

PROTOCOLOS

Fractalidade e comportamento caótico da variabilidade da frequência cardíaca como preditores de hipotensão após raquianestesia: protocolo de ensaio clínico randomizado

Fractality and chaotic behavior of heart rate variability as hypotension predictors after spinal anesthesia: Study protocol for a randomized controlled trial

Hermes Melo Teixeira Batista^{1,2,3}, Gylmara Bezerra de Menezes Silveira⁴, Marcelo Ferraz Campos¹, Juliana Spat Carlesso¹, Vítor Engracia Valenti⁵, Rodrigo Daminello Raimundo¹, Andrés Ricardo Pérez Riera¹

 Open access

¹Laboratório de Delineamento e Escrita Científica, Centro Universitário Saúde ABC – Santo André (SP), Brasil.

²Departamento de Anestesiologia, Hospital Universitário Júlio Bandeira (HUJB) – Cajazeiras (PB), Brasil.

³Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte (Estácio FMJ) – Juazeiro do Norte (CE), Brasil.

⁴Hospital Regional do Cariri (ISGH) – Juazeiro do Norte (CE), Brasil.

⁵Departamento de Terapia da Fala e Audiologia, Faculdade de Filosofia e Ciências (UNESP) – Marília (SP), Brasil.

Autor correspondente

riera@uol.com.br

Manuscrito recebido: Dezembro 2018

Manuscrito aceito: Maio 2019

Versão online: Outubro 2019

Resumo

Introdução: Todas as drogas e técnicas que induzem o estado anestésico atuam de alguma forma no SNA. A administração de anestésicos locais no espaço subaracnóideo produz bloqueio motor, sensitivo e simpático, com latências e níveis de bloqueio variáveis e independentes. O bloqueio motor é o primeiro a ser instalado, seguido pelo simpático e sensitivo. O bloqueio simpático afeta de 2 a 6 dermatômeros acima do bloqueio sensitivo. A recuperação da raquianestesia é avaliada através de uma escala definida em 1979 por Bromage e baseia-se exclusivamente no retorno da função motora e não leva em conta a recuperação da atividade da SNA. A persistência do bloqueio simpático pode implicar em maior incidência de retenção urinária, bradicardia e hipotensão.

Objetivo: Caracterizar a variabilidade da frequência cardíaca durante anestesia subaracnóidea por meio de métodos lineares no domínio da frequência e métodos não lineares no domínio caos e definir a duração do bloqueio autonômico em raquianestesia através desses parâmetros, bem como identificar índices de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) que podem ser usados como preditores de hipotensão perioperatória.

Método: Um ensaio clínico randomizado, duplo-cego será realizado em um hospital de grande porte localizado na região sul do Ceará, no Brasil, e no HUJB em Cajazeiras, na Paraíba. Sessenta pacientes do ambulatório de anestesia serão incluídos. Os pacientes serão divididos em dois grupos: um grupo receberá Bupivacaína com clonidina e o outro grupo receberá apenas bupivacaína na dose de 15 mg. A amostra será composta por 60 pacientes ASA I a III, a serem submetidos a cirurgia ortopédica de membros inferiores e abdome inferior sob raquianestesia. A Variabilidade da Frequência Cardíaca será avaliada em três momentos: repouso, antes da anestesia; 20 min após a instalação do bloqueio, e no momento da recuperação da função motora, de acordo com os critérios de Bromage. Será avaliada a incidência de hipotensão perioperatória nos dois grupos. Métodos lineares serão utilizados no domínio da frequência e não-lineares no domínio do caos: plot de Poincaré, entropia aproximada, Análise de Flutuação Destendenciada (DFA) e Dimensão de Correlação. Os dados serão recolhidos através de um cardiofrequencímetro Polar V800® e devidamente submetidos para análise e filtragem pelo software Kubios 3.0®.

Discussão: Na literatura encontramos dados avaliando a instalação do bloqueio simpático através da VFC utilizando métodos lineares, no entanto, faltam estudos utilizando métodos baseados no domínio do caos. Alguns estudos abordam o valor da VFC como um preditor de hipotensão após a anestesia subaracnóidea, principalmente usando métodos lineares no domínio da frequência. Entende-se ser importante analisar esses fatores utilizando métodos já validados no domínio do caos, complexidade e fractalidade, mais compatíveis com a complexidade do comportamento dos sistemas biológicos, na caracterização da função autonômica durante a anestesia subaracnóidea. Registro: O ensaio clínico foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC) sob o número RBR-4Q53D6.

Palavras-chave: anestesia espinhal, Sistema Nervoso Autônomo, frequência cardíaca, sala de recuperação pós anestésico, bloqueio simpático, hipotensão

Suggested citation: Batista HMT, Silveira GBM, Campos MF, Carlesso JS, Valenti VE, Raimundo RD, Riera ARP. Fractality and chaotic behavior of heart rate variability as hypotension predictors after spinal anesthesia: Study protocol for a randomized controlled trial. *J Hum Growth Dev.* 2019; 29(2): 284-294. DOI: <http://doi.org/10.7322/jhgd.v29.9433>

Síntese dos autores

Por que este estudo foi feito?

A administração de anestésicos locais no espaço intratecal bloqueia a condução nervosa sensitiva, motora e simpática. Durante toda a duração do bloqueio, os pacientes devem receber monitorização constante. Os critérios de alta da sala de recuperação pós anestésica avaliam apenas a recuperação da função motora.

O que os pesquisadores fizeram e encontraram?

Os pesquisadores conduziram um protocolo de ensaio clínico randomizado com o objetivo de avaliar a função autonômica no momento da recuperação motora em pacientes que receberam raquianestesia com bupivacaína isobárica isoladamente ou bupivacaína isobárica associados à clonidina. Os resultados aguardam publicação.

O que essas descobertas significam?

Caso confirmada a hipótese inicial, os achados devem sugerir uma revisão dos critérios de alta da sala de recuperação pós anestésica em pacientes que receberam raquianestesia e incluir a avaliação do sistema nervoso autônomo, além da avaliação da recuperação da função motora.

INTRODUÇÃO

A anestesia subaracnóidea consiste na administração de anestésicos locais no espaço intratecal, suprimindo a condução nervosa na medula espinhal, induzindo insensibilidade e possibilitando a realização de intervenções cirúrgicas sem dor. É uma técnica relativamente simples e de baixo custo, sendo amplamente utilizada em todo o mundo¹.

Os anestésicos locais têm afinidade seletiva para vários tipos de fibras nervosas, o que é chamado de bloqueio diferencial. As fibras do sistema nervoso simpático tem uma sensibilidade maior, sendo bloqueadas por menores concentrações anestésicas, seguidas das fibras sensitivas responsáveis pela sensação de dor e tato e, finalmente, pelas fibras motoras^{1,2}.

O bloqueio das fibras eferentes simpáticas é responsável pelas principais complicações decorrentes da raquianestesia e pela intensidade de bradicardia e hipotensão relacionada à altura atingida pelo bloqueio. Níveis acima de T4 estão fortemente associados a essas complicações. A altura de bloqueio é diferente para cada tipo de fibra nervosa, com o bloqueio sensitivo atingindo dois dermatômos acima do bloqueio motor e o bloqueio simpático pode atingir até seis dermatômos acima do sensitivo. Supõe-se que a duração do bloqueio simpático, que se instala primeiro, também cesse seus efeitos antes do bloqueio sensitivo e motor, presumindo-se uma duração de ação similar do anestésico local em todas as fibras nervosas².

