS - *Statistical Package Social Sciences*, versão 16.0 (disponibilizado pelo Centro de Informática da Faculdade de Ciências da Universidade de Lisboa) e pelo *GraphPad 5.0* com utilização livre por 30 dias disponível na Internet.

RESULTADOS

Nas representações gráficas que se seguem, estão apresentados os resultados correspondentes às hipóteses de investigação consideradas. As colunas a preto correspondem aos intervalos na fase passiva, enquanto que as colunas a cinzento representam os intervalos da fase farmacológica do teste de *Tilt*. As diferenças estatisticamente significativas estão assinaladas nos respectivos gráficos.

H₁: Existem diferenças entre as variáveis nos diferentes momentos nos 3 tipos de resposta.

Avaliação das variáveis em cada momento do teste de *Tilt* no grupo com resposta Negativa

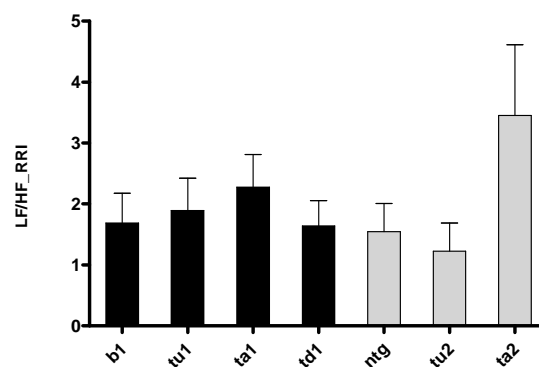


Gráfico 3: Representação do balanço Simpato-Vagal do intervalo RR (LF/HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta negativa [Média±Erro-padrão].

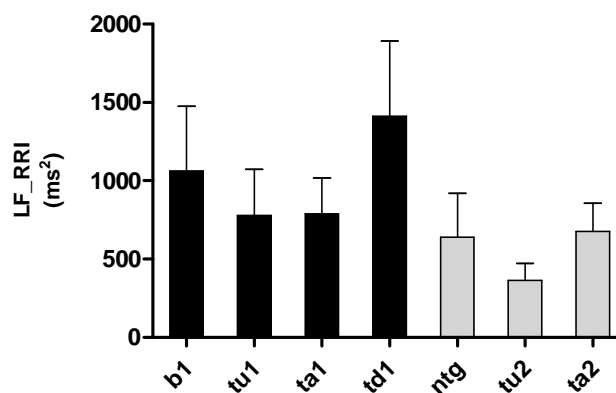


Gráfico 4: Representação da actividade simpática do intervalo RR (LF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta negativa [Média±Erro-padrão].

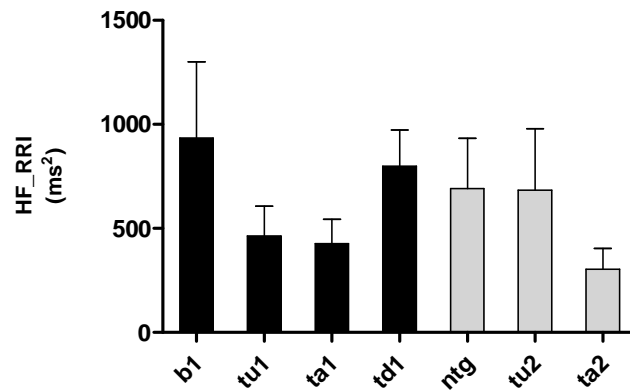


Gráfico 5: Representação da actividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta negativa [Média±Erro-padrão].

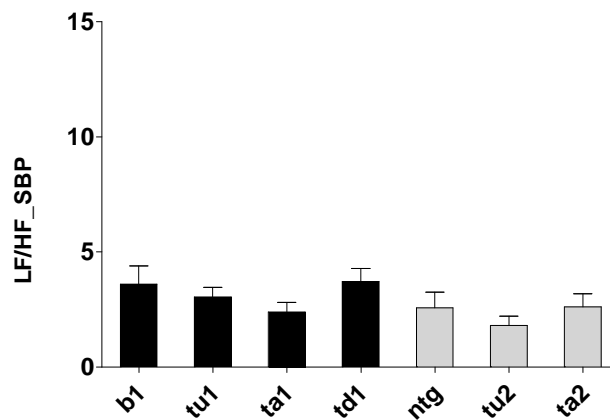
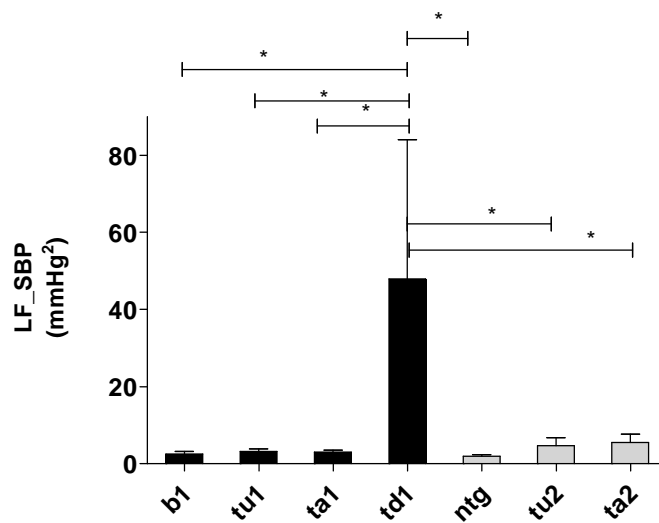


Gráfico 6: Representação do Balanço Simpato-vagal da Pressão Arterial Sistólica (LF_PAS) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta negativa [Média±Erro-padrão].



* Diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância $\alpha=5\%$.

Gráfico 7: Representação da actividade simpática da Pressão Arterial Sistólica (LF_SBP) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta negativa [Média±Erro-padrão].

No período de adaptação à inclinação passivo (*ta1*), verifica-se um aumento de LF/HF_RRI (ligeira diminuição de LF_RRI e HF_RRI) e aumento de LF_SBP; o mesmo período na fase farmacológica (*ta2*), apresenta valores médios de LF/HF_RRI (aumento de LF_RRI e diminuição de HF_RRI) e LF_SBP superiores.

Existem diferenças estatisticamente significativas entre os seguintes períodos de teste na variável LF_SBP: *td1- b1*; *td1-tu1*; *td1-ta1*; *ntg-td1*; *tu2-td1*; *ta2-td*. Os níveis de significância podem ser consultados nos quadros em Anexos.

Avaliação das variáveis em cada momento do teste de *Tilt* no grupo com resposta Vasodepressora

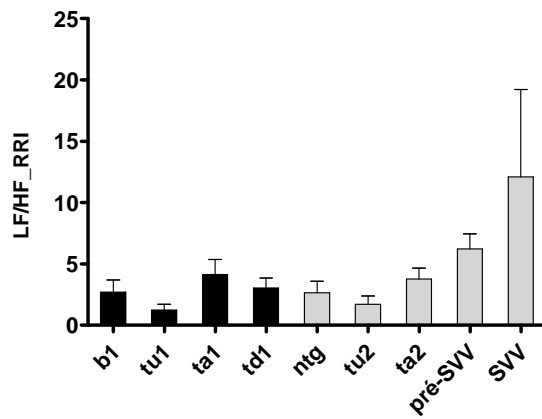
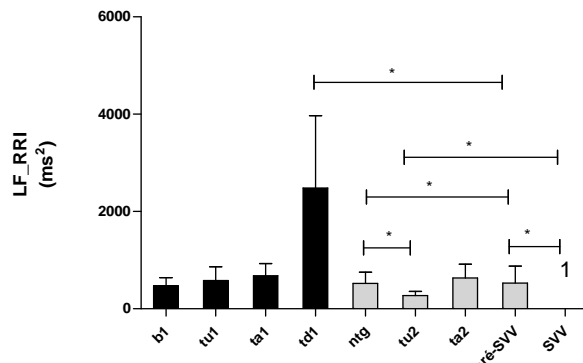


Gráfico 8: Representação do balanço Simpato-Vagal do intervalo RR (LF/HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta vasodepressora [Média±Erro-padrão].



* Diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância $\alpha=5\%$.

Gráfico 9: Representação da actividade simpática do intervalo RR (LF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta vasodepressora [Média±Erro-padrão]. ¹ Não é possível apresentar graficamente os resultados da variável no período de SVV, uma vez que apresenta valores médios muito elevados [18016,46±17576,5], não permitindo visualizar as variações das restantes variáveis.

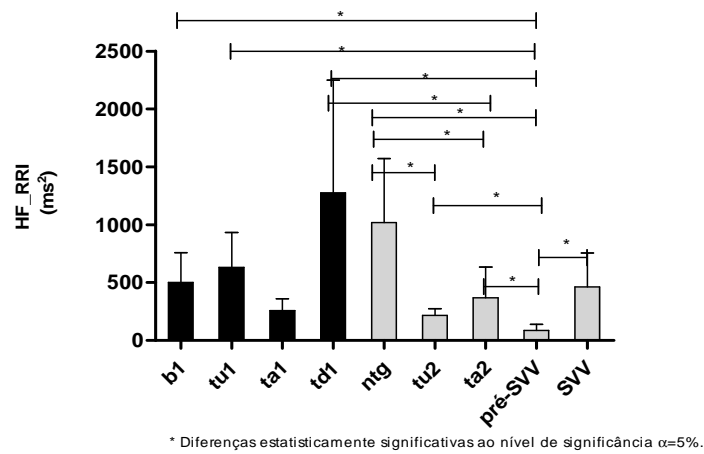


Gráfico 10: Representação da actividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta vasodepressora [Média±Erro-padrão].

