RENATA SALATINI

**Modulação autonômica cardíaca de crianças com
hepatopatia grave submetidas ao transplante de fígado**

Orientadora:

Prof. Dra. Ana Cristina Aoun Tannuri

São Paulo

2019

RENATA SALATINI

Modulação autonômica cardíaca de crianças com hepatopatia grave submetidas ao transplante de fígado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de Clínica Cirúrgica

Orientadora: Prof. Dra. Ana Cristina Aoun
Tannuri

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Salatini, Renata

Modulação autonômica cardíaca de crianças com
hepatopatia grave submetidas ao transplante de
fígado / Renata Salatini. -- São Paulo, 2019.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.

Programa de Clínica Cirúrgica.

Orientador: Ana Cristina Aoun Tannuri.

Descritores: 1.Sistema nervoso autônomo 2.Sistema
cardiovascular 3.Hepatopatias 4.Criança
5.Variabilidade da frequência cardíaca 6.Transplante
de fígado

USP/FM/DBD-289/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esse trabalho à minha irmã Patricia e a todas as mulheres fortes que eu encontrei por essa jornada que dedicam sua vida à educação, orientação e pesquisa por acreditarem em um futuro melhor. Obrigada por serem exemplo.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de forma direta ou indireta contribuíram para a produção desta tese.

Obrigada Profa. Ana Cristina Tannuri por sem mesmo me conhecer abrir as portas do ambulatório e me orientar durante todo esse processo. Tenho muito respeito e admiração pela profissional impecável e amorosa que você é.

Agradeço à toda equipe do Transplante Hepático Pediátrico do ICr que prontamente me receberam e estiveram disponíveis em todas as etapas do meu trabalho me ensinando e ajudando a cada consulta que eu acompanhei. Preciso agradecer especialmente ao Enf. Paulo e a Enf. Helena que me ajudaram e guiaram por aquelas salas, fazendo tudo ao alcance deles para que eu conseguisse realizar as minhas coletas, foi um privilégio poder acompanhar o trabalho de vocês.

Aos responsáveis e aos pacientes que participaram da pesquisa o meu mais sincero obrigada!

Elaine e Patrícia, agradeço por estarem disponíveis e por me auxiliarem por todos os processos burocráticos que um doutorado envolve.

À FMUSP por me presentear com amigadas que guardarei para sempre em um lugar especial no meu coração Cristina, Jéssica, Lucas, Annielson, Chiara e Priscila esses últimos anos foram mais leves pois vocês estiveram presentes. No último semestre fui presenteada com a presença da Juliana e da Vanessa, obrigada por melhorarem as manhãs e pelos cafézinhos.

Joice Amaral, você merece um agradecimento especial. Como eu já te disse inúmeras vezes esse trabalho não existiria sem você, sua companhia, suporte e ajuda diárias. Os dias na “nossa sala” da FSP ficarão para sempre na minha memória.

Agradeço ao Prof. Luiz Carlos de Abreu por ter tornado possível esse contato com a Profa. Tannuri e por ter me recebido de braços abertos no Laboratório de Delineamento e Escrita Científica da Faculdade de Medicina do

ABC, as oportunidades que você me apresentou durante esses anos foram inestimáveis.

Agradeço ao apoio de todos os amigos do Grupo de Escrita. Jennifer, Laércio e Vinicius obrigada por deixarem os dias mais leves naquele primeiro ano. E ao Dr. Rodrigo Daminello Raimundo por acreditar no meu potencial.

Fernando Rocha, obrigada por compartilhar cada passo desde os primeiros dias da graduação em Marília até a estatística deste trabalho.

Dra. Claudia Arab, obrigada por compartilhar tantos momentos importantes, por ser exemplo, professora e acima de tudo amiga no sentido mais puro que existe.

Thank you Dr. Alex Carll for accepting me in your lab and for caring in ways that exceed your responsibilities as a Professor.

Kyle and Whitney, I've no words to thank you guys enough. Truly my family away from home and I couldn't imagine a better one.

Aos amigos e família, obrigada por não desistirem de mim nesses anos, sei que não foi fácil.

Pai, mãe e irmã eu não sei nem como agradecer, a parte mais difícil desse trabalho ficou por conta de vocês. Obrigada por acreditarem quando nem eu acreditei que seria possível. Obrigada por me mostrarem os caminhos e que eles ficam mais fáceis quando o amor está presente.