Várias complicações podem estar associadas à anestesia subaracnoidea, sendo as mais comuns bradicardia, náusea, vômito, hipotensão e ansiedade. Há relatos na literatura de parada cardiorrespiratória logo após a raquianestesia. A taxa de complicações é inerente à condição clínica do paciente, à patologia cirúrgica ou à altura atingida do bloqueio anestésico, entretanto há relatos de parada cardiorrespiratória após raquianestesia em pacientes saudáveis sem comorbidades prévias^{3,4}. A identificação precoce de maior propensão a complicações é importante para reduzir o tempo entre o diagnóstico e a conduta, implicando em redução da morbimortalidade^{1,3,4}.

A alta da sala de recuperação pós-anestésica em pacientes que recebem raquianestesia obedece à Escala de Bromage, que avalia qualitativamente o retorno da função motora, sem, no entanto, levar em consideração o componente autonômico⁵. Como a instalação do bloqueio é diferencial, acredita-se que sua duração também varie, e que os pacientes que atingirem o grau II da Escala Bromage, com função motora considerada recuperada, ainda possam apresentar bloqueio simpático, estando sujeitos às complicações decorrentes desta⁵.

O funcionamento do coração não ocorre de maneira exatamente regular. O nodo sinusal controla a frequência cardíaca enviando a ordem de batimento entre 60 e 90 bpm. No entanto, os sistemas nervosos simpático e parassimpático estão em constante conflito modulando essa informação. O simpático tende a aumentar a frequência cardíaca e o parassimpático a diminuir. O resultado é uma diferença de alguns milissegundos entre cada pulsação, mesmo em um ritmo regular. Essa variação é considerada fisiológica e saudável, pois reflete a capacidade do organismo de responder às diversas demandas externas e internas. Ou seja, alta variabilidade da frequência cardíaca significa saúde. Enquanto baixa variabilidade indica a incapacidade do organismo de se adaptar para atender as variações; sejam fisiológicas ou não; das demandas metabólicas do indivíduo, ou seja, patologia ou envelhecimento⁶.

A avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca é uma técnica validada utilizada mundialmente para avaliar o funcionamento global do sistema nervoso autônomo ou de seus componentes simpáticos e parassimpáticos. Alguns estudos demonstram as mudanças na VFC durante a instalação da anestesia subaracnoidea⁷; no entanto, nenhum estudo foi encontrado descrevendo mudanças na VFC durante a recuperação da anestesia, nem a duração do bloqueio simpático. A Figura 1 demonstra a evolução do espectograma durante o perioperatório de um paciente submetido a procedimento cirúrgico ortopédico sob raquianestesia.

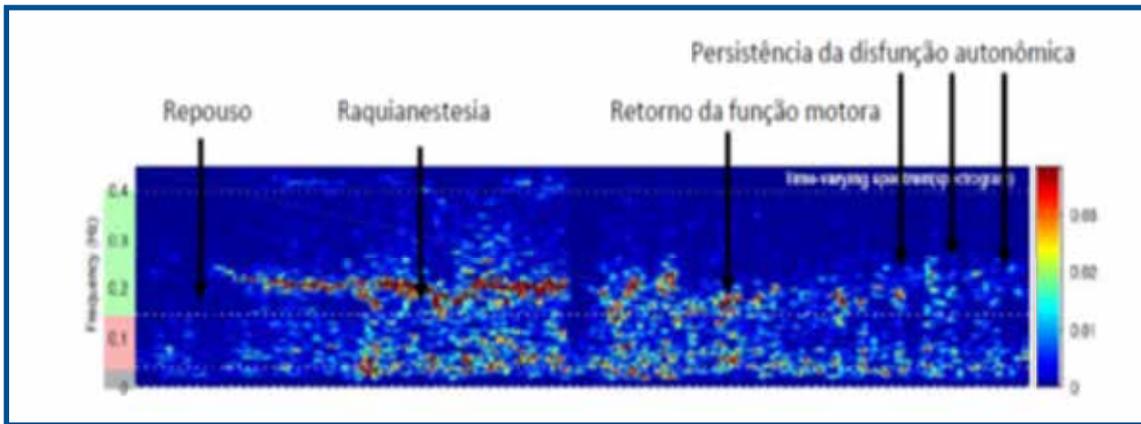


Figura 1: Análise espectral de um paciente do repouso à alta da SRPA, demonstrando retorno da função autonômica posterior ao retorno da função motora após a anestesia subaracnóide.

Hipóteses

1. Pacientes que recebem raquianestesia apresentam redução da variabilidade da frequência cardíaca e, ao atingir os critérios de alta da SRPA pela escala de Bromage, ainda apresentam bloqueio simpático residual, estando sujeitos ao maior risco de hipotensão postural, retenção urinária e hipotermia.
2. Pacientes com baixa variabilidade da frequência cardíaca em repouso têm maior risco de hipotensão e mortalidade após o bloqueio subaracnóideo.
3. Clonidina administrada no espaço subaracnoide como adjuvante a raquianestesia aumenta o risco de hipotensão perioperatória.

Assim, o objetivo deste estudo é avaliar modulação autonômica cardíaca durante a hipotensão perioperatória causada por anestesia subaracnóide.

MÉTODO

Desenho do estudo

Este é um ensaio clínico randomizado, duplo-cego que será realizado em um hospital de grande porte localizado na região sul do Ceará, Brasil. Sessenta pacientes do ambulatório de anestesia foram incluídos. Os pacientes

serão divididos em dois grupos: um grupo receberá Bupivacaína com clonidina e o outro grupo receberá apenas bupivacaína na dose de 15 mg. O estudo, a ser realizado no município de Juazeiro do Norte, Ceará, Brasil e no HUIB em Cajazeiras, na Paraíba. A amostra será composta por 60 pacientes ASA I a III, submetidos à cirurgia ortopédica de membros inferiores e abdome inferior sob raquianestesia. A Variabilidade da Frequência Cardíaca será avaliada em três momentos: repouso, antes da anestesia; 20 min após a instalação do bloqueio, e no momento da recuperação da função motora de acordo com os critérios de Bromage e os índices prognósticos serão avaliados no desenvolvimento de hipotensão perioperatória nos dois grupos (Tabela 1). Métodos lineares serão utilizados no domínio da frequência e não-lineares no domínio do caos, plot de Poincaré, entropia aproximada, Análise de Flutuação Destendenciada (DFA) e Dimensão de Correlação. Os dados serão coletados através de um cardiófrequencímetro Polar V800® e devidamente submetidos à análise e filtragem pelo software Kubios 3.0®. A coleta será realizada no período de 1º de outubro de 2018 a 01 de março de 2019.

A estrutura do estudo será baseada no protocolo SPIRIT-PRO encontrada na rede Equator.

Tabela 1: Momentos de realização de medidas de VFC

	medida de VFC 1	medida de VFC 2	medida de VFC 3
Hora de coleta	Descansar	Instalada Subaracnóide anestesia	Retorno de função motora (dispensado da SRPA)

VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca.

Tamanho da amostra

Usando um erro amostral de 5% e um nível de confiança de 95% para erro tipo I, atingimos um número de 30 indivíduos para cada grupo. A VFC será avaliada em três momentos iniciais: durante o repouso antes da administração da raquianestesia; 20 minutos após o bloqueio anestésico e quando o paciente atingir os critérios de alta da SRPA pelo Escore de Bromage. O controle para comparação será a VFC em repouso antes da anestesia. Serão utilizados os seguintes métodos de avaliação da VFC baseados na teoria do caos: a análise de flutuação destendenciada, entropia aproximada, o gráfico de Poincaré e a dimensão de correlação.