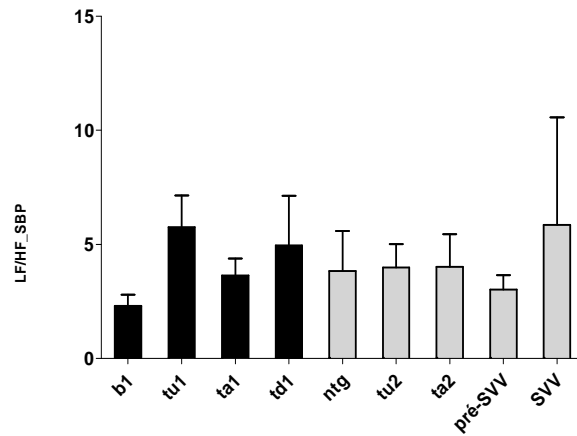


Gráfico 11: Representação do Balanço Simpato-vagal da Pressão Arterial Sistólica (LF_PAS) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta vasodepressora [Média±Erro-padrão].

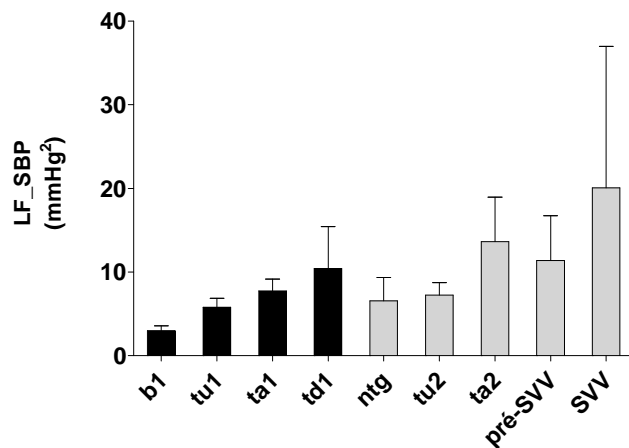


Gráfico 12: Representação da actividade simpática da Pressão Arterial Sistólica (LF_SBP) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta vasodepressora [Média±Erro-padrão].

A mudança postural origina aumento de LF/HF_RRI (aumento de LF_RRI e HF_RRI), assim como de LF_SBP e LF/HF_SBP na fase passiva do teste; na fase farmacológica, a adaptação à inclinação (*ta2*) não apresenta variações acentuadas de LF/HF_RRI e LF/HF_SBP, e LF_SBP apresenta valores médios superiores, relativamente ao período *ta1*. No período sincopal (*préSVV* e *SVV*), verifica-se aumento de LF_RRI ($p < 0,05$), HF_RRI ($p < 0,05$) e de LF_SBP.

Avaliação das variáveis em cada momento do teste de *Tilt* no grupo com resposta Cardioinibitória

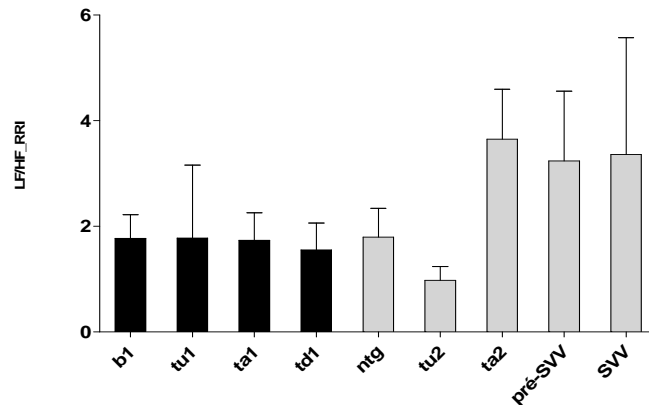


Gráfico 13: Representação do balanço Simpato-Vagal do intervalo RR (LF/HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta cardioinibitória [Média±Erro-padrão].

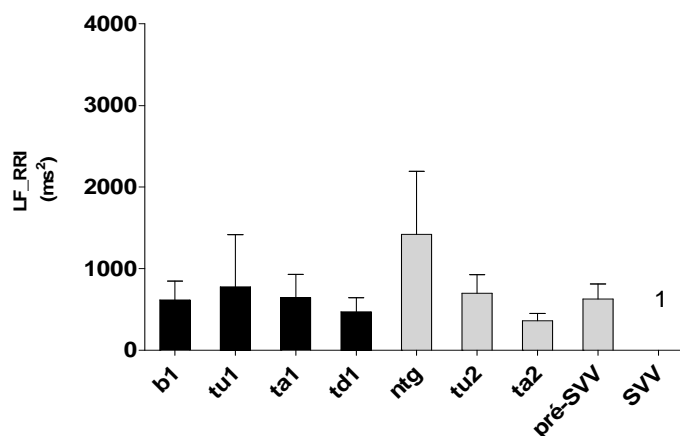


Gráfico 14: Representação da actividade simpática do intervalo RR (LF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta cardioinibitória [Média±Erro-padrão]. ¹ Não é possível apresentar graficamente os resultados da variável no período de SVV, uma vez que apresenta valores médios muito elevados [100986,49±68708,78], não permitindo visualizar as variações das restantes variáveis.

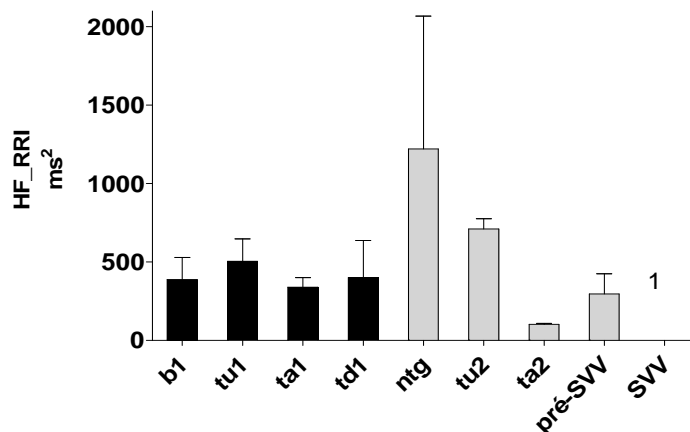


Gráfico 15: Representação da actividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta cardioinibitória [Média±Erro-padrão]. ¹ Não é possível apresentar graficamente os resultados da variável no período de SVV, uma vez que apresenta valores médios muito elevados [43757,9±29811,98], não permitindo visualizar as variações das restantes variáveis.

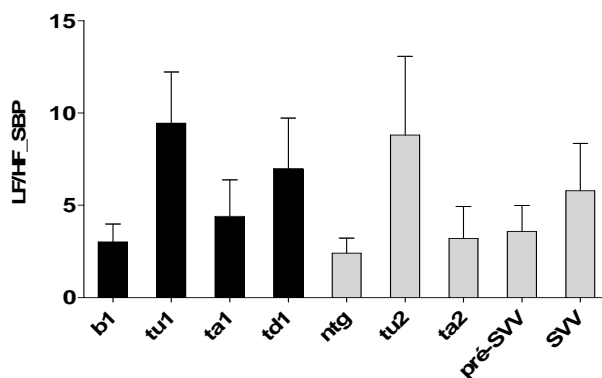


Gráfico 16: Representação do Balanço Simpato-vagal da Pressão Arterial Sistólica (LF_PAS) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta cardioinibitória [Média±Erro-padrão].

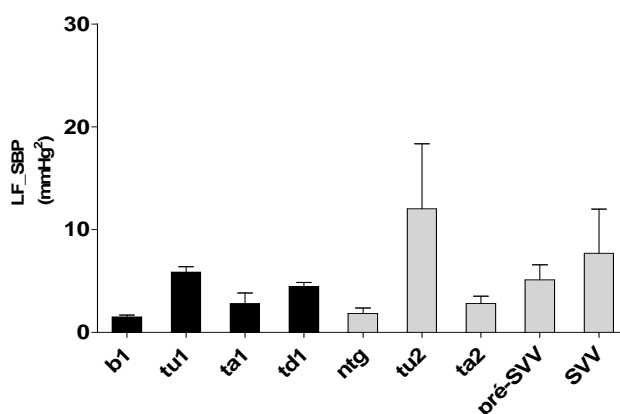


Gráfico 17: Representação da actividade simpática da Pressão Arterial Sistólica (LF_SBP) nos diferentes momentos do teste de *Tilt*, relativo ao grupo com resposta cardioinibitória [Média±Erro-padrão].

Na passagem do período basal (*b1*) para a inclinação (*ta1*), na fase passiva, verifica-se um aumento de LF_RRI e HF_RRI, sem ocorrer variação de LF/HF_RRI; simultaneamente

também ocorre aumento de LF/HF_SBP e LF_SBP na subida para a inclinação (*tu1*), seguido de uma diminuição em *ta1*, embora com valores médios superiores aos do período basal.

Na fase de adaptação à inclinação (*ta2*) verifica-se aumento de LF/HF_RRI, verificando-se diminuição de LF_RRI e HF_RRI relativamente ao mesmo período na fase passiva; a nível de LF/HF_SBP verifica-se ligeira diminuição, sendo que LF_SBP não apresenta variação. No período sincopal, não ocorrem variações consideráveis no LF/HF_RRI, no entanto verifica-se um aumento acentuado de LF_RRI e HF_RRI no período de síncope em relação ao período precedente (*préSVV*); LF/HF_SBP e LF_SBP apresentam um aumento no período sincopal.

H₂: Existem diferenças significativas entre os 3 tipos de resposta (Negativa, Vasodepressora e Cardioinibitória)?