Sumário

LISTA DE FIGURAS.....	9
LISTA DE TABELAS.....	10
LISTA DE SIGLAS.....	11
RESUMO	12
ABSTRACT.....	13
1. INTRODUÇÃO	15
1.1. HEPATOPATIAS E CIRROSE	15
1.2. TRANSPLANTE DE FÍGADO	17
1.3. SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO.....	19
1.4. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	19
1.5. VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA NAS HEPATOPATIAS.....	24
2. OBJETIVOS	26
3. MÉTODO	28
3.1. TIPO DE ESTUDO.....	28
3.2. POPULAÇÃO / ASPECTOS ÉTICOS.....	28
3.3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	28
3.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	29
3.5. AVALIAÇÃO INICIAL	29
3.6. INSTRUMENTOS	29
3.7. PROTOCOLO EXPERIMENTAL	31
3.8. PROTOCOLO EXPERIMENTAL PRÉ E PÓS OPERATÓRIO.....	33
3.9. ANÁLISES LINEARES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	34
3.10. ANÁLISES NÃO LINEARES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	34
3.11. ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
4. RESULTADOS	37
5. DISCUSSÃO.....	45
6. CONCLUSÃO	51
7. REFERÊNCIA	53
8. ANEXOS.....	64

8.1.	ANEXO 1. TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	64
8.2.	ANEXO 2. PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP	67
8.3.	ANEXO 3. FICHA ACOMPANHAMENTO PRÉ.....	69
8.4.	ANEXO 4. FICHA ACOMPANHAMENTO PÓS.....	70
9.	APÊNDICE.....	71
9.1.	TABELA DADOS VFC INDIVIDUAIS	71
9.2.	PLOT DE POINCARÉ INDIVIDUAL	72

Lista de Figuras

Figura 1. Captura de tela do tacograma gerado pelo Programa Polar Precision Performance	Pág.30
Figura 2. Posicionamento da fita de captação do Polar® e Paciente posicionada no colo da responsável	Pág.31
Figura 3. Desenho do estudo. Definição dos momentos Pré e Pós	Pág.32
Figura 4. Exemplo do Plot de Poinaré.	Pág.32
Figura 5. Índices lineares da VFC. Comparação entre os momentos Pré e Pós transplante	Pág.35
Figura 6. Índices da frequência da FC nos momentos Pré e Pós transplante	Pág.41
Figura 7. Valores das médias dos momentos Pré e Pós transplante dos índices geométricos da VFC	Pág.42
Figura 8. Plot de Poincaré	Pág.42

Lista de Tabelas

Tabela 1. Caracterização clínica dos pacientes	Pág.37
Tabela 2. Medicamentos utilizados	Pág.38
Tabela 3. Comparação da VFC entre pacientes que utilizavam e não utilizavam β bloqueadores	Pág.43

Lista de Siglas

AVB	Atresia de vias biliares
CEP	Comitê de ética em Pesquisa
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FFT	Transformada rápida de Fourier
HF	High frequency
Hz	Hertz
LF	Low frequency
MELD	Model for End-Stage Liver Disease
ms	milissegundos
PELD	Pediatric End-Stage Liver Disease
PNN50	Porcentagem de intervalos R-R adjacentes com diferença maior que 50ms
R-R	Intervalos entre os picos de ondas R consecutivas
rMSSD	Raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR adjacentes
RRtri	Índice triangular dos intervalos R-R
SA	Síndrome de Alagille
SDNN	Média dos intervalos R-R normais
SNA	Sistema nervoso autônomo
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TINN	interpolação triangular dos intervalos R-R
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VLF	Very low frequency