Os dados serão coletados com o cardiófrequencímetro polar V800 e analisados e filtrados manualmente a princípio, e em seguida sofrerão filtragem automática com o software Kubios HRV 3.0. A altura do bloqueio atingido será medida e registrada em todos os pacientes por meio do teste de sensibilidade térmica, além da monitorização padrão indicada para condução segura de uma anestesia padrão (níveis pressóricos, ECG, temperatura, oximetria de pulso).

Recrutamento

O recrutamento dos pacientes será realizado no preparo do centro cirúrgico, antes da avaliação pré-anestésica em ambos os hospitais. Eles receberão orientação sobre o estudo e procedimentos a serem realizados. O período de coleta será de 1º de outubro de 2018 a 01 de março de 2019 (Figura 2).

Critérios de elegibilidade para participantes

Pacientes voluntários admitidos para cirurgia ortopédica e cirurgia geral sob raquianestesia no Hospital

Regional do Cariri, em Juazeiro do Norte, e pacientes submetidos a procedimentos ginecológicos no HUIJB em Cajazeiras, Paraíba. Não haverá distinção de gênero entre os pacientes.

Critério de inclusão

Serão incluídos no estudo pacientes com estado físico ASA I a III internados no HRC para cirurgias ortopédicas e traumatológicas de membros inferiores ou cirurgias abdominais baixas e pacientes submetidos a cirurgia ginecológica no HUIJB. A anestesia administrada

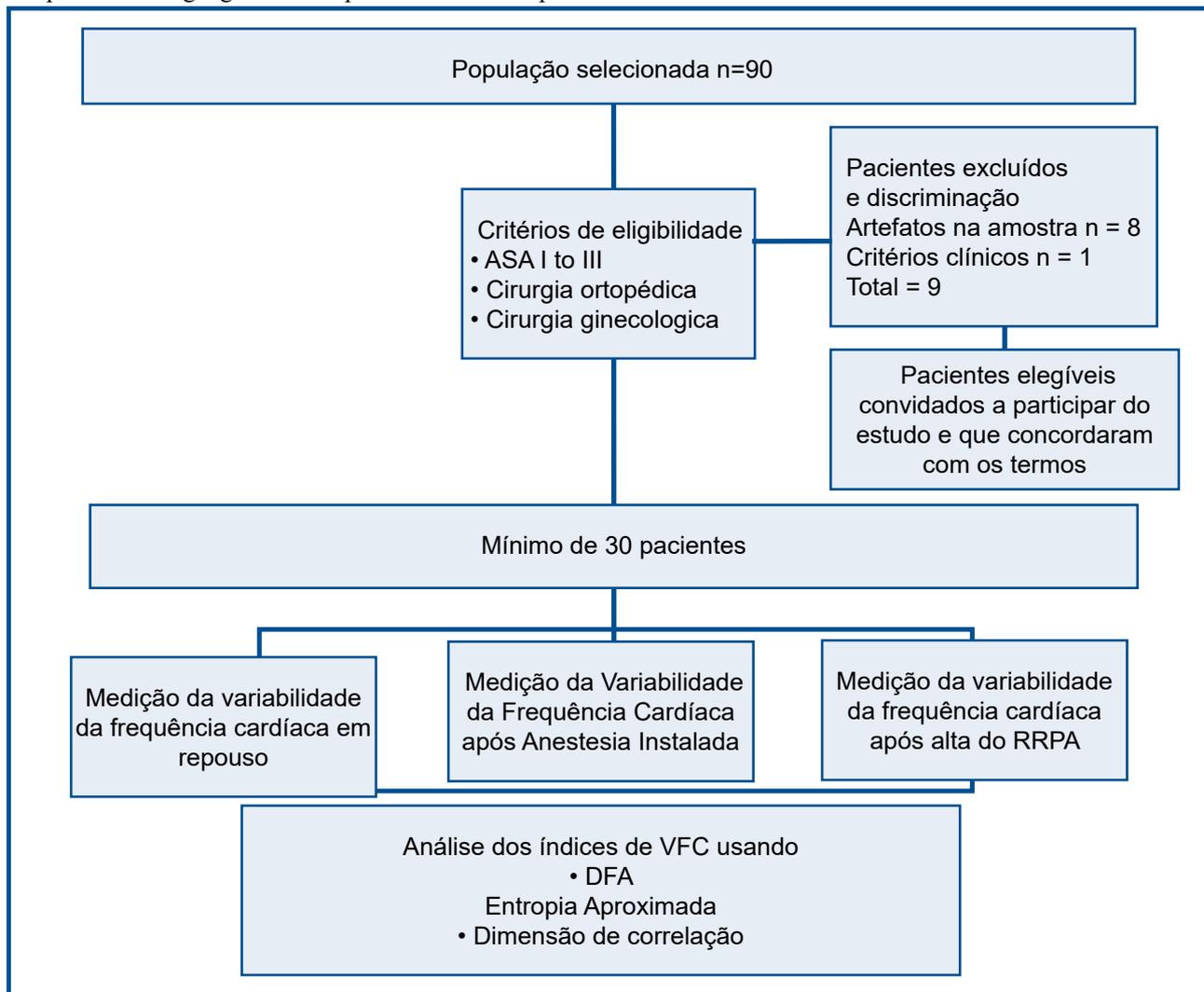


Figura 2: Fluxograma de perda de amostra: o fluxograma mostra o número de indivíduos elegíveis, os critérios de elegibilidade, além de discriminar os indivíduos excluídos pelos motivos. Também mostra o número de coleções excluídas devido à substituição de artefatos ou tempo insuficiente para o registro.

será a raquianestesia com bupivacaína hiperbárica com ou sem adjuvantes no neuroeixo, sem o uso de sedação. Os pacientes que aceitarem e assinarem o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido participarão do estudo (Figura 2).

Critério de exclusão

Os pacientes serão excluídos se utilizarem drogas anti-hipertensivas que atuam na condução nervosa das fibras miocárdicas, dependentes químicos, tabagistas, submetidas a outros tipos de procedimentos cirúrgicos ou técnica anestésica. Pacientes com condições clínicas

descompensadas ou uso recente de anticoagulantes que contra-indiquem raquianestesia serão excluídos. O uso de outras técnicas anestésicas associadas ao bloqueio subaracnóideo também não será incluído na amostra, assim como a perda sanguínea importante no período pré-operatório (acima de 500 ml) com necessidade de reposição volumétrica agressiva.

Informações e locais dos quais os dados serão coletados

As coletas serão realizadas no Hospital Regional do Cariri, hospital de alta complexidade localizado em Juazeiro

do Norte, no Ceará e no HUJB em Cajazeiras, na Paraíba. O cardiofrequencímetro polar V800® será utilizado para registrar os intervalos RR dos pacientes no preparo do centro cirúrgico, sala de cirurgia e sala de recuperação pós-anestésica. Uma segunda coleta de pacientes será realizada no HUJB, hospital de média complexidade localizado em Cajazeiras, na Paraíba; todos no nordeste brasileiro seguindo a mesma sequência temporal e espacial.

Intervenções

A VFC será avaliada em três momentos iniciais: 1. Repouso, antes da administração da raqui anestesia; 2. 20 minutos após a instalação do bloqueio anestésico e 3. no momento em que o paciente atinge os critérios de alta para a SRPA pela escala de Bromage (Figura 1). A VFC coletada durante a anestesia e SRPA será comparada ao controle que será a VFC do paciente medida em repouso antes da anestesia.