Avaliação da variável LF/HF_RRI nos 3 tipos de resposta nos diferentes momentos do teste de *Tilt*

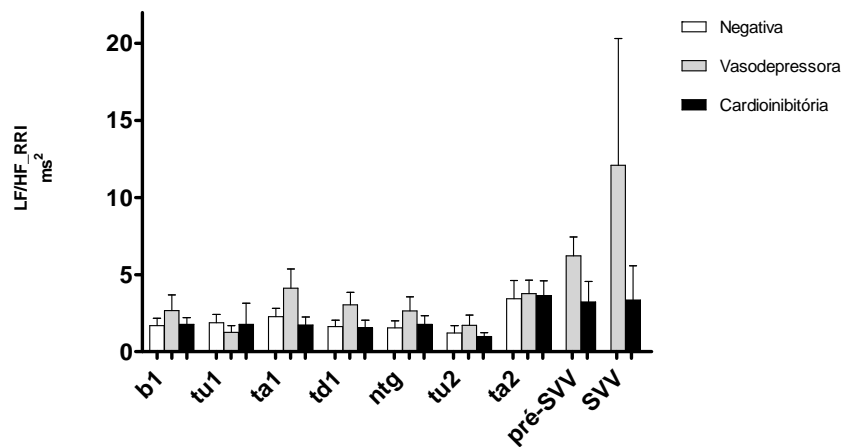


Gráfico 18: Representação do Balanço Simpato-Vagal do intervalo RR (LF/HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt* nos 3 tipos de resposta [Média±Erro-padrão].

A adaptação à inclinação na fase farmacológica (*ta2*) ocorre um aumento de LF/HF_RRI em todas as variáveis relativamente ao período basal (*ntg*).

No período pré-síncope (*pré-SVV*) verifica-se aumento de LF/HF_RRI relativamente ao primeiro minuto de adaptação à inclinação (*ta2*) no grupo com resposta vasodepressora; no grupo com resposta cardioinibitória não se verificam alterações consideráveis.

No período de síncope (*SVV*), verifica-se um aumento considerável de LF_RRI no grupo com resposta vasodepressora, que apresenta valores médios superiores ao do grupo com resposta cardioinibitória.

Avaliação da variável LF_RRI nos 3 tipos de resposta nos diferentes momentos do teste de *Tilt*

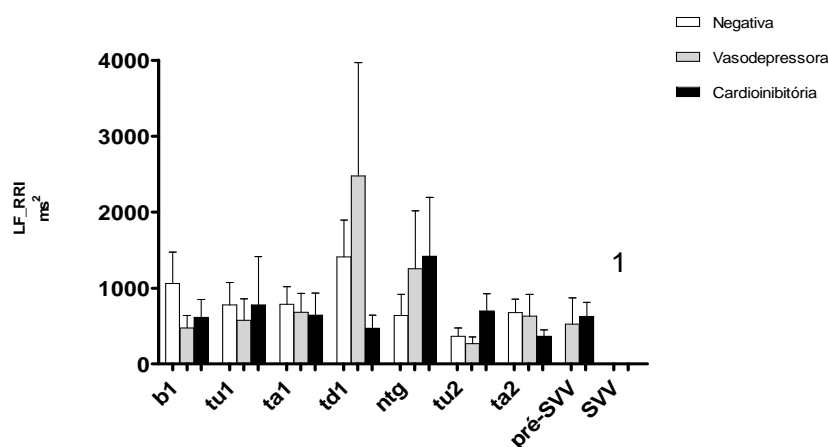
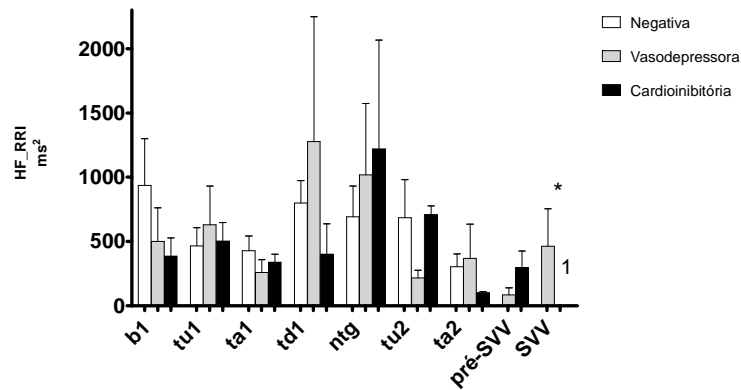


Gráfico 19: Representação da actividade simpática do intervalo RR (LF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt* nas diferentes de resposta [Média±Erro-padrão]. ¹ Não é possível apresentar graficamente os resultados da variável no período de SVV, uma vez que apresenta valores médios muito elevados [Vasodepressora- 18016,46 ±17576,5; Cardioinibitória – 100986,49±68708,78], não permitindo visualizar as variações das restantes variáveis.

A adaptação à inclinação na fase farmacológica (*ta2*) apresenta valores médios menores em todos os grupos, em relação ao mesmo período na fase passiva (*ta1*). Na descida de *tilt* para a posição basal (*td1*) ocorre um aumento considerável no grupo com resposta vasodepressora e no grupo com resposta negativa.

Esta variável apresenta um aumento considerável no período de síncope (*SVV*), relativamente ao período precedente, tanto no grupo com resposta cardioinibitória como na resposta vasodepressora.

Avaliação da variável HF_RRI nos 3 tipos de resposta nos diferentes momentos do teste de *Tilt*

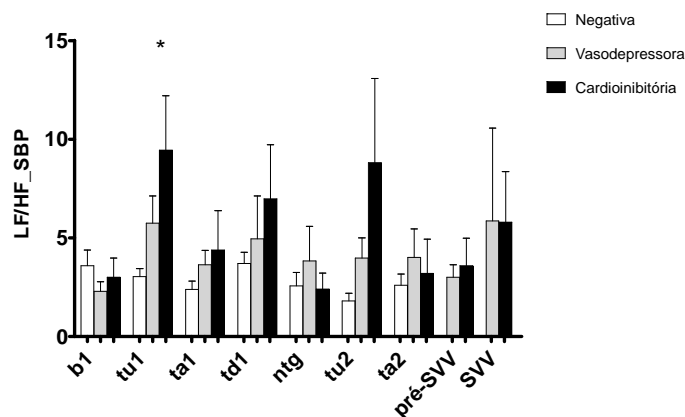


* Diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância de 5%.

Gráfico 20: Representação da actividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI) nos diferentes momentos do teste de *Tilt* nos 3 tipos de resposta [Média±Erro-padrão].¹ Não é possível apresentar graficamente os resultados da variável no período de SVV na resposta cardioinibitória, uma vez que apresenta valores médios muito elevados [43757,9±29811,98], não permitindo visualizar as variações das restantes variáveis.

Na passagem da posição basal para a inclinação, ocorre diminuição considerável de HF_RRI em todos os grupos; na adaptação à inclinação farmacológica (*ta2*) verifica-se uma diminuição de HF_RRI em todos os grupos relativamente ao mesmo período na fase passiva (*ta1*). A fase sincopal revela um aumento de HF_RRI em ambos os grupos, no entanto o grupo cardioinibitório apresenta um aumento considerável ($p < 0,05$).

Avaliação da variável LF/HF_SBP nos 3 tipos de resposta nos diferentes momentos do teste de *Tilt*



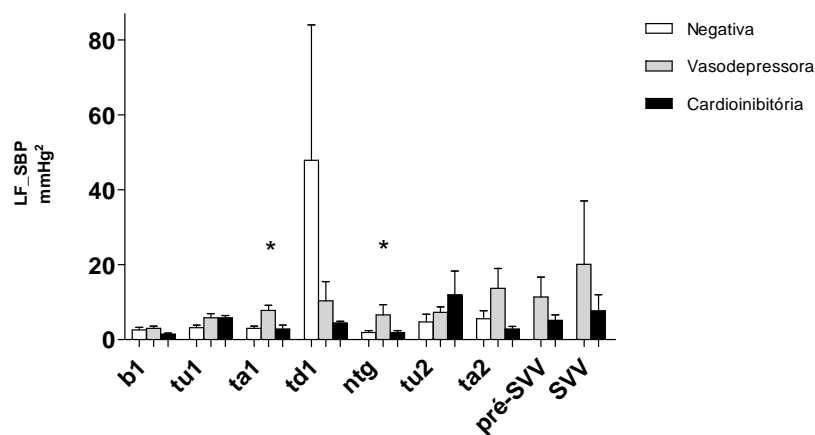
* Diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância de 5%.

Gráfico 21: Representação do Balanço Simpato-Vagal da Pressão Arterial Sistólica (LF/HF_SBP) nos diferentes momentos do teste de *Tilt* nos 3 tipos de resposta [Média±Erro-padrão].

Na transição do período basal para a inclinação (*tu1*) ocorre um aumento de LF/HF_SBP nos grupos com resposta positiva, sendo que no grupo cardioinibitório este aumento é significativamente superior. Na adaptação à inclinação, passivo (*ta1*) e farmacológico (*ta2*), não apresentam variação considerável.

No período sincopal (*SVV*) verifica-se um aumento desta variável em ambos os grupos, relativamente ao período precedente (*préSVV*), apresentando valores médios semelhantes.

Avaliação da variável LF_SBP nos 3 tipos de resposta nos diferentes momentos do teste de *Tilt*



* Diferenças estatisticamente significativas ao nível de significância de 5%.

Gráfico 22: Representação da actividade simpática da Pressão Arterial Sistólica (LF/HF_SBP) nos diferentes momentos do teste de *Tilt* nos 3 tipos de resposta [Média±Erro-padrão].