RESUMO

Salatini R. *Modulação autonômica cardíaca de crianças com hepatopatia grave submetidas ao transplante de fígado* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: O sistema cardiovascular sofre influência direta do sistema nervoso autônomo, suas mudanças afetam a variabilidade da frequência cardíaca e são indicadores sensíveis das alterações fisiológicas. A disfunção autonômica é manifestada em até 60% dos pacientes com cirrose. **Objetivo:** Analisar os índices da variabilidade da frequência cardíaca no pré e pós-cirúrgico de crianças submetidas ao transplante de fígado. **Método:** Estudo longitudinal no qual foi analisada a variabilidade da frequência cardíaca, pré e pós transplante de fígado em crianças de ambos os sexos de 6 meses de vida a 10 anos, atendidas no ambulatório de cirurgia pediátrica na fila para o transplante de fígado no Instituto da Criança. Para análise dos dados da VFC foram realizadas análises não lineares (SD1 e SD2), assim como análises lineares da frequência cardíaca como SDNN, low frequency (LF), high frequency (HF) e a relação LF/HF. **Resultados:** A análise do comportamento da modulação autonômica cardíaca, no período antecedente ao transplante de fígado e após a cirurgia mostrou aumento dos parâmetros lineares da VFC: SDNN e TINN. No domínio do tempo houve também aumento do índice HFms² e LFms². Nas análises não lineares o índice SD2 aumentou após o transplante quando comparados com os mesmos dados pré transplante. **Conclusão:** a análise do período antecedente ao transplante de fígado e dois meses após a cirurgia mostrou aumento dos parâmetros lineares da VFC SDNN, TINN, HFms², LFms² e Total Power representando a melhora global da VFC. No domínio do tempo houve também aumento do índice HFms², tônus parassimpático da VFC. Nas análises não lineares o índice SD2 também representou uma melhora global da VFC.

Descritores: Sistema nervoso autônomo; Sistema cardiovascular; Hepatopatias; Criança; Variabilidade da frequência cardíaca; Transplante de fígado.

ABSTRACT

Salatini R. *Cardiac autonomic modulation of children with severe liver disease undergoing liver transplantation* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction: The cardiovascular system is directly influenced by the autonomic nervous system, its changes affect heart rate variability and are sensitive indicators of physiological changes. Autonomic dysfunction is manifested in up to 60% of patients with cirrhosis. **Aim:** To analyze the indexes of heart rate variability in the pre- and post-surgery of children submitted to liver transplantation. **Method:** Heart rate variability, pre and post liver transplantation in children of both genders from 6 months of age to 10 years, attended at the pediatric surgery in the queue for liver transplantation at the Children's Institute were analyzed. Non-linear analyzes (SD1 and SD2), as well as linear analyzes of heart rate such as SDNN, SDANN, low frequency (LF), high frequency (HF) and LF / HF. **Results:** The analysis of the behavior of cardiac autonomic modulation, in the period prior to liver transplantation and two months after surgery, showed an increase in HRV linear parameters SDNN, TINN, HFms². In the time domain there was also an increase in the HFms² index. In the non-linear analysis the SD2 index increased after transplantation when compared with the same pre-transplant data. **Conclusion:** the analysis of the period preceding liver transplantation and two months after surgery showed an increase in the HRV linear parameters SDNN, TINN, LFms² and Total Power representing the global HRV improvement. In the time domain there was also an increase in the HFms² index, parasympathetic tone of the HRV. In the non-linear analyzes the SD2 index also represented an global HRV improvement.

Descriptors: Autonomic Nervous System; Cardiovascular System; Liver diseases; Child; Heart Rate Variability; Liver transplantation.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

A cirrose é o caminho comum das hepatopatias e é caracterizada pelo processo fibrótico difuso do fígado, e leva à alterações hemodinâmicas afetando diversos sistemas humanos¹⁻³. A disfunção autonômica é manifestada em até 60% dos pacientes com cirrose, essas alterações geradas pela cirrose afetam o sistema nervoso autônomo e a variabilidade da frequência cardíaca é um indicador destas alterações fisiológicas.

1.1. Hepatopatias e Cirrose

O desempenho do fígado e sua importância para homeostase no organismo já foram amplamente descritas na literatura. Diversos podem ser os mecanismos a alterar a função hepática como: o aumento da pressão portal, fibrose, necrose, processos inflamatórios entre outros^{2,4,5}.

Dentre as doenças que levam a cirrose na criança destacam-se a atresia de vias biliares (AVB), Tirosinemia e Síndrome de Alagille e doença de Wilson⁶.

No espectro das doenças colestáticas da infância, a atresia de vias biliares é a mais comum afetando 40% desta população⁶, e é caracterizada pela obliteração dos ductos biliares causada por um processo inflamatório e fibrosante. A AVB é uma doença rara de etiologia pouco conhecida, dados revelam que sua incidência é de 1 a cada 15-20.000 na América do Norte, Europa e 1 a cada 5-10.000 no Japão e Taiwan^{7,8}.