Protocolo experimental

Inicialmente os voluntários serão submetidos à avaliação pré-anestésica com anamnese completa e exame físico. Todos serão monitorados com oximetria de pulso, cardioscopia, pressão arterial não invasiva e temperatura. A medição da VFC será realizada por meio de um cardiofrequencímetro Polar V800®, com o paciente em decúbito dorsal, em ambiente silencioso, a uma temperatura de 24 ° C e umidade <50%. Os pacientes serão divididos em dois grupos: um grupo receberá Bupivacaína com clonidina e o outro grupo receberá apenas bupivacaína. Nem pacientes, nem anesthesiologistas saberão em que grupo o paciente foi alocado. A randomização será feita por sorteio por um profissional que não administrará a anestesia. Após a lista de verificação de cirurgia segura e liberação para cirurgia, os pacientes serão encaminhados para a sala de cirurgia. A anestesia subaracnóidea será realizada nos casos indicados e, após 20 minutos, uma nova coleta da VFC será realizada. Após o procedimento cirúrgico, o paciente será encaminhado para a sala de recuperação pós-anestésica e será avaliado pelos critérios de Aldrete e Kroulick e pela Escala de Bromage. Ao chegar ao Bromage 2, uma nova medição da VFC será realizada. As coletas serão filtradas através de filtragem manual utilizando o software Excel e, em seguida, receberão a filtragem automática usando o software Kubios 3.0.

Monitoramento

Os pacientes receberão monitoramento multiparamétrico com o Monitor Dixtal DX 2020 para aferir a pressão arterial, temperatura, oximetria e cardioscopia ao longo do tempo desde a preparação até a alta da SRPA. Após o monitoramento será utilizado o medidor de frequência cardíaca polar V800 e a análise da série de intervalos RR será realizada com um computador equipado com o sistema operacional windows 10, utilizando o software excel para Windows 2013 e o Kubios 3.0 para a análise final da série temporal.

As variáveis lineares no domínio da frequência, LF, HF e LF/HF serão avaliadas; as variáveis não lineares no domínio do caos utilizadas serão: DFA, plot de Poincaré, entropia aproximada e dimensão de correlação.

RESULTADOS

Os critérios atuais para alta da SRPA em pacientes submetidos à raqui anestesia não incluem a recuperação da função autonômica, que pode estar associada a uma alta precoce para a enfermaria e uma maior chance de complicações pós-operatórias como bradicardia, hipotensão e retenção urinária. O objetivo deste estudo será identificar a relação entre duração do bloqueio simpático e bloqueio motor obtido com raqui anestesia e a relação dos índices de VFC com base na teoria do caos com hipotensão perioperatória.

Métodos estatísticos

O programa estatístico PRISMA⁷ será utilizado para comparar os parâmetros da VFC em diferentes momentos. Os dados serão analisados utilizando os testes estatísticos ANOVA para comparação das médias em 3 momentos, Wilcoxon e T de Student pareado (pareados por se tratar da mesma amostra em momentos diferentes), para comparar médias em 2 momentos, além do valor preditivo positivo, sensibilidade e especificidade para determinar o risco de hipotensão associado às medidas de repouso da VFC.

Aspectos éticos

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Instituto de Gestão Hospitalar e da Saúde (ISGH), sendo aprovado e sob parecer nº 2.447.717. Todos os participantes do estudo serão informados sobre os procedimentos, equipamentos, objetivos e métodos a serem utilizados. A confidencialidade de todas as informações relacionadas à identidade do participante e à impessoalidade dos dados coletados foi garantida. Também será informada a possibilidade de entrar em contato com os pesquisadores ou o CEP se houver necessidade de esclarecer qualquer aspecto relevante ou queixa relacionada à pesquisa. Após a aceitação gratuita dos termos, os voluntários lerão e assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as normas do Conselho Nacional de Saúde.

O ensaio clínico foi registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBec) sob o número RBR-4Q53D6, com o título: Fractalidade e Comportamento caótico da variabilidade da frequência cardíaca na anestesia subaracnóidea. O protocolo completo pode ser acessado no ReBec⁸.

DISCUSSÃO

O procedimento cirúrgico é um momento de grande estresse para o organismo. A agressão proporcionada pela cirurgia inicia antes do ato, com a ansiedade e os medos vivenciados pelo paciente, atingindo seu ápice com o trauma cirúrgico. Ele desencadeia uma resposta endócrina metabólica exacerbada com liberação de catecolaminas, cortisol, glucagon, interleucinas e fator de necrose tumoral. A anestesia modula essa resposta, preservando o equilíbrio autonômico, principalmente diminuindo a resposta simpática, induzindo analgesia e hipnose⁹. Várias drogas e técnicas são usadas para fornecer anestesia e atenuar a resposta do corpo à agressão cirúrgica. Não há consenso sobre qual seria o anestésico ideal para cada procedimento, principalmente pela dificuldade em mensurar sua eficácia a

curto e longo prazo. Hoje aceita-se que o tipo de anestesia tenha influência no prognóstico em alguns contextos. Cakmakkaya, em uma recente meta-análise, estudou a associação entre anestesia peridural associada a anestesia geral como fator prognóstico de recorrência tumoral em pacientes com câncer, encontrando menor recidiva quando se faz uso de peridural, em detrimento de anestesia geral isoladamente⁹. A modulação da resposta endócrino metabólica fornecida pela anestesia é individualizada e pode desencadear liberação excessiva de catecolaminas em momentos específicos, como durante a intubação. Os opioides, base da analgesia na anestesia geral, desencadeiam imunossupressão e podem ser responsáveis, mesmo em doses terapêuticas, por maiores taxas de infecção. As anestésias neuroaxiais regionais inibem a aferência nervosa, entretanto, não bloqueiam completamente a resposta endócrino metabólica. Inibem a transmissão da estimulação cirúrgica pela via nervosa, mas não tem efeito na condução da informação de agressão pelo sistema endócrino e imunológico, que seguem outros caminhos.

A anestesia deve ser realizada de maneira individualizada, entretanto, uma medida confiável da resposta metabólica endócrina e o efeito dos anestésicos na modulação do estresse cirúrgico são necessários, uma vez que tanto o excesso quanto a insuficiência são prejudiciais^{10,11}. Vários dispositivos têm sido propostos para avaliar a função autonômica e a análise da variabilidade da frequência cardíaca vem ganhando destaque por sua não invasividade e facilidade de manuseio das informações. Vários estudos foram publicados utilizando este método nos mais variados cenários e estudos clínicos e condições¹². A análise da variabilidade da frequência cardíaca pode ser feita utilizando métodos lineares, no domínio do tempo ou da frequência, e não-lineares no domínio do caos. A maioria dos estudos publicados usa métodos lineares, e acredita-se atualmente que eles não representam adequadamente a complexidade das interações entre os vários sistemas do organismo e as influências ambientais⁹⁻¹².

Tendo em vista o grande número de estudos utilizando a variabilidade da frequência cardíaca e as várias possibilidades de interpretação dos dados obtidos, alguns com conclusões duvidosas, a Sociedade Europeia de Cardiologia, juntamente com a Sociedade Norte-Americana de eletrofisiologia, desenvolveu uma força-tarefa e publicou em 1996 um documento padronizando os valores dos métodos de análise linear da VFC no domínio do tempo e da frequência, sua interpretação fisiológica e aplicações clínicas¹³. Após esta publicação, surgiram outros métodos de análise da variabilidade da frequência cardíaca, baseados na teoria do caos, fractalidade e complexidade, e as evidências atuais sugerem que esses métodos representam mais apropriadamente a complexidade do funcionamento dos sistemas biológicos, trazendo à luz informações que não podem ser identificado pelos métodos tradicionais. Assim, o Grupo de Trabalho ESC, a European Heart Rhythm Association e a Asia Pacific Rhythm Society organizaram uma nova força-tarefa para pesquisar na literatura os métodos não lineares de variabilidade da frequência cardíaca, descrever aspectos técnicos desses métodos e sugerir aplicações clínicas. Apenas 21 artigos preencheram os critérios de elegibilidade¹⁴.