Na mudança postural verifica-se aumento de LF_SBP, sendo que o grupo com resposta vasodepressora apresenta valores significativamente superiores na adaptação à inclinação (*ta1*); na mudança para a posição basal, verifica-se um aumento considerável no grupo com resposta negativa relativamente aos restantes grupos.

No período basal farmacológico (*ntg*), o grupo vasodepressor apresenta valores médios significativamente superiores em relação aos restantes grupos.

No período sincopal o grupo com resposta vasodepressora apresenta valores médios superiores ao do grupo com resposta cardioinibitória, verificando-se um aumento relativamente ao período precedente (*pré-SVV*).

DISCUSSÃO

Em primeira análise, é necessário salientar que as principais conclusões deste estudo se encontram condicionadas no que respeita à existência de significância estatística, uma vez que o número de indivíduos da amostra em questão é reduzido ($n=31$), assim como os subgrupos de resposta considerados (Negativa = 18; Vasodepressora=10; Cardioinibitório=3 indivíduos). No entanto, é possível retirar conclusões baseadas na análise descritiva dos dados, correspondentes a alterações das variáveis analisadas ao longo dos vários momentos do teste de *Tilt*, assim como identificar diferenças entre os vários tipos de resposta.

A análise dos diferentes momentos do Teste de *Tilt* nos três tipos de resposta (*Hipótese 1*) permitiram identificar as variações, com e sem significância estatística, abaixo descritas.

I. Resposta Negativa

a. Fase Passiva

1. A mudança postural (*b1-ta1*) na fase passiva do teste provoca um aumento da LF_SBP [2,58-3,02 mmHg²] e ligeira diminuição de LF/HF_SBP [3,59-2,39], resultante da activação dos baroreceptores, como resposta compensatória à diminuição da pressão sanguínea, que ocorre devido à redistribuição do volume de sangue para as pernas, provocado pelo efeito gravitacional [1, 10, 14].
2. Aumento de LF/HF_RRI [1,69-2,28], embora se verifique diminuição de LF_RRI e HF_RRI.
3. Aumento considerável de LF_SBP na descida de *tilt* (*td1*), apresentando diferenças estatisticamente significativas com o intervalo *b1*, *tu1*, *ta1*, *tu2*, *préSVV* e *SVV*.

b. Fase Farmacológica

1. Em relação período basal passivo, no período basal com NTG ocorre diminuição de LF/HF_RRI [1,69-1,55], assim como de LF_RRI e HF_RRI; diminuição de LF_SBP [2,58-1,96 mmHg²].
2. Na adaptação à inclinação (*ta2*), verifica-se um aumento de LF/HF_RRI [2,28-3,45], assim como um aumento de LF_RRI e diminuição de HF_RRI como forma de compensar as alterações cardiovasculares provocadas pela acção vasodilatadora da NTG e do efeito gravitacional [44].
3. LF_SBP e LF/HF_SBP não apresentam alterações consideráveis nos períodos de adaptação à inclinação farmacológica.

II. Resposta Vasodepressora

a. Fase Passiva

1. Aumento de LF/HF_RRI [2,68-4,13], devido a um aumento de LF_RRI e HF_RRI na inclinação (*ta1*), que está de acordo com o que acontece fisiologicamente [1, 44].
2. Aumento de LF_SBP [3,00-7,76 mmHg²] e LF/HF_SBP [2,30-3,64], como forma compensatória da adoção do ortostatismo.

b. Fase Farmacológica

1. Manutenção de LF/HF_RRI e um aumento de LF/HF_SBP [2,30-3,84], relativamente ao período basal na fase passiva do teste.
2. Na mudança postural com NTG (*ntg-ta2*) verifica-se um incremento maior de LF_SBP [6,56 – 13,65 mmHg²] em relação ao mesmo período na fase passiva, de forma a compensar as alterações provocadas da NTG e do ortostatismo.
3. No período de subida para *tilt* (*tu2*) verifica-se diminuição estatisticamente significativa de HF_RRI [1017,19-216,66 ms²] em relação à posição basal (*ntg*), sendo uma resposta normal, uma vez que se pretende aumentar a FC para compensar o défice de volume sanguíneo.

c. Fase Pré-síncope e Síncope

1. Aumento considerável de LF/HF_RRI [6,23-12,09], em que LF_RRI [525,53-18016,46 ms²] e HF_RRI [85,09-461,89 ms²] apresentam um aumento significativo ($p < 0,05$) no período SVV relativamente ao período precedente.
2. LF_SBP diminui ligeiramente na fase de pré-síncope comparando o 1.º minuto de adaptação à inclinação (*ta2*) [13,65-11,39 mmHg²], porém na síncope ocorre um aumento acentuado deste parâmetro [11,39 -20,08mmHg²]. Isto significa, que apesar de haver uma boa resposta a nível simpático, não é suficiente para manter a PAS.

III. Resposta Cardioinibitória

a. Fase Passiva

1. LF/HF_RRI mantém-se inalterado na mudança postural, sugerindo um déficit a nível do controlo autonómico cardíaco, uma vez que em condições normais, ocorre um aumento deste parâmetro com o ortostatismo [1, 10].
2. Aumento considerável de LF/HF_SBP [3,01-4,39] e LF_SBP [1,52-2,82 mmHg²] na adaptação à inclinação relativamente ao período basal, permitindo desta forma compensar o déficit a nível cronotrópico.

b. Fase farmacológica

1. Em condição basal, a NTG provoca aumento considerável de LF_RRI [615,06-1420,07 ms²] e HF_RRI [386,88-1219,66 ms²], com manutenção de LF/HF_RRI; a nível vascular verifica-se um aumento de LF_SBP [1,52-1,86 mmHg²], relativamente à condição basal passiva (*b1*).
2. A mudança postural farmacológica provoca maior incremento de LF/HF_RRI [1,74-3,65] relativamente à fase passiva, uma vez que o fármaco acentua a queda da PAS: No entanto não se verificaram alterações consideráveis da actividade simpática vascular.
3. Na adaptação à inclinação farmacológica (*ta2*) verifica-se aumento de LF/HF_RRI, com diminuição de HF_RRI e LF_RRI em relação ao mesmo período na fase passiva; LF/HF_SBP diminui ligeiramente, enquanto LF_SBP não se altera.

c. Fase pré-síncope e fase síncope

1. LF/HF_RRI não apresenta alterações no período de síncope em relação ao período pré-síncope, apesar de se verificar um aumento muito acentuado de LF_RRI [628,84-100986,49 ms²] e HF_RRI [296,63-43757,98 ms²].
2. Aumento de LF/HF_SBP [3,02-5,86] e LF_SBP [3,59-5,79 mmHg²].

Na análise conjunta dos três tipos de resposta ao teste de *Tilt* (*Hipótese 2*) foi possível identificar algumas diferenças estatisticamente significativas e meramente descritivas. Em diversas situações, não se obteve significância estatística possivelmente devido ao reduzido número da amostra.

I. Análise comparativa dos três grupos nos vários momentos do teste – Intervalo RR

a. Condição Basal Passiva (b1)

1. LF/HF_RRI apresenta valores médios superiores no grupo vasodepressor (cerca de 30%) relativamente aos restantes.
2. LF_RRI [1061,93 ms²] e HF_RRI [934,40 ms²] apresentam valores médios cerca de duas vezes superiores no grupo com resposta negativa relativamente aos restantes, correspondendo a valores normais [1].

b. Condição Basal Farmacológica (ntg)

1. LF/HF_RRI não apresenta alterações consideráveis entre os 3 grupos relativamente ao mesmo período sem fármaco, apresentando o grupo com resposta vasodepressora com valores superiores aos restantes.
2. LF_RRI e HF_RRI diminuem no grupo negativo, mas aumenta nas respostas positivas, sobretudo no grupo com resposta cardioinibitória, comparando com a condição basal passiva.

c. Adaptação à Inclinação Farmacológica (ta2)

1. LF/HF_RRI apresenta valores semelhantes nos três grupos na adaptação à inclinação com fármaco, apresentando valores superiores no mesmo período da fase passiva.
2. LF_RRI apresenta valores médios similares no grupo negativo e vasodepressor, mas é cerca de 40% menor no grupo cardioinibitório, revelando maior intolerância à NTG e ortostatismo.
3. HF_RRI apresenta valores médios superiores no grupo vasodepressor, sendo cerca de 3 vezes superior ao do grupo cardioinibitório.

d. Fase Pré-sincopal e sincopal

1. LF/HF_RRI apresenta valores médios superiores no grupo vasodepressor relativamente ao grupo cardioinibitório tanto em *préSVV* e *SVV*; no grupo cardioinibitório mantém-se inalterado nos 2 momentos.

2. LF_RRI apresenta em ambos os grupos valores médios semelhantes em *pré-SVV*; em *SVV*, o grupo cardioinibitório apresenta valores médios cerca de 5 vezes superiores ao do grupo vasodepressor [100986,49 e 18016,46, respectivamente].
3. HF_RRI é cerca de 3 vezes maior no grupo cardioinibitório que no grupo vasodepressor em *pré-SVV*; em *SVV* existem diferenças significativas entre os dois grupos, sendo que o grupo cardioinibitório [43757,98 ms²] apresenta valores muito superiores ao grupo vasodepressor [461,89 ms²]. Estas diferenças podem explicar a falência cronotrópica nos indivíduos com resposta cardioinibitória, devido ao facto de a acção vagal ser mais rápida que a simpática (modulada pela acção vagal), diminuindo a FC, podendo ocorrer assistolia [14,15].