Se não tratada adequadamente a AVB, que tem suas manifestações clínicas em torno da segunda semana de vida, evolui com icterícia de padrão colestático, colúria e acolia fecal desencadeando cirrose com hipertensão portal grave e insuficiência hepática em cerca de 1 a 2 anos^{9,10}.

A intervenção cirúrgica de portoenterostomia à Kasai, que tem por objetivo reestabelecer o fluxo da bile para o intestino^{11,12}, só é possível quando o diagnóstico é realizado antes da décima segunda semana de vida¹³.

Independente do sucesso ou não do procedimento de Kasai, todas as crianças com AVB, mais cedo ou mais tarde, realizam o transplante hepático¹², até 70% destes pacientes necessitarão um transplante antes dos 10 anos de idade¹⁴.

A Síndrome de Alagille (SA) é uma doença multisistêmica de origem genética autossômica dominante. As mutações gênicas causadas pela SA podem afetar os ossos, olhos, face, coração e fígado. Dados epidemiológicos dizem que essa doença afeta cerca de 1 a cada 30.000 nascidos vivos^{15,16}.

O diagnóstico de SA é realizado pela escassez dos ductos biliares e pelo menos três das características clínicas: fenótipo facial característico, colestase, alterações ósseas, doenças cardíacas e alterações oculares, dos rins e vasculares. Duas características clínicas manifestadas e um parente de primeiro grau com SA é suficiente para o diagnóstico^{8,16}.

A principal manifestação clínica encontrada é a colestase causada pela escassez de dutos biliares, gerando má absorção de gordura, prurido, hipercolesterolemia e xantomas¹⁷. O prognóstico da SA depende das manifestações clínicas e acometimento dos órgãos, os pacientes com maior risco de mortalidade são os com comprometimento cardíaco e hepático graves^{16,18}. A qualidade de vida ruim causada pelo prurido excessivo, xantomas e fraturas recorrentes também são indicações de transplante de fígado^{8,19}.

As doenças metabólicas do fígado representam de 13-43% das doenças que levam a falência hepática aguda entre as crianças de 6 meses a 3 anos de idade. A tirosinemia é uma doença hereditária autossômica recessiva que afeta a cascata metabólica do aminoácido tirosina²⁰.

O metabolismo da tirosina ocorre em cinco etapas enzimáticas e de acordo com as enzimas afetadas, a tirosinemia é dividida em três tipos: tirosinemia tipo I ocorre ao final do metabolismo e é causada pela deficiência da enzima fumarilacetoacetato levando ao acúmulo de algumas substâncias tóxicas ao organismo. A tipo II ocorre no começo da cascata metabólica com déficit de aminotransferase afetando a solubilidade da tirosina. A tirosinemia tipo III é a

forma menos frequente e menos agressiva é desencadeada pela enzima 4-hidroxifenilpiruvato desoxigenase^{21,22}.

O transplante hepático faz-se necessário quando há falência hepática, ainda nos primeiros anos de vidas, causada pelo aumento da apoptose das células hepáticas²³. A estimativa mundial é de que 1 a cada 100.000 nascidos vivos tenham a tirosinemia tipo I, em algum países como o Canadá a incidência é maior, chegando à 1 a cada 2000 nascidos vivos²⁴.

O estado hiperdinâmico sistêmico decorrente da cirrose e hipertensão portal se inicia com vasodilatação esplâncnica decorrente do aumento da ação do óxido nítrico, aumento do volume plasmático e a ocorrência do shunt portal sistêmico, condição na qual a hipertensão portal crônica leva à formação de canais colaterais entre as veias porta e cava^{25,26}.

Estas alterações, decorrentes da baixa resistência periférica e pressão arterial, e o aumento do volume sanguíneo levam ao aumento do débito e frequência cardíaca. Após a cura da causa primária do estado hiperdinâmico, o retorno das funções cardíacas ocorre sem necessidade de intervenções^{27,28}.

São também alterações decorrentes da cirrose e da hipertensão portal o desequilíbrio do balanço hídrico, anasarca e formação de ascite, alterações volêmicas e hemodinâmicas, formação de shunts intrapulmonares causando a hipoxemia crônica (síndrome hepato-pulmonar), disfunção renal (síndrome hepatorenal), disfunção autonômica, alterações neurológicas com sonolência e alterações de comportamento e de nível de consciência (encefalopatia hepática), entre outros²⁹⁻³².