Os métodos lineares são analisados no domínio do tempo e da frequência. A grande maioria dos estudos existentes avaliando a VFC no cenário cirúrgico utiliza métodos lineares no domínio da frequência. Os métodos de domínio da frequência consideram o espectro do sinal gerador de frequência cardíaca e são classificados como LF, HF, LF/HF. Variações de LF e HF são reconhecidas como marcadores de atividade simpática e parassimpática. A densidade espectral total, identificada como a área sob componentes espectrais entre 0,03 e 0,5 Hz, reflete o tom autonômico. A análise espectral da VFC revela dois componentes principais; LF com frequência central entre 0,03 e 0,15 Hz e HF entre 0,15 e 0,5 Hz. O componente HF correlaciona-se bem com o sinal respiratório e é considerado um marcador de atividade parassimpática, enquanto o componente LF está associado a uma mistura de atividades simpática e parassimpática, predominantemente simpática. VLF (frequência muito baixa), componentes de frequência muito baixa, aparentemente representa o sistema renina-angiotensina-aldosterona e a relação LF/HF caracteriza o balanço autonômico^{15,16}.

Fujiwara *et al.*¹⁷ demonstraram durante a instalação da anestesia subaracnóidea, elevação inicial de LF e redução significativa de LF/HF. Esses parâmetros foram extrapolados para métodos não lineares, que refletem melhor o comportamento dos sistemas fisiológicos, especialmente o Plot Poincaré, com SD1 mostrando estreita correlação com a HF, representando o componente parassimpático do sistema nervoso autônomo¹⁷.

A relação LF/HF atua como um indicador do equilíbrio simpato-vagal. Após o alcance do bloqueio nos níveis de T3-T4, a relação LF/HF praticamente duplicou e retornou ao valor basal quando o bloqueio atingiu T1-T2. Neste caso, a balança simpato-vagal não parece ter mudado, no entanto, o exame de densidade espectral revela uma redução significativa na potência total que não é óbvia no exame isolado a partir da razão LF/HF¹⁷.

As séries temporais resultantes (extraídas) de sinais biológicos em sua grande maioria apresentam comportamento complexo e caótico, não sendo possível caracterizar sua natureza com um único método de análise. Na análise da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do caos, a associação de 2 ou 3 métodos revela uma informação mais complexa e representativa dos eventos naturais (entropia aproximada, plot de Poincaré, DFA, dimensão de correlação, etc.). A análise conjunta dos resultados permite estimar o comportamento complexo, regular ou aleatório das séries temporais, trazendo à luz maior quantidade de informações e possíveis variáveis¹⁸.

Alguns estudos utilizam métodos lineares da VFC como preditores de hipotensão após raquianestesia. Entretanto, a hipotensão associada à raquianestesia é resultado de várias e complexas interações, principalmente relacionadas à adaptabilidade do organismo após a administração do anestésico local e o nível de bloqueio atingido, entre outros (hidratação prévia, interação com anti-hipertensivos, sulfato de magnésio, ansiedade). Houve relatos de PCR após instalação de raquianestesia em pacientes jovens, sem comorbidades significativas. Acreditamos que as medidas de VFC pré-operatória, juntamente com as medidas pós-instalação de raquianestesia, sejam mais

confiáveis para prever a hipotensão. Os métodos lineares não refletem a complexidade das interações adaptativas do organismo após o bloqueio simpático da raquianestesia. Métodos não-lineares no domínio do caos parecem ser mais adequados^{19,20}.

Há estudos descrevendo parâmetros da variabilidade da frequência cardíaca por meio de métodos lineares²¹ durante o período de anestesia subaracnóidea. Entretanto, não se encontra na literatura, descrições dos parâmetros de recuperação dos mesmos, o que justifica este trabalho. Quando a duração da raquianestesia é mencionada, Introna considera que os bloqueios sensorial, motor e autonômico regridem em momentos equivalentes²². Há também uma carência de estudos descrevendo o comportamento caótico, fractal e complexo da VFC durante a raquianestesia. Também questionamos os critérios de alta da SRPA, que avalia apenas o retorno da função motora, negligenciando a restauração da função simpática ao estado anterior à anestesia e as complicações associadas a ela, como bradicardia que afeta até 13% dos pacientes e hipotensão²³ em 5% a 56%.

A análise da VFC de séries temporais a partir da medida dos intervalos RR do ECG com base em métodos convencionais não reflete com precisão a complexidade do controle autonômico cardíaco. O sinal biológico resulta da resposta cardíaca aos vários estímulos internos e ambientais e apresenta comportamento estocástico, melhor representado por métodos não lineares, baseado na teoria do caos e representando a complexidade e a fractalidade do sinal^{24,25}.

Assim, o trabalho em questão tem relevância, no sentido em que trará à luz dados objetivos da função autonômica durante a instalação da anestesia subaracnóidea e o período de recuperação pós-anestésica, relacionando temporalmente o retorno da função motora e a restauração do equilíbrio simpato-vagal através da análise da variabilidade da frequência cardíaca²⁴.

Caos e índices de complexidade

Existem várias técnicas de análise de séries temporais descritas e baseadas em artifícios estatísticos, geométrico e informacional. Neste estudo, serão utilizados os modelos DFA, Plot Poincaré, aproximação aproximada e dimensão de correlação. Aqui está uma breve descrição de cada método.

DFA

A análise de flutuação sem tendência foi desenvolvida por Peng em 1995 e fornece um parâmetro quantitativo das propriedades de autocorrelação de uma série temporal. Mede a complexidade do sinal biológico usando sua propriedade fractal, estimando a ocorrência de auto-similaridade nos intervalos RR em diferentes escalas. Utiliza segmentos de curto alcance representados pelo índice α^1 , que envolve correlações de 4 a 16 batimentos e longo alcance por α^2 , envolvendo séries de 16 a 64 batimentos. Em termos matemáticos, o DFA implica que um determinado intervalo de uma série temporal é parcialmente dependente do intervalo anterior. Ele foi desenvolvido com o objetivo de filtrar o sinal, retirando as flutuações devidas à influência do ambiente externo²⁶.

Correlações de longo alcance representam o componente simpático do SNA, enquanto a correlação de curto alcance corresponde a ambos os componentes; simpático e parassimpático. Representação quantitativa simplifica a interpretação do sinal. Valores de DFA próximos a 0,5 representam ausência de correlação dentro das séries temporais ou espaciais, com presença de aleatoriedade, implicando pior prognóstico²⁷ e, no caso deste estudo, maior propensão à hipotensão após raquianestesia. Valores próximos a 1 indicam a dinâmica fractal no intervalo RR analisado, ou seja, representa o indivíduo saudável, com boa capacidade de responder às demandas do estresse cirúrgico. Valores próximos a 1,5 tendem a apresentar comportamento fortemente correlacionado, tendendo a regularidade, ou seja, baixa variabilidade da frequência cardíaca.