II. Análise comparativa dos três grupos nos vários momentos do teste – Pressão Arterial Sistólica

a. *Condição Basal Passiva*

1. LF/HF_SBP apresenta valores médios ligeiramente inferiores no grupo vasodepressor relativamente aos restantes grupos
2. LF_SBP não apresenta grandes variações entre os grupos, sendo ligeiramente inferior no grupo cardioinibitório.

b. *Condição Basal Farmacológica*

1. LF/HF_SBP apresenta valores médios ligeiramente superiores no grupo vasodepressor.
2. LF_SBP apresenta valores médios superiores no grupo vasodepressor entre os três tipos de resposta ($p < 0,05$).

c. *Adaptação ao tilt passivo/ farmacológico*

1. LF/HF_SBP apresenta valores médios superiores no grupo com resposta cardioinibitória ($p < 0,05$) na subida para *tilt* passivo (*tu1*), funcionando como compensação à falência cronotrópica.
2. LF_SBP apresenta valores médios superiores na resposta vasodepressora em relação aos restantes grupos, na adaptação à inclinação passiva (*ta1*) ($p < 0,05$) e farmacológica (*ta2*).

d. Fase Pré-síncope e Síncopal

1. LF/HF_SBP apresenta valores médios similares em ambos grupos nos dois períodos.
2. LF_SBP apresenta valores médios superiores no grupo vasodepressor, cerca de 2 vezes superior à do grupo cardioinibitório, em ambos os períodos.

De acordo com as variações das bandas de frequência apresentadas e algumas correlações fisiopatológicas com as mesmas, é possível fazer descrever o comportamento do SNA de cada tipo de resposta ao teste de *Tilt*, nomeadamente ao ortostatismo e provocação farmacológica, e no caso de resposta positiva, nos períodos de pré-síncope e síncope.

No grupo com ***resposta negativa***, a mudança postural originou um aumento de LF/HF_RRI e LF/HF_SBP, como resposta compensatória à diminuição da pressão arterial, que ocorre devido à redistribuição do volume de sangue para as pernas, provocado pelo efeito gravitacional [1].

Na condição basal passiva, o grupo com resposta negativa apresenta valores médios de LF_RRI [1061,93 ms²] e HF_RRI [934,40 ms²] apresentam valores médios cerca de duas vezes superiores relativamente aos grupos com respostas positivas, correspondendo a valores normais [1]. Estas alterações sugerem a existência de disfunção autonómica cardíaca nos grupos nos quais a resposta ao teste de *Tilt* foi positiva.

A provocação farmacológica e a inclinação acentuam a diminuição da pressão sanguínea, sendo que o SNA responde com aumento de LF/HF_RRI (aumento de LF_RRI e diminuição de HF_RRI), com o objectivo de aumentar a FC, uma vez que LF_SBP e LF/HF_SBP se mantêm. Assim, pode-se concluir que o grupo com resposta negativa ao teste, apresenta um comportamento fisiológico tipicamente normal quando sujeito a situações que diminuem a pressão sanguínea [1, 10, 14].

No grupo com ***resposta vasodepressora***, a adopção do ortostatismo provoca um aumento considerável de LF_SBP e LF/HF_SBP, tanto na fase passiva como farmacológica, revelando grande variabilidade no que respeita à actividade simpática vascular, assim como boa activação e resposta dos baroreceptores aferentes face à diminuição da pressão sanguínea em condições de inclinação e provocação farmacológica.

Na subida para *tilt* na fase farmacológica (*tu2*) verifica-se uma diminuição significativa de HF_RRI ($p < 0,05$) relativamente à posição basal, que surge devido à necessidade de aumentar a FC, uma vez que a diminuição da pressão sanguínea é mais acentuada com a NTG.

No momento de pré-síncope, os valores médios de LF_SBP e LF/HF_SBP são menores relativamente ao 1.º minuto de adaptação ao *tilt*, correspondente à diminuição da PAS que se verifica no teste; no entanto, no momento de síncope verifica-se um aumento destes parâmetros, apesar de a PAS continuar a diminuir. Isto revela que a grande variabilidade da actividade simpática vascular neste grupo de indivíduos não é suficiente para manter a PAS. Simultaneamente, verifica-se um aumento significativo de HF_RRI ($p < 0,05$) e de LF_RRI ($p < 0,05$) no momento de síncope relativamente ao período precedente. O incremento de HF_RRI no período sincopal é muito menor que na resposta cardioinibitória, pelo que não se verifica uma diminuição da FC.

No grupo com *resposta cardioinibitória*, o facto de LF/HF_RRI não apresentar diferenças na mudança postural passiva, revela um défice autonómico a nível cronotrópico na manutenção das condições fisiológicas, face à acção da gravidade [1]. Apenas na fase farmacológica se verifica um aumento de LF/HF_RRI, uma vez que a diminuição da pressão sanguínea é mais acentuada. Em compensação verifica-se um aumento da actividade simpática vascular, nomeadamente na subida para *tilt* passiva (*tu1*), em que este grupo apresenta valores médios maiores relativamente aos restantes grupos ($p < 0,05$).

No período de síncope verifica-se manutenção de LF/HF_RRI em relação ao período precedente, com um aumento considerável de LF_RRI e de HF_RRI, que se traduz com uma diminuição da FC. Esta falência cronotrópica pode ser explicada pelo facto de a acção vagal ser mais rápida que a simpática (modulada pela acção vagal), provocando rapidamente diminuição da FC e por vezes assistolia [14,15].

CONCLUSÕES FINAIS

Em primeira análise, este estudo revela a utilidade e aplicabilidade da transformada de *wavelet* na análise em tempo-frequência do controlo autonómico cardiovascular durante o Teste de *Tilt*, permitindo localizar fenómenos transitórios, correspondentes a variações da actividade simpática (*LF*), parassimpática (*HF*) e o balanço simpato-vagal (*LF/HF*) do intervalo RR e da PAS, provocadas pela mudança postural e provocação farmacológica, assim nas fases de pré-síncope e síncope. Este método constitui assim uma forma rápida, inócua e não invasiva de monitorização e quantificação do controlo autonómico cardiovascular.

A correlação fisiológica entre as bandas de frequência e a actividade simpática (*Low Frequencies* – 0,04-0,15Hz) e parassimpática (*High Frequencies* – 0,15-0,40 Hz) resultantes da análise por *wavelet*, assim como a sua localização temporal, permitem diagnóstico de disfunções autonómicas e certificação do sucesso da terapêutica a administrar. Através das hipóteses consideradas, neste estudo foi possível retirar conclusões acerca das seguintes condições fisiopatológicas:

1. Resposta do SNA com a mudança postural e provocação farmacológica, revelando aumento de *LF/HF_RRI* e *LF/HF_SBP*, no grupo com resposta negativa.
2. Falência autonómica a nível cronotrópico no grupo com resposta cardioinibitória na adopção da mudança postural passiva, assim como no período de síncope.
3. Grande variabilidade da actividade simpática vascular no grupo com resposta vasodepressora ao longo do teste de *Tilt*.

Sugere-se o estudo desta condição clínica com maior número de indivíduos, de forma a obter maior conhecimento acerca do padrão de cada tipo de resposta ao teste de *Tilt*, assim como na obtenção de dados com significância estatística.

A aplicação da transformada de *Wavelet* como forma de avaliação do controlo autonómico cardiovascular também se pode revelar útil noutras condições clínicas, tais como estratificação de risco pós-enfarte agudo do miocárdio, Hipertensão Arterial e Síndrome de Taquicardia Ortostática Postural.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] SCHWALM, T.. Modern Tilt Table Testing and Non-Invasive Monitoring: Traditional and Innovative Applications in Theory and Practice. ABW Wissenschaftsverlag. Germany, 2006.
- [2] O'ROURKE, R. et al.. Hurst's, O Coração – Manual de Cardiologia. 11ª Edição. McGraw-Hill, 2006.
- [3] NANDINI, N. *et al.*. Pathophysiology and Management of Neurocardiogenic Syncope. The American Journal of Managed Care, 2004, vol.9,n.º4.
- [4] MAX HILZ, MJ, MATTHIAS, MD. Quantitative studies of autonomic function. Muscle & Nerve, Vol 33, I, p.6-20, 2006.
- [5] GUYTON & HALL. Tratado de Fisiologia Médica. Rio de Janeiro, 2002.
- [6] MACKAY, W.A.. Neurofisiologia sem lágrimas, 3ª Edição. Gulbenkian. Lisboa, 2006.
- [7] LOPES, S. Bio 2. São Paulo, Ed. Saraiva, 2002.
- [8] NISHIDA, S.. Departamento de Fisiologia. IB Inesp-Botucatu; Curso de Fisiologia, 2007; Ciclo de Neurofisiologia.
- [9] GANONG, W.F.. Review of Medical Physiology. Lange Medical Books/McGraw-Hill, 21ª Ed. New York, 2003.
- [10] THEWS, G.; VAMPEL, P. Autonomic Functions in Human Physiology. Springer-Verlag. Berlin, 1985.
- [11] WIKLUND, U.. Modelling and Analysis of Heart Rate Variability Signals: Wavelets and Autoregressive Methods in Clinical Environments [Dissertação]. Department of Radiation Sciences, Biomedical Engineering, Umea University. Sweden, 2001.
- [12] TUNA, JL. Arritmias Cardíacas: Aspectos Clínicos, Permanyer Portugal, 1993.