1.2. Transplante De Fígado

O transplante de fígado aumentou significativamente a sobrevida de crianças hepatopatas em estágios avançados, estima-se que atualmente >80% das crianças transplantadas sobrevivam até a adolescência e a fase adulta^{33,34}.

No Brasil, o primeiro transplante de fígado ocorreu no Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo em 1968, sendo o primeiro transplante de fígado bem-sucedido no ano de 1985 no mesmo hospital. Em 1989 foi

realizado o primeiro transplante de fígado no Instituto da Criança, e em 1998 foi realizado na mesma instituição o primeiro transplante hepático com doador vivo³⁵⁻³⁷.

A lista de espera de fígado do Ministério da Saúde é única para todas as faixas etárias, e os pacientes são alocados na fila de acordo com a gravidade de sua hepatopatia. Para isso, são utilizados os índices de MELD (*Model for End Stage Liver Disease*) e PELD (*Pediatric End Stage Liver Disease*). No entanto, para adequação com os valores de MELD, que é utilizado para pacientes acima de 12 anos, o valor de PELD é multiplicado por três, e esse valor é chamado de “PELD ajustado” e é com esse valor que as crianças são escritas na lista de espera³⁸. Para obtenção do PELD a seguinte fórmula é aplicada $PELD = 10 \times [0,480 \times \text{Log}_e (\text{bilirrubina mg/dl}) + 1,857 \times \text{Log}_e (\text{INR}) - 0,687 \times \text{Log}_e (\text{albumina mg/dl}) + 0,436 \text{ se o paciente tiver até 24 meses de vida} + 0,667 \text{ se o paciente tiver déficit de crescimento} < 2]$.

Apesar da tentativa de favorecer as crianças na lista (por meio do PELD ajustado), ainda há escassez de órgãos e bons doadores cadavéricos para realização de transplante hepático pediátrico em nosso meio. Neste contexto, o transplante com doador vivo levou à melhora nos índices de sobrevida dos pacientes com hepatopatias em estágio avançado. Este tipo de cirurgia permite o controle de algumas variáveis como as condições do enxerto e a possibilidade de transplante eletivo, favorecendo as chances dos receptores e diminuindo o tempo de espera para um transplante^{39,40}.

O Instituto da Criança foi o pioneiro na realização de transplante hepático pediátrico no Brasil⁴¹, tendo realizado de 1989 até a atualidade mais de 800 transplantes, nos últimos 5 anos 80% destes transplantes foram com doador vivo. Em estudo publicado por Tannuri et al observou-se que o transplante de doador vivo tem uma sobrevida 25% maior em um ano do que pacientes que recebem o enxerto de cadáver⁴².

1.3. Sistema Nervoso Autônomo

Estudos referem que cerca de 30-67% dos pacientes com cirrose desenvolvem algum nível de disfunção autonômica⁴³⁻⁴⁵. A disfunção autonômica é caracterizada pelo desequilíbrio simpato-vagal, onde há a diminuição do tônus parassimpático e aumento do tônus simpático.

O sistema nervoso autônomo (SNA) faz-se responsável por grande parte do controle das funções vitais humanas, com exceção dos músculos esqueléticos, exerce influência direta sobre todos os órgãos e tecidos inervados incluindo o coração^{46,47}.

A manutenção da resposta cardíaca aos diversos estímulos externos faz-se pelas informações originárias dos baroreceptores, quimioceptores, receptores atriais, receptores ventriculares e pelas alterações do sistema renina-angiotensina-aldosterona, sistema termorregulador, assim como sistema respiratório e vasomotor, por meio dos nervos aferentes e eferentes do coração^{48,49}.

São duas as vias que compõem o SNA, parassimpáticas e simpáticas. A primeira atua, através de vias colinérgicas, de forma mais expressiva no controle visceral e durante os momentos de repouso. O sistema simpático é responsável pela manutenção do tônus dos vasos sanguíneos, predominante nas situações de estresse e no aumento da frequência cardíaca^{47,50}.