Krstacic, estudando pacientes com cardiomiopatia, identificou que o desvio dos valores de DFA da normalidade acordado como 1,0, seja ele maior ou menor, apresenta uma perda de fractalidade e está associado a maior morbidade e pior prognóstico, tendendo à aleatoriedade ou regularidade do sinal²⁸.

Plot de Poincaré

O gráfico de Poincaré é a representação gráfica bidimensional de uma série de dados usando pares ordenados, onde x_n é plotado no eixo x e x_{n+1} plotado no eixo y. Assim, cada ponto no gráfico de Poincaré é dado pelo par ordenado (x_n, x_{n+1}) .

A análise de plotagem de Poincaré pode ser feita qualitativa ou quantitativamente. Na análise qualitativa, observa-se a forma do gráfico. Pontos mais concentrados correspondem a pacientes com baixa variabilidade da frequência cardíaca, indicativos de organismos enfraquecidos. Pontos mais dispersos são observados em indivíduos saudáveis. Para a análise quantitativa do gráfico de Poincaré, uma elipse é plotada com o centro sendo a média dos intervalos RR. A partir disso, os índices SD1 e SD2 são calculados. O SD1 mede o desvio padrão das distâncias dos pontos para a diagonal $y = x$; determina a largura da elipse e representa o sistema nervoso parassimpático. O SD2 mede o desvio padrão das distâncias entre pontos e a linha $y = -x + RR_m$, onde RR_m é a média dos intervalos RR da série; é medido a partir do comprimento da elipse e reflete a variabilidade da frequência cardíaca global²⁹.

Entropia Aproximada

A entropia aproximada reflete a complexidade do sinal. Foi desenvolvido pela Pincus em 1991 para quantificar a regularidade dos sinais biológicos em séries relativamente pequenas e barulhentas²³. Ele pode ser usado para prever padrões futuros de valores anteriores em uma série temporal. A presença de padrões repetitivos semelhantes em uma série de intervalos RR implica uma entropia aproximada de baixo valor, enquanto uma sequência irregular implica em altos valores de entropia. Séries com baixa entropia aproximada apresentam baixa complexidade e tendem a sinalizar regularidade. Isso é observado no envelhecimento e nos estados patológicos, estando associado a maior morbimortalidade. Altos valores de entropia são observados em sistemas complexos e estão relacionados a alta variabilidade e bom prognóstico^{23,29}.

Dimensão de Correlação

A dimensão de correlação é uma representação probabilística da trajetória no espaço de fase de um dado tempo ou série espacial, levando em conta os possíveis graus de liberdade, que descreve o quanto dois pontos dessa trajetória estão correlacionados. Reflete a dimensão ou densidade do atrator estranho de um conjunto de dados, que configura o ponto de convergência da série³⁰.

A dimensão de correlação traduz a complexidade de uma dada série de dados, portanto, quanto maior a dimensão, maior a complexidade, ou seja, é necessário um maior número de variáveis de estado para descrever sua dinâmica. No entanto, nem todas as variáveis podem ser identificadas e não é possível saber exatamente o número total de graus de liberdade. Assim, para aplicação na interpretação clínica do sistema cardiovascular, a dimensão de correlação é construída a partir de variáveis observáveis, utilizando algoritmos que podem ser aplicados a séries relativamente curtas.

Limitações

O período perioperatório tem muitos fatores que podem interferir no resultado do estudo. O estado emocional do paciente, o ruído presente na sala de cirurgia, o nível de agressão cirúrgica, que varia entre os diversos procedimentos, além da habilidade do cirurgião. Mais estudos precisam ser realizados para confirmar as hipóteses listadas.

Perspectivas futuras

Existem alguns dispositivos clínicos que se propõe a avaliar a nocicepção perioperatória utilizando índices de variabilidade da frequência cardíaca, combinados com outras medidas fisiológicas. Um deles é o índice de nocicepção (NoL), que baseia-se na combinação de sinais de frequência cardíaca, variabilidade da frequência cardíaca, amplitude de onda fotopletiográfica, condutância da pele e flutuações da condutância da pele e foi validado em 2016³¹.

O ANSindex está nos estágios iniciais de estudo clínico e utiliza a HRV como um preditor de hipotensão após e durante a raquianestesia. Utiliza em seu algoritmo, métodos lineares no domínio da frequência LF e HF. Converte os índices em um valor que vai de 00 a 100 e fornece um valor objetivo para diferenciar a predominância do sistema nervoso simpático ou parassimpático. Altos valores de ANSindex indicam predominância simpática, enquanto valores baixos indicam predominância parassimpática. Prashanth, em um estudo de 108 pacientes, descobriu que os valores de ANS índice acima de 24% ou mais tinham uma alta predisposição para desenvolver hipotensão após a raquianestesia³².

Um dos objetivos deste trabalho é utilizar métodos do domínio caos da HRV como preditor de hipotensão perioperatória e utilizar como base para o desenvolvimento de um dispositivo que tenha a capacidade de apresentar, de forma simples, objetiva e em tempo real, o comportamento complexo do sinal de ECG no cenário cirúrgico (Figura 3). O equipamento será baseado em um algoritmo baseado nos métodos DFA, entropia aproximada e Dimensão de Correlação, todos baseados na teoria do caos, condensando os dados dessas variáveis em um simples valor numérico escalonado. A escala incluirá valores entre 00 e 100, que serão plotados na tela do monitor (Figura 4). O valor 00 corresponderá à regularidade do sinal, 50 será equivalente a um sinal complexo com boa variabilidade e 100 a sinal aleatório (Figura 1). Será estabelecido para a construção do algoritmo uma proporcionalidade de 50% do DFA, 30% da dimensão de correlação e 20% da entropia aproximada. A porcentagem de contribuição de cada método foi definida após um estudo piloto inicial de 15 pacientes pertencentes ao grupo de estudo e que será incluído no estudo original, onde foi observada a relevância de cada método durante a raquianestesia. Essas porcentagens podem mudar durante o desenvolvimento do projeto.

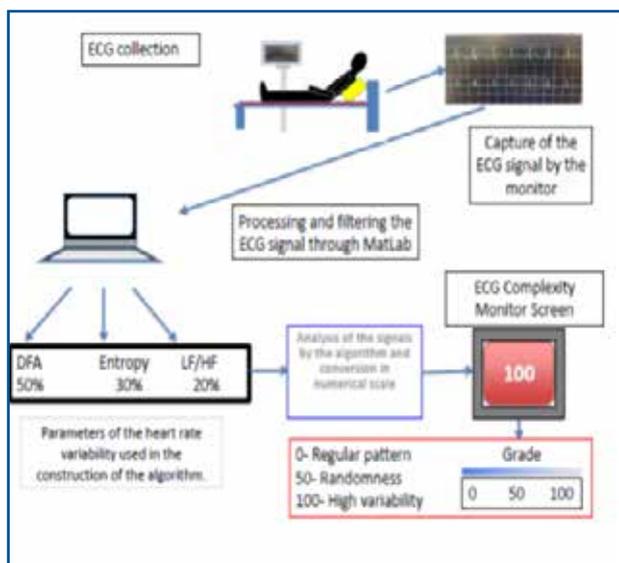


Figura 3: Organograma do funcionamento do monitor de complexidade. Adaptada a partir de imagens de domínio público.