- [13] MOURA, T.; CATARINO, T.. Fisiologia do Coração, Outubro 2004 from World Wide Web[http://www.dq.fct.unl.pt/cadeiras/fisiolcel/main/PDF/seminarios/Fisiol_Cora%E7%E3o_Res_2.pdf].
- [14] ARMOUR, J.A.; ARDELL, J.L. Neurocardiology. Oxford University Press. New York/Oxford, 1994.
- [15] HEAD, J. Painful diabetic neuropathy – providing the best patient service. Diabetes Metab Res Rev 2003; 19 Suppl 1: S22-8.
- [16] IRIGOYEN, M.C., MOREIRA, E.D., IDA, F., PIRES, M., CESTARI, I.A., KRIEGER, E.M. Changes of renal sympathetic activity in acute and chronic conscious sinoaortic denervated rats. Hypertension, 1995; 26 (6-pt2): 1111-6.
- [17] ANGELIS, K., SANTOS, M.S.B., IRIGOYEN, M.C.. Sistema Nervoso Autônomo e Doença Cardiovascular. Revista da Sociedade de Cardiologia de Rio Grande do Sul. Ano XIII, n.º3, 2004.
- [18] BRYCHTA, R.J.. Wavelet analysis of autonomic and cardiovascular signals: Chapter VI: Wavelet Spectral Components of Vasovagal Syncope With and Without Asystole during Orthostatic Stress in Healthy Subjects [Dissertação]. Vanderbilt, 2006.
- [19] OCCHETTA, E., AUDOGLIO, R.. Malignant Vasovagal Syncope: Physiopathology, Diagnosis, Epidemiology, and Medical Treatment. Progress in Biomedical Research, 2003; vol. 8, n.º3.
- [20] KHALIL, M. *et al.*. Sympathovagal Imbalance in Pediatric Patients With Neurocardiogenic Syncope During Asymptomatic Time Periods. Journal of Electrocardiology, vol.37, 2004.
- [21] FREITAS, J. *et al.*, Síncope Neurocardiogénica: patogenia, diagnóstico e tratamento. Revista portuguesa de Cardiologia 15 (2): 103-109, 1996.
- [22] MALIK, M.. Clinical Guide to Cardiac Autonomic Tests. Department of Cardiological Sciences, St. George's Hospital School. London, 1998.
- [23] OLSHANSKY, B., CADMAN, C.S.. Pathogenesis and etiology of syncope, 2000.

- [24] TINETTI, M.E., WILLIAMS, C.S., GILL, T.M. Dizziness among older adults: a possible geriatric syndrome. *Ann Intern Med.* 2000; 132:337-344.
- [25] BRIGNOLE, M., *et al.*. New classification of haemodynamics of vasovagal syncope: beyond the VASIS classification – Analysis of the pre-syncopal phase of the tilt test without and with nitroglycerin challenge. *Europace* (2000), 2: 66-76.
- [26] MILLER, T.H., KRUSE, J.E. Evaluation of Syncope. *American Family Physician*, 2005; vol.72, n.º8: 1492-1500.
- [27] STRICKBERGER, S.A. *et al.*. AHA/ACCF Scientific Statement on the Evaluation of Syncope. *Circulation*, vol 13:316-327, 2006.
- [28] BARTOLETTI, A. *et al.*. The Italian Protocol: a simplified head-up tilt testing potentiated with oral nitroglycerin to assess patients with unexplained syncope, 2000; vol.2: 339-342.
- [29] SUTTON, R., PETERSEN, M, BRIGNOLE, M., RAVIELE, A., MENOZZI, C., GIANI, P. Proposed classification for tilted induced vasovagal syncope. *Eur J Cardiac Pacing Electrophysiology* 1992; 2:180-3.
- [30] GRUBB, B.P.. Neurocardiogenic Syncope and Related Disorders of Orthostatic Intolerance. *Circulation*, 2005; vol.111: 2997-3006.
- [31] TIMÓTEO, A.T. *et al.*. Utilização da Nitroglicerina na Fase Activa do teste de Inclinação: Haverá diferenças nos Idosos? *Revista Portuguesa de Cardiologia*, vol 26(4): 321-330, 2007.
- [32] DEL ROSSO, AD *et al.*. Shortened head-up tilt testing potentiated with sublingual nitroglycerin in patients with unexplained syncope. *Am Heart J*, vol 135: 564-70, 1998.
- [33] BRONZINO, J. *The Biomedical Engineering Handbook – Second Edition*, vol. I. IEEE Press-Springer.
- [34] TOMPKINGS.W.J.. *Biomedical Digital Signal Processing*. Prentice Hall, New Jersey, 1993.
- [35] BROWN, J.M.;CARR, J.J.. *Introduction to Biomedical Equipment Technology*. Third Edition. Prentice-Hall, 1998, New Jersey.

- [36] SEMMLOW, J.L.. Biosignal and Biomedical Image Processing – MATLAB Applications. Marcel Dekker Inc.; 2004.
- [37] Núcleo de Estudos da Função Autonómica. Uso do Sinal Electrocardiográfico para avaliação do Sistema Nervoso Autónomo cardíaco. Electrocardiografia Actual, 1.ª Edição. Psicossomática Psicanalítica, 1999.
- [38] ANIS RASSI et al.. Compreendendo melhor as medidas de análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca. Diagnósticos em Cardiologia, 2.ªEd., from World Wide Web [<http://www.cardios.com.br>].
- [39] ENDERLE, J.R. *et al.*. Introduction to Biomedical Engineering. Academic Express, 2000.
- [40] DANTAS, I.S. Aplicação da Transformada de Wavelets na Manobra de Valsalva. Monografia de Licenciatura. Instituto Superior Técnico, 2006.
- [41] TANAKA, K.; HARGENS, AR.. Wavelet packet transform for R-R interval variability. Medical Engineering & Physics, vol.26, p- 313-319, 2004.
- [42] BURRI, H. *et al.*. Wavelet transform for analysis of heart rate variability preceding ventricular arrhythmias in patients with ischemic heart disease. International Journal of Cardiology, vol.109, p- 101-107, 2006.
- [43] GARCIA, E.V. Processamento de sinais usando wavelets para caracterização da repolarização ventricular durante hipoglicémia. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Catarina. Agosto de 2005.
- [44] SILVA CARVALHO, L. *et al.*. Wavelet analysis applied to the autonomic evaluation during tilt manoeuvre in healthy subjects. CAR 16(2), 151, 2006.
- [45] DUCLA-SOARES, J.L. *et al.*. Wavelet analysis of autonomic outflow of normal subjects on head-up tilt, cold pressor test, valsalva manoeuvre and deep breathing. Exp. Physiol. (Apr 27), 2007.

- [46] KAWAGUCHI, T. et al.. Cardiovascular and autonomic nervous functions during acclimatization to hypoxia in conscious rats. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, vol 117; p: 97-104, 2005.
- [47] TAN, BH et al.. Wavelet Transform Analysis of Heart Rate Variability to Assess the Autonomic Changes Associated With Spontaneous Coronary Spasm of Variant Angina. *Journal of Electrocardiology*, vol.36, n.º2, 2003.
- [48] BELOVA, N.Y., MIHAYLOV, S.V., PIRYOVA, B.G.. Wavelet transform: A better approach for the evaluation of instantaneous changes in heart rate variability. *Autonomic Neuroscience*, 2007; vol.131, n.º 1-2:107-122.
- [49] THIBOS, L.N.. *Fourier Analysis for Beginners*. Visual Sciences Group. 2003.
- [50] POSTOLACHE, G. *et al.*. A practical approach of wavelets analysis to follow transitory modulation of the cardiac autonomic system after ethanol administration. *Instrumentation and Measurement*, 2003.
- [51] POSTOLACHE, G. *et al.*. A Wavelet-Based Method for Estimation of the Autonomic Balance Experimentally Drug Administration. *Instrumentation and Measurement*, 2003.
- [52] PESTANA, M.H.; GAGEIRO, J.N.. *Análise de Dados para as Ciências Sociais – a Complementaridade do SPSS*. 4ª Edição. Edições Sílabo.

ANEXOS

ANÁLISE DESCRITIVA DOS DADOS

Quadro 10: Estatísticas descritivas dos indivíduos por tipo de resposta ao teste de *Tilt*: Negativo