O sistema nervoso simpático e parassimpático quando sob influência dos estímulos internos e externos modulam a frequência cardíaca, regulando o balanço simpato-vagal de acordo com o estímulo gerado⁴⁶. Quando a ação da via simpática é maior e da parassimpática reduzida, ocorre o aumento da FC, efeito decorrente da inibição vagal, por outro lado, quando predominante o estímulo vagal, há diminuição da FC^{49,51,52}.

1.4. Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os batimentos cardíacos não ocorrem em intervalos cronométricos, sendo as variações temporais entre dois batimentos consecutivos definidas como

variabilidade da frequência cardíaca (VFC)⁵³. Análise de variabilidade pode ser definida como a identificação dos graus e caracteres de padronização dentro de um intervalo de tempo⁵⁴.

Este comportamento dinâmico e fisiológico dos intervalos cardíacos (R-R) indica a habilidade de resposta do coração aos diversos estímulos internos e externos, agudos ou crônicos como: alteração do padrão respiratório, exercício físico, estresse, alterações hemodinâmicas, posicionamento corporal, alterações fisiológicas geradas por processos patológicos entre outros ^{49,51,53,55}.

O nodo sinusal, responsável por gerar o potencial de ação que inicia o ciclo cardíaco, é influenciado pelo SNA, portanto a análise das flutuações entre intervalos consecutivos que determinam a VFC pode representar um método de análise indireta do SNA ^{49,53,56-58}. Este foi o primeiro método não invasivo amplamente utilizado para avaliar modulação autonômica cardíaca⁵⁹.

A primeira documentação conhecida sobre a análise da VFC é de 1733 em um estudo realizado em cavalos por Hales⁵⁷. Já em 1965, Hon e Lee definiram sua utilização clínica na monitorização do sofrimento fetal. Wolf et al. em 1977 associaram a diminuição da VFC com o aumento do risco de mortalidade pós infarto agudo do miocárdio⁶⁰.

As mudanças dos padrões dinâmicos da VFC são indicadores sensíveis prévios de comprometimentos da saúde. A VFC aumentada, ou seja, quando a padronização dos intervalos R-R é menor, é associada com boa adaptação, com mecanismos autonômicos eficientes. Quando a VFC está baixa normalmente é um indicador de uma adaptação deficiente do SNA, indicando uma má condição fisiológica, e pode ser um indicador de risco de mortalidade^{61,62}.

A VFC é descrita como a oscilação de tempo entre duas ondas r, sendo assim, para sua mensuração faz-se necessária a utilização de equipamentos capazes de captar a frequência cardíaca batimento a batimento, como os eletrocardiógrafos, holter 24 horas ou cardiofrequencímetros. Os cardiofrequencímetros são aparelhos de baixo custo e de fácil utilização, que possibilitam a mensuração adequada dos intervalos R-R ⁶³.

Em 2008, Vanderlei et al. compararam o uso do cardiofrequencímetro Polar® S810i com o ECG durante o esforço, não foram encontradas diferenças significativas entre os valores adquiridos pelos dois aparelhos⁶⁴. Um estudo recente avaliou o equipamento Polar® Rs800cx, em 60 adultos saudáveis durante repouso e teste ortostático, os resultados apresentam que o uso do Polar® é um método válido e confiável para a mensuração da VFC⁶⁵.

A possibilidade de avaliar a modulação autonômica cardíaca de forma não invasiva, de baixo custo e confiável despertou o interesse do meio acadêmico e o número de publicações multiplicou nas últimas décadas⁶⁶.

Para a captação dos impulsos elétricos gerados pelo coração, eletrodos são posicionados no tórax do paciente, nos cardiofrequencímetros, cintas de captação com eletrodos embutidos são utilizadas, e transmitem por campo eletromagnéticos os dados para o relógio que armazena os dados⁶⁵.

Os dados da frequência cardíaca são coletados em uma frequência de 1000Hz, e transformados pelo *software Polar Precision Performance®* em intervalos R-R de 1ms⁶⁷. Para evitar o comprometimento dos índices obtidos, deve-se remover os artefatos e batimentos ectópicos presentes^{68,69}.

Essas filtrações podem ser realizadas por meio dos *softwares* ou manualmente. Ainda neste software é possível avaliar qualitativamente o histograma gerado pelos dados captados e transformá-los em números, para assim avaliá-los de modo quantitativo⁶⁵.