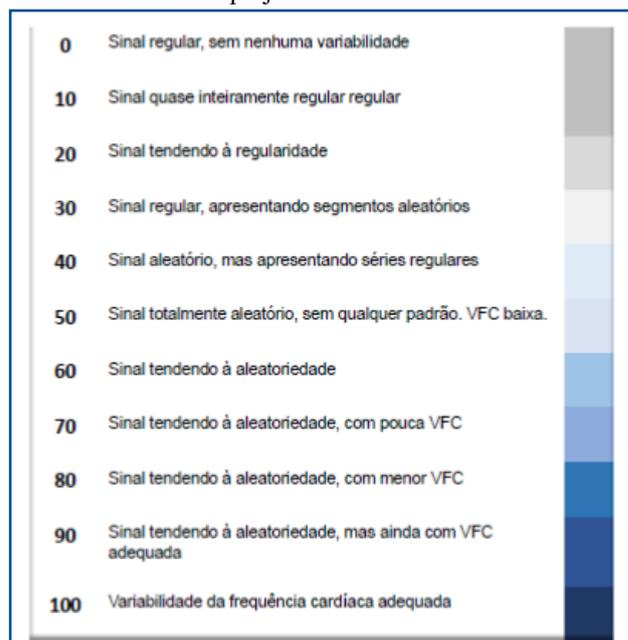


Figura 4: Representação dos valores do Monitor de Complexidade obtidos através do algoritmo e seu significado. O desenvolvimento dos estudos poderá sugerir mudanças na interpretação dos resultados ou na contribuição percentual de cada componente dentro do algoritmo e influir no valor final. Figura desenvolvida pelo autor.

Este algoritmo será inicialmente desenvolvido para ser usado em pacientes sob raqui-anestesia. Novos estudos devem ser realizados para identificar a possibilidade de uso como prognóstico em outros cenários e grupos de pacientes.

O projeto orçamentário para a construção do dispositivo será submetido ao Ministério da Educação do Brasil através da rede EBSEH e recursos serão buscados junto aos fundos da ReHUF.

O sinal de ECG será inicialmente coletado do paciente e digitalizado em um monitor padrão, filtrado e processado em hardware usando o programa MatLab. Os valores de DFA α' , entropia aproximada e LFHF serão extraídos. Os valores obtidos serão submetidos ao algoritmo em desenvolvimento e convertidos em uma escala numérica simples variando de 0 a 100 e serão plotados no Monitor de Complexidade. O software exibirá na tela o valor correspondente aos últimos 2 minutos do ECG e será atualizado a cada 5 segundos com os 2 minutos anteriores. O valor final terá um atraso de pelo menos 5 segundos e corresponderá aos 2 minutos anteriores (Figura 1 e Figura 2).

O índice de complexidade (ComplexLev) será desenvolvido para uso específico no centro cirúrgico e seus algoritmos baseiam-se inicialmente em dados obtidos de pacientes submetidos à raqui-anestesia. Sua função é identificar precocemente a deterioração do controle do sistema nervoso autônomo, reduzindo a complexidade do sinal do ECG, em tempo real durante o procedimento cirúrgico, utilizando interpretação objetiva, permitindo rápida tomada de decisão. A identificação precoce da deterioração é um fator preponderante na redução da morbimortalidade no paciente cirúrgico.

As aplicações em outros cenários como preditor de morbidade e mortalidade, avaliação simplificada da condição clínica geral de pacientes diabéticos, hipertensos, nefropatias, etc., serão possíveis com o uso do mesmo algoritmo ou após modificações dos métodos a serem utilizados. usava. As possibilidades são muitas e surgirão à medida que novas pesquisas forem feitas.

REFERÊNCIAS

1. Mordecai MM, Brull SJ. Spinal anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2005;18(5):527-33. DOI: <http://doi.org/10.1097/01.aco.0000182556.09809.17>
2. Cwik J. Postoperative considerations of neuraxial anesthesia. *Anesthesiol Clin.* 2012; 30(3):433-43. DOI: <http://doi.org/10.1016/j.anclin.2012.07.005>
3. Kumari A, Gupta R, Bajwa SJS, Singh A. Unanticipated cardiac arrest under spinal anesthesia: An unavoidable mystery with review of current literature. *Anesth Essays Res.* 2014;8(1):99-102. DOI: <http://doi.org/10.4103/0259-1162.128923>
4. Kopp SL, Horlocker TT, Warner ME, Hebl JR, Vachon CA, Schroeder DR, et al. Cardiac arrest during neuraxial anesthesia: frequency and predisposing factors associated with survival. *Anesth Analg.* 2005;100(3):855-65. DOI: <http://doi.org/10.1213/01.ANE.0000144066.72932.B1>
5. Wahi A, Singh AK, Syal K, Sood A, Pathania J. Comparative efficacy of intrathecal bupivacaine alone and combination of bupivacaine with clonidine in spinal anaesthesia. *J Clin Diagn Res.* 2016;10(4):UC06-8. DOI: <http://doi.org/10.7860/JCDR/2016/16343.7565>
6. Cornforth DJ, Tarvainen MP, Jelinek HF. How to calculate renyi entropy from heart rate variability,

Abreviaturas

- VFC - Variabilidade da Frequência Cardíaca
 DFA - Análise de Flutuação Detectada
 RR - Risco Relativo
 IC - Intervalo de Confiança
 STROBE - O Fortalecimento do Relatório de Estudos Observacionais em Epidemiologia Declaração: diretrizes para relatos de estudos observacionais
 PRISMA - itens de relatórios preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises
 PRISMA-P - Itens de Relatórios Preferenciais para Revisões Sistemáticas e Protocolos de Meta-Análises
 PCR - Reação em Cadeia da Polimerase
 mmHg - Mercury Millimeters
 ECG – Eletrocardiograma
 PACU - Unidade de Cuidados Pós-Anestésicos

Contribuição dos autores

- Análise de dados: Luiz Carlos de Abreu, Italla Maria Pinheiro Bezerra, Vitor Engracia Valenti
 Supervisão: Luiz Carlos de Abreu, Italla Maria Pinheiro Bezerra, Andrés Ricardo Pérez Riera
 Redação - rascunho original: Hermes Melo Teixeira Batista, Gylmara Bezerra de Menezes Silveira, Luiz Carlos de Abreu, Italla Maria Pinheiro Bezerra, Vitor Engracia Valenti.
 Redação - revisão e edição: Italla Maria Pinheiro Bezerra, Andrés Ricardo Pérez Riera.

Fontes e tipos de financiamento

O financiamento será pelos pesquisadores, no entanto, verbas serão buscadas a posteriori através da CAPES e do Ministério da Educação através do projeto ReHUF para o desenvolvimento do dispositivo mencionado no artigo.

Conflito de interesses

- Os autores declaram que não há conflitos de interesse.
 Titulação dos autores
 Luiz Carlos de Abreu: Ph.D
 Italla Maria Pinheiro Bezerra: PhD
 Vitor Engracia Valenti: PhD
 Andrés Ricardo Pérez Riera: Ph.D
 Hermes Melo Teixeira Batista: Mestre
 Gylmara Bezerra de Menezes Silveira: Mestre.