Variáveis	n	Média	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Mediana	Mínimo	Máximo
				Limite Inferior	Limite Superior			
LFHF_RRI_b1	16	1,69	0,49	0,64	2,73	1,12	0,12	7,24
LF_RRI_b1	16	1.061,93	413,30	180,99	1.942,86	676,32	16,85	6.293,46
HF_RRI_b1	16	934,40	365,40	155,58	1.713,22	366,29	23,24	4.813,67
LFHF_SBP_b1	16	3,59	0,79	1,90	5,28	3,19	0,43	11,12
LF_SBP_b1	16	2,58	0,68	1,12	4,04	1,51	0,29	10,22
LFHF_RRI_tu1	16	1,89	0,53	0,75	3,03	0,88	0,18	6,82
LF_RRI_tu1	16	779,30	294,66	151,25	1.407,35	320,51	10,69	3.940,50
HF_RRI_tu1	16	464,06	142,99	159,27	768,84	230,22	28,54	1.850,21
LFHF_SBP_tu1	15	3,04	0,42	2,15	3,93	3,08	0,36	5,61
LF_SBP_tu1	15	3,20	0,67	1,76	4,64	2,42	0,61	10,05
LFHF_RRI_ta1	16	2,28	0,54	1,13	3,42	1,67	0,13	8,64
LF_RRI_ta1	16	789,03	227,99	303,09	1.274,97	465,11	19,06	3.048,34
HF_RRI_ta1	16	427,43	115,45	181,36	673,50	349,95	8,68	1.595,15
LFHF_SBP_ta1	16	2,39	0,42	1,50	3,28	2,01	0,54	5,93
LF_SBP_ta1	16	3,02	0,58	1,78	4,25	2,49	0,57	7,91
LFHF_RRI_td1	15	1,64	0,42	0,74	2,54	1,09	0,21	6,31
LF_RRI_td1	16	1.412,83	482,01	385,46	2.440,21	420,32	25,79	7.638,32
HF_RRI_td1	15	799,38	174,30	425,55	1.173,22	706,17	28,81	2.292,13
LFHF_SBP_td1	15	3,72	0,55	2,53	4,91	3,68	0,41	7,92
LF_SBP_td1	15	47,91	36,11	-29,54	125,37	6,58	1,87	549,98
LFHF_RRI_ntg	14	1,55	0,46	0,56	2,54	1,09	0,28	7,13
LF_RRI_ntg	14	639,52	279,09	36,59	1.242,45	245,01	9,81	3.111,35
HF_RRI_ntg	14	691,05	240,81	170,81	1.211,29	193,64	4,34	2.825,45
LFHF_SBP_ntg	14	2,57	0,68	1,11	4,03	1,71	0,52	8,93
LF_SBP_ntg	14	1,96	0,39	1,11	2,81	1,64	0,55	5,17
LFHF_RRI_tu2	11	1,23	0,46	0,20	2,25	0,42	0,03	4,09
LF_RRI_tu2	10	364,86	107,89	120,80	608,93	317,11	9,82	983,18
HF_RRI_tu2	11	683,17	296,83	21,81	1.344,54	204,82	13,12	3.204,05
LFHF_SBP_tu2	14	1,81	0,40	0,95	2,67	1,76	0,28	4,77
LF_SBP_tu2	14	4,73	2,04	0,31	9,14	1,92	0,18	28,58
LFHF_RRI_ta2	14	3,45	1,16	0,94	5,96	2,20	0,58	17,63
LF_RRI_ta2	14	675,61	179,72	287,34	1.063,89	415,68	25,34	2.054,51
HF_RRI_ta2	14	304,31	99,52	89,31	519,31	201,40	8,45	1.317,23
LFHF_SBP_ta2	13	2,62	0,56	1,39	3,84	2,09	0,35	7,25
LF_SBP_ta2	13	5,53	2,19	0,74	10,31	2,34	0,74	29,35
LFHF_RRI_td2	13	2,51	0,58	1,24	3,78	1,66	0,52	8,02
LF_RRI_td2	13	1.136,05	317,11	445,12	1.826,98	842,47	17,07	3.177,52
HF_RRI_td2	13	502,73	149,75	176,46	829,00	399,53	19,05	1.848,99
LFHF_SBP_td2	13	2,41	0,43	1,48	3,35	2,34	0,33	5,64
LF_SBP_td2	13	7,16	2,81	1,04	13,28	3,04	0,91	39,44

Quadro 11: Estatísticas descritivas dos indivíduos por tipo de resposta ao teste de *Tilt*: Vasodepressora

Variáveis	n	Média	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Mediana	Mínimo	Máximo
				Limite Inferior	Limite Superior			
LFHF_RRI_b1	10	2,68	1,00	0,42	4,94	1,73	0,64	11,31
LF_RRI_b1	10	473,88	163,82	103,30	844,46	295,56	33,49	1.546,09
HF_RRI_b1	10	500,07	259,86	-87,77	1.087,91	125,11	2,96	2.425,38
LFHF_SBP_b1	10	2,30	0,49	1,20	3,40	2,18	0,44	4,92
LF_SBP_b1	10	3,00	0,59	1,66	4,33	3,01	0,53	6,82
LFHF_RRI_tu1	9	1,25	0,45	0,20	2,29	0,79	0,05	4,11
LF_RRI_tu1	8	576,45	283,18	-93,16	1.246,05	204,71	50,01	2.214,65
HF_RRI_tu1	9	628,77	302,94	-69,80	1.327,34	348,69	24,41	2.967,56
LFHF_SBP_tu1	10	5,75	1,39	2,61	8,89	5,56	1,57	16,43
LF_SBP_tu1	10	5,81	1,06	3,40	8,22	4,77	1,70	11,83
LFHF_RRI_ta1	9	4,13	1,24	1,27	6,99	2,77	1,19	11,66
LF_RRI_ta1	9	681,57	248,18	109,26	1.253,88	426,61	79,08	2.455,45
HF_RRI_ta1	9	258,48	101,28	24,92	492,04	102,53	36,59	824,45
LFHF_SBP_ta1	10	3,64	0,74	1,96	5,32	3,43	0,78	7,80
LF_SBP_ta1	10	7,76	1,40	4,59	10,93	6,67	2,68	15,76
LFHF_RRI_td1	7	3,04	0,81	1,05	5,03	2,27	0,53	6,35
LF_RRI_td1	7	2.475,94	1.492,59	-1.176,31	6.128,18	158,68	101,94	10.088,30
HF_RRI_td1	7	1.275,88	971,74	-1.101,89	3.653,65	140,65	22,03	7.019,38
LFHF_SBP_td1	6	4,95	2,18	-0,66	10,56	3,75	0,53	15,02
LF_SBP_td1	6	10,41	5,04	-2,54	23,36	3,78	2,00	32,74
LFHF_RRI_ntg	8	2,65	0,93	0,45	4,84	1,74	0,45	7,08
LF_RRI_ntg	8	1.256,54	761,00	-542,93	3.056,01	405,53	34,86	6.402,03
HF_RRI_ntg	8	1.017,19	555,44	-296,23	2.330,60	198,33	4,95	3.980,05
LFHF_SBP_ntg	8	3,84	1,75	-0,29	7,97	1,97	0,07	15,24
LF_SBP_ntg	8	6,56	2,79	-0,02	13,15	4,32	0,16	25,68
LFHF_RRI_tu2	8	1,71	0,66	0,14	3,28	0,87	0,42	6,09
LF_RRI_tu2	8	269,09	87,15	63,02	475,17	205,85	4,63	735,67
HF_RRI_tu2	8	216,66	58,39	78,59	354,73	192,07	2,03	471,89
LFHF_SBP_tu2	8	3,99	1,02	1,58	6,40	2,74	1,54	9,71
LF_SBP_tu2	8	7,25	1,51	3,69	10,82	8,11	1,23	11,53
LFHF_RRI_ta2	7	3,77	0,87	1,65	5,89	3,96	1,16	7,77
LF_RRI_ta2	7	631,07	285,65	-67,89	1.330,04	392,83	79,66	2.241,99
HF_RRI_ta2	7	368,11	266,70	-284,48	1.020,69	51,88	27,05	1.954,38
LFHF_SBP_ta2	8	4,02	1,43	0,63	7,41	2,43	0,91	12,49
LF_SBP_ta2	8	13,65	5,32	1,06	26,24	9,55	1,22	47,33
LFHF_RRI_préSVV	9	6,23	1,21	3,43	9,03	6,32	0,46	10,62
LF_RRI_préSVV	9	525,53	347,29	-275,31	1.326,38	58,44	7,09	3.109,70
HF_RRI_préSVV	9	85,09	53,16	-37,50	207,68	21,16	0,75	497,08
LFHF_SBP_préSVV	9	3,02	0,63	1,56	4,48	2,50	0,76	6,07
LF_SBP_préSVV	9	11,39	5,33	-0,91	23,69	4,51	1,33	52,11
LFHF_RRI_SVV	8	12,09	7,13	-4,76	28,94	2,48	1,19	60,38
LF_RRI_SVV	8	18.016,46	17.576,5	-23.545,36	59.578,28	234,36	91,22	141.045,00
HF_RRI_SVV	8	461,89	292,43	-229,59	1.153,37	79,19	6,45	2.421,72
LFHF_SBP_SVV	8	5,86	4,72	-5,29	17,01	1,48	0,16	38,83
LF_SBP_SVV	8	20,08	16,91	-19,90	60,06	3,42	0,58	138,31

Quadro 12: Estatísticas descritivas dos indivíduos por tipo de resposta ao teste de *Tilt*: Cardioinibitória