- and why it matters for detecting cardiac autonomic neuropathy. *Front Bioeng Biotechnol.* 2014;2:34. DOI: <http://doi.org/10.3389/fbioe.2014.00034>
7. Lee SH, Lee DH, Ha DH, Oh YJ. Dynamics of heart rate variability in patients with type 2 diabetes mellitus during spinal anaesthesia: prospective observational study. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:141. DOI: <http://doi.org/10.1186/s12871-015-0125-6>
 8. Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBec). Fractalidade e comportamento caótico da variabilidade da frequência cardíaca na anestesia subaracnóide. [cited 2019 Fev 28] Available from: <http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-4q53d6/>.
 9. Cakmakkaya OS, Kolodzie K, Apfel CC, Pace NL. Anaesthetic techniques for risk of malignant tumour recurrence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(11):CD008877. DOI: <http://doi.org/10.1002/14651858.CD008877.pub2>
 10. Vanderlei FM, Vanderlei LCM, Garner DM. Heart rate dynamics by novel chaotic globals to hrv in obese youths. *J Hum Growth Dev.* 2015;25(1):82-8. DOI: <https://doi.org/10.7322/jhgd.96772>
 11. Valenti VE. The recent use of heart rate variability for research. *J Hum Growth Dev.* 2015;25(2):137-40. DOI: <https://doi.org/10.7322/jhgd.102991>
 12. Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kallio M, Seppänen T, Mäkikallio TH, et al. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation.* 2005; 112(3):314-9. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523712>
 13. Malik M, Camm AJ, Bigger JT, Breithardt G, Cerutti S, Cohen R, et al. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354-81.
 14. Sassi R, Cerutti S, Lombardi F, Malik M, Huikuri HV, Peng CK, et al. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace.* 2015;17(9):1341-53. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euv015>
 15. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>
 16. Abreu LC. Variabilidade da frequência cardíaca como marcador funcional do desenvolvimento. *J Hum Growth Dev.* 2012;22(3):279-82. DOI: <https://doi.org/10.7322/jhgd.46712>
 17. Fujiwara Y, Sato Y, Shibata Y, Asakura Y, Nishiwaki K, Komatsu T. A greater decrease in blood pressure after spinal anaesthesia in patients with low entropy of the RR interval. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2007;51(9):1161-5. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01435.x>
 18. Tapanainen JM, Thomsen PEB, Køber L, Torp-Pedersen C, Makikallio TH, Still AM, et al. Fractal analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002;90(4):347-52.
 19. Sassi R, Signorini MG, Cerutti S. Multifractality and heart rate variability. *Chaos.* 2009;19(2):028507. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.3152223>
 20. Silva MAC, Nicácio MB, Pimentel IDO, Lopes PFF, Rebouças GM, Medeiros HJ. Métodos não lineares para a mensuração da modulação autonômica. *Neurociências.* 2014; 10(2):94-103.
 21. Roy B, Ghatak S. Métodos não-lineares para avaliar mudanças na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq Bras Cardiol.* 2013;101(4):317-27. DOI: <http://dx.doi.org/10.5935/abc.20130181>
 22. Inrona R, Yodlowski E, Pruett J, Montano N, Porta A, Crumrine R. Sympathovagal effects of spinal anesthesia assessed by heart rate variability analysis. *Anesth Analg.* 1995; 80(2):315-21.
 23. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1991;88(6):2297-301.
 24. Wagner CD, Persson PB. Chaos in the cardiovascular system: na update. *Cardiovasc Res.* 1998;40(2):257-64.
 25. Lima DGS, Saraiva AO, Santos CY, Oliveira SMR, Pereira RP, Sombra WG, et al. Characterization of heart rate variability during total venous anesthesia: a case report. *Amadeus Int Multidisc J.* 2018;2(4):57-70 . DOI: <https://doi.org/10.14295/aimj.v2i4.31>
 26. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos.* 1995;5(1):82-7. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.166141>
 27. Tapanainen JM, Thomsen PEB, Køber L, Torp-Pedersen C, Mäkikallio TH, Still AM, et al. Fractal

- analysis of heart rate variability and mortality after an acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2002;90(4):347-52.
28. Krstacic G, Krstacic A, Smalcelj A, Milicic D, Jembrek-Gostovic M. The “Chaos Theory” and nonlinear dynamics in heart rate variability analysis: does it work in short-time series in patients with coronary heart disease? *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2007;12(2):130-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1542-474X.2007.00151.x>
 29. Ferreira MT, Messias M, Vanderlei LCM, Pastre CM. Caracterização do comportamento caótico da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em jovens saudáveis. *Tend Mat Apl Comput.* 2010; 11(2): 141-150.
 30. Claus D Wagner, Pontus B Persson; Chaos in the cardiovascular system: an update, *Cardiovascular Research*, Volume 40, Issue 2, 1 November 1998, Pages 257–264, [https://doi.org/10.1016/S0008-6363\(98\)00251-X](https://doi.org/10.1016/S0008-6363(98)00251-X)
 31. Edry R, Recea V, Dikust Y, Sessler DI. Preliminary intraoperative validation of the nociception level index: A noninvasivenociception monitor. *Anesthesiology.* 2016;125(1):193-203. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001130>
 32. Prashanth A, Chakravarthy M, George A, Mayur R, Hosur R, Pargaonkar S. Sympatho-vagal balance, as quantified by ANSindex, predicts post spinal hypotension and vasopressor requirement in parturientsundergoing lower segmental cesarean section: a single blinded prospective observational study. *J Clin Monit Comput.* 2017;31(4):805-11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10877-016-9906-9>

Abstract

Introduction: All drugs and techniques that induce the anesthetic state act in some way in the ANS. The administration of local anesthetics in the subarachnoid space produces motor, sensitive and sympathetic block, with latencies and variable and independent block levels. The motor block is the first to install, followed by the sympathetic and the sensitive. Sympathetic blockage affects 2 to 6 dermatomes above the sensory block. The recovery of spinal anesthesia is assessed through a scale defined in 1979 by Bromage and is based exclusively on the return of motor function and does not take into account the recovery of SNA activity. The persistence of sympathetic block may imply a higher incidence of urinary retention, bradycardia and hypotension.

Objective: To characterize heart rate variability during subarachnoid anesthesia using linear frequency methods and non-linear methods in the chaos domain and to define the duration of autonomic blockade in spinal anesthesia through these parameters, as well as to identify Heart Rate Variability (HRV) indices that can be used as predictors of perioperative hypotension.

Methods: A randomised, double-blind clinical trial will be performed in a large hospital located in the southern region of Ceará, Brazil and at the HUIB in Cajazeiras, Paraíba. Sixty patients from the anaesthesia outpatient clinic were enrolled. Patients were divided into two groups: one group received Bupivacaine with clonidine, and the other group received only bupivacaine at a dose of 15 mg. The sample consisted of 60 ASA patients I to III, submitted to orthopedic surgery of lower limbs and lower abdomen under spinal anesthesia. The Heart Rate Variability will be evaluated in three moments: rest, before anesthesia; 20 min after the blockade was installed, and at the time of motor function recovery according to the Bromage criteria and prognostic indices will be evaluated in the development of perioperative hypotension in two groups. Linear methods will be used in the frequency domain and non-linear in chaos domain, Poincaré plot, approximate entropy, Detrended Fluctuation Analysis (DFA) and Correlation Dimension. The data will be collected through a Polar V800® heart rate meter and properly submitted for analysis and filtering by Kubios 3.0® software.

Discussion: In the literature we find data evaluating the installation of sympathetic block through HRV using linear methods however, there is a lack of studies using methods based on the domain of chaos. Some studies address the value of HRV as a predictor of hypotension following subarachnoid anesthesia, mainly using linear methods in the frequency domain. It is understood to be important to analyze these factors using methods already validated in the domain of chaos, complexity and fractality, more compatible with the complexity of the behavior of biological systems, in the characterization of the autonomic function during the subarachnoid anesthesia.

Registry: The clinical trial was registered in the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC) under the number RBR-4Q53D6.

Keywords: spinal anesthesia, autonomic nervous system, heart rate, recovery room post anesthetic, sympathetic block, hypotension.

©The authors (2019), this article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.