Variáveis	n	Média	Erro Padrão	Intervalo de Confiança 95%		Mediana	Mínimo	Máximo
				Limite Inferior	Limite Superior			
LFHF_RRI_b1	3	1,77	0,45	-0,15	3,69	1,96	0,92	2,43
LF_RRI_b1	3	615,06	235,08	-396,40	1.626,51	557,47	239,75	1.047,95
HF_RRI_b1	3	386,88	140,99	-219,74	993,51	432,72	123,01	604,92
LFHF_SBP_b1	2	3,01	0,98	-9,40	15,41	3,01	2,03	3,98
LF_SBP_b1	2	1,52	0,19	-0,90	3,93	1,52	1,33	1,71
LFHF_RRI_tu1	3	1,77	1,39	-4,19	7,74	0,62	0,17	4,53
LF_RRI_tu1	3	779,85	635,56	-1.954,76	3.514,45	160,18	128,52	2.050,84
HF_RRI_tu1	3	503,41	143,35	-113,37	1.120,19	467,54	275,01	767,68
LFHF_SBP_tu1	2	9,45	2,76	-25,57	44,48	9,45	6,70	12,21
LF_SBP_tu1	2	5,86	0,55	-1,15	12,88	5,86	5,31	6,42
LFHF_RRI_ta1	3	1,74	0,52	-0,48	3,96	1,81	0,81	2,59
LF_RRI_ta1	3	645,55	287,76	-592,57	1.883,66	538,84	209,14	1.188,67
HF_RRI_ta1	3	338,44	61,56	73,57	603,31	298,11	257,86	459,35
LFHF_SBP_ta1	3	4,39	1,98	-4,14	12,93	5,65	0,51	7,03
LF_SBP_ta1	3	2,82	1,05	-1,70	7,34	2,47	1,20	4,79
LFHF_RRI_td1	3	1,56	0,50	-0,61	3,72	1,31	0,83	2,52
LF_RRI_td1	3	472,10	172,14	-268,56	1.212,75	566,22	138,24	711,83
HF_RRI_td1	3	400,09	236,18	-616,11	1.416,30	228,85	104,47	866,96
LFHF_SBP_td1	3	6,99	2,74	-4,79	18,77	8,08	1,79	11,09
LF_SBP_td1	3	4,47	0,41	2,72	6,22	4,46	3,77	5,18
LFHF_RRI_ntg	3	1,79	0,54	-0,55	4,14	1,53	1,01	2,84
LF_RRI_ntg	3	1.420,67	773,98	-1.909,50	4.750,84	1.004,40	337,62	2.920,00
HF_RRI_ntg	3	1.219,66	846,74	-2.423,57	4.862,89	655,37	119,02	2.884,59
LFHF_SBP_ntg	3	2,41	0,82	-1,11	5,92	1,72	1,46	4,03
LF_SBP_ntg	3	1,86	0,51	-0,34	4,05	2,20	0,85	2,52
LFHF_RRI_tu2	3	0,98	0,26	-0,15	2,10	0,83	0,62	1,49
LF_RRI_tu2	3	700,59	224,99	-267,47	1.668,64	482,67	468,59	1.150,49
HF_RRI_tu2	3	708,68	66,36	423,13	994,22	756,85	577,48	791,70
LFHF_SBP_tu2	3	8,81	4,26	-9,54	27,16	8,66	1,50	16,27
LF_SBP_tu2	3	12,04	6,33	-15,19	39,26	13,54	0,41	22,17
LFHF_RRI_ta2	3	3,65	0,94	-0,40	7,71	3,02	2,43	5,50
LF_RRI_ta2	3	364,63	85,56	-3,52	732,77	352,88	222,65	518,35
HF_RRI_ta2	3	100,95	7,85	67,16	134,74	94,40	91,87	116,59
LFHF_SBP_ta2	3	3,20	1,74	-4,30	10,70	1,48	1,44	6,69
LF_SBP_ta2	3	2,81	0,72	-0,30	5,92	2,99	1,48	3,96
LFHF_RRI_préSVV	3	3,23	1,32	-2,46	8,93	1,92	1,91	5,88
LF_RRI_préSVV	3	628,84	182,91	-158,17	1.415,85	729,99	273,80	882,73
HF_RRI_préSVV	3	296,63	127,40	-251,51	844,78	382,84	45,89	461,18
LFHF_SBP_préSVV	3	3,59	1,40	-2,44	9,61	2,39	2,00	6,38
LF_SBP_préSVV	3	5,13	1,46	-1,14	11,41	6,17	2,25	6,97
LFHF_RRI_SVV	3	3,36	2,21	-6,14	12,87	1,67	0,67	7,74
LF_RRI_SVV	3	100.986,49	68.708,78	-194.643,55	396.616,53	68.791,00	1.389,47	232.779,00
HF_RRI_SVV	3	43.757,98	29.811,98	-84.512,60	172.028,57	29.387,10	829,85	101.057,00
LFHF_SBP_SVV	3	5,79	2,56	-5,24	16,83	4,96	1,82	10,59
LF_SBP_SVV	3	7,71	4,29	-10,73	26,16	7,68	0,31	15,16

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Hipótese de investigação n.º1

Quadro 13: Resultados da comparação das variáveis *Balanço Simpato-Vagal do intervalo RR (LH/HF_RRI)*; *Actividade simpática do intervalo RR (LF_RRI)*; *Actividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI)*; *Balanço Simpato-Vagal da Pressão Arterial Sistólica (LF/HF_SBP)* e *Actividade simpática da pressão arterial sistólica (LF_SBP)* nos diferentes momentos do teste quando a resposta ao teste de Tilt é **Negativa**.

Variáveis	Nível de significância (p value)	Estatística de teste (F)
LH/HF_RRI	0,372	6,476
LF_RRI	0,771	3,293
HF_RRI	0,803	3,048
LF/HF_SBP	0,212	8,381
LF_SBP	0,042	13,095

F: Teste de Friedman

Quadro 14: Resultados da comparação da variável *actividade simpática da Pressão Arterial Sistólica (LF_SBP)* nos momentos do teste onde foram encontradas diferenças significativas quando a resposta ao teste de Tilt é **Negativa**.

Variáveis	Nível de significância (p value)	Estatística de teste (W)
LF_SBP_td1 vs LF_SBP_b1	0,011	-2,551
LF_SBP_td1 vs LF_SBP_tu1	0,034	-2,118
LF_SBP_td1 vs LF_SBP_ta1	0,016	-2,411
LF_SBP_ntg vs LF_SBP_td1	0,002	-3,110
LF_SBP_tu2 vs LF_SBP_td1	0,007	-2,691
LF_SBP_ta2 vs LF_SBP_td1	0,010	-2,589

W: Teste Wilcoxon

Quadro 15: Resultados da comparação das variáveis *Balanço Simpato-Vagal do intervalo RR (LH/HF_RRI)*; *Actividade simpática do intervalo RR (LF_RRI)*; *Actividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI)*; *Balanço Simpato-Vagal da Pressão Arterial Sistólica (LF/HF_SBP)* e *Actividade simpática da pressão arterial sistólica (LF_SBP)* nos diferentes momentos do teste quando a resposta ao teste de Tilt é **Vasodepressora**.

Variáveis	Nível de significância (p value)	Estatística de teste (F)
LH/HF_RRI	0,124	12,667
LF_RRI	0,044	15,867
HF_RRI	0,022	17,956
LF/HF_SBP	0,697	5,560
LF_SBP	0,697	5,556

F: Teste de Friedman

Quadro 16: Resultados da comparação da variável *atividade simpática do intervalo RR (LF_RRI)* nos momentos do teste onde foram encontradas diferenças significativas quando a resposta ao teste de Tilt é **Vasodepressora**.

Variáveis	Nível de significância (p value)	Estatística de teste (W)
LF_RRI_td1 vs LF_RRI_préSVV	0,028	-2,201
LF_RRI_tu2 vs LF_RRI_ntg	0,012	-2,521
LF_RRI_préSVV vs LF_RRI_ntg	0,018	-2,366
LF_RRI_SVV vs LF_RRI_tu2	0,018	-2,366
LF_RRI_SVV vs LF_RRI_PréSVV	0,012	-2,521

W: Teste Wilcoxon

Quadro 17: Resultados da comparação da variável *atividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI)* nos momentos do teste onde foram encontradas diferenças significativas quando a resposta ao teste de Tilt é **Vasodepressora**.

Variáveis	Nível de significância (p value)	Estatística de teste (W)
HF_RRI_préSVV vs HF_RRI_b1	0,015	-2,429
HF_RRI_préSVV vs HF_RRI_tu1	0,025	-2,240
HF_RRI_ta2 vs HF_RRI_td1	0,028	-2,179
HF_RRI_préSVV vs HF_RRI_td1	0,028	-2,201
HF_RRI_tu2 vs HF_RRI_ntg	0,017	-2,380
HF_RRI_ta2 vs HF_RRI_ntg	0,018	-2,366
HF_RRI_préSVV vs HF_RRI_ntg	0,018	-2,366
HF_RRI_préSVV vs HF_RRI_tu2	0,043	-2,028
HF_RRI_préSVV vs HF_RRI_ta2	0,046	-1,992
HF_RRI_SVV_HF vs RRI_préSVV	0,012	-2,521

W: Teste Wilcoxon

Quadro 18: Resultados da comparação das variáveis *Balanço Simpato-Vagal do intervalo RR (LH/HF_RRI); Atividade simpática do intervalo RR (LF_RRI); Atividade parassimpática do intervalo RR (HF_RRI); Balanço Simpato-Vagal da Pressão Arterial Sistólica (LF/HF_SBP) e Atividade simpática da pressão arterial sistólica (LF_SBP)* nos diferentes momentos do teste quando a resposta ao teste de Tilt é **Cardioinibitória**.

Variáveis	Nível de significância (p value)	Estatística de teste (F)
LH/HF_RRI	0,168	11,644
LF_RRI	0,294	9,600
HF_RRI	0,136	12,356
LF/HF_SBP	0,619	4,429
LF_SBP	0,638	4,286

F: Teste de Friedman

Hipótese de investigação n.º2

Quadro 19: Resultados da comparação nos tipos de respostas ao teste de *Tilt* a cada uma das variáveis nos diferentes momentos do teste.

Variáveis	Nível de significância (p value)	Estatística de teste (K-W)
LFHF_SBP_tu1	0,017	8,131
LF_SBP_tu1	0,037	6,617
LF_SBP_ta1	0,009	9,451
LF_SBP_ntg	0,049	6,030

K-W: Teste de Kruskal-Wallis

Quadro 20: Resultados das comparações múltiplas, nas variáveis que apresentaram diferenças estatisticamente significativas ao nível de 5% no teste de Kruskal-Wallis.

Variáveis	Método Tukey/Dunnet's T ₃	Nível de Significância (p value)	Grupo	Médias	Diferenças de médias
LF/HF_SBP_tu1	Tukey	0,027	Card-Neg	9,452 – 3,038	6,41
LF_SBP_tu1	Tukey	0,086	Neg-Vaso	3,199 – 5,811	-2,61
LF_SBP_ta1	Dunnet's T ₃	0,025	Neg-Vaso	3,019 – 7,758	-4,74
LF_SBP_ntg	Tukey	0,083	Neg-Vaso	1,959 – 6,563	-4,60

Quadro 21: Resultados da comparação das variáveis dos períodos de pré-síncope e síncope existentes quando a resposta ao teste de *Tilt* é **Vasodepressora e Cardioinibitória**.

Variáveis	Nível de Significância (p value)	Grupo	Médias	Estatística de teste (M-W)
HF_RRI_SVV	0,025	Card – Vaso	43757,98 – 461,89	1,00

M-W: Teste de Mann Whitney