Para realizar a análise dos dados obtidos da VFC, podem-se utilizar os métodos de análise lineares e não lineares⁴⁹. Dos métodos lineares a análise do domínio do tempo avalia a VFC a partir dos intervalos R-R em função do tempo, os métodos estatísticos utilizados possibilitam a obtenção da média de todos os intervalos RR (mean RR); desvio padrão de todos os intervalos RR (SDNN); desvio padrão das médias dos intervalos RR, a cada 5 min de gravação (SDANN); raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR adjacentes (rMSSD); média da DP de todos os intervalos RR para todos os 5 min segmentos de toda a gravação (SDNNi); contagem de intervalos RR adjacentes com diferença maior que 50 ms de duração (NN50); porcentagem

de intervalos RR adjacentes com diferença maior que 50 ms de duração (pNN50)^{54,62}.

As análises de registros de longa duração, como SDNN, SDANN e SDNNi não permitem a avaliação de sistema simpático ou parassimpático isolados, portanto são chamados de índices globais, onde a VFC é avaliada de modo geral. Os índices rMSSD, NN50 e pNN50 que são obtidos por meio de análise de intervalos RR adjacentes, curta duração, avaliam a atividade parassimpática⁷⁰. Uma vez que a velocidade de condução dos impulsos dos nervos vagais é maior do que os impulsos simpáticos, a análise de curtos intervalos de tempo como nos intervalos adjacentes apresenta influência parassimpática⁷¹.

Os índices geométricos como RRtri e TINN representam a ação global da VFC por meio de um histograma no qual no eixo horizontal são apresentados todos os valores de RR em uma escala direta e no eixo vertical é plotada a frequência de ocorrência de cada um deles (RRtri) e pela interpolação triangular dos intervalos (TINN)^{54,72}.

A resposta cardíaca aos impulsos vagais ocorre de forma rápida, sendo todas as alterações em intervalos de tempo de aproximadamente 40 ms são respostas dos estímulos parassimpáticos, enquanto os estímulos simpáticos tem sua resposta em questão de aproximadamente 20 segundos⁵⁸.

Análise no domínio da frequência é uma técnica baseada na ausência de estacionariedade da série histórica e implica que as propriedades não se alteram com o tempo. Assim, para a obtenção dos índices espectrais do tacograma (intervalo RR), realiza-se um processamento matemático, como a Transformada Rápida de Fourier (FFT) ou análise do modelo auto-regressivo. A facilidade de aplicação deste método e os seus bons gráficos de apresentação são a principal razão para o seu uso generalizado. A análise da série decompõe VFC em componentes oscilatórios fundamentais:

a) *High Frequency* (HF), que varia de 0,15 a 0,4 Hz, correspondente à modulação respiratória, é um indicador do desempenho do nervo vago no coração;

b) *Low Frequency* (LF), variando entre 0,04 e 0,15 Hz, é devido à ação conjunta dos componentes vagal e simpático do coração com a predominância do simpático;

c) *Very Low Frequency* (VLF) e *Ultra Low Frequency* (ULF) índices relacionados ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, termorregulação e ao tônus vasomotor periférico.

A razão LF / HF reflete as variações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático e do balanço simpático-vagal do coração, e o Total Power representa a variação dos intervalos R-R normais dentro do segmento temporal^{73,74}.

Devido sua complexidade, os sistemas humanos atuam predominantemente de maneira não linear, assim as análises não lineares são utilizadas para descrever o comportamento dos fenômenos biológicos⁷⁵. Esses parâmetros são bons preditores de morbi-mortalidade, caracterizando-os como bons instrumentos para investigação e tratamento de cardiopatias⁶⁹.

Um dos métodos não lineares utilizados para a análise da VFC é a análise depurada de tendência, análise fractal, que quantifica a presença ou ausência de propriedades de correlação fractal dos intervalos R-R⁷⁶. Este representa a modificação da análise da raiz do quadrado médio de um passeio aleatório, que permite a detecção de auto similaridade intrínseca embutida na série temporal não estacionária⁷⁷. Os índices fractais são capazes de captar as mudanças sutis na dinâmica dos intervalos R-R⁷⁸.

Dentro dos métodos não lineares a representação gráfica da correlação dos intervalos R-R consecutivos em um plano cartesiano pelo Plot de Poincaré é utilizada. Assim, pode-se realizar a análise de modo quantitativo pelos índices SD1 e SD2 decorrentes do ajuste da elipse e a análise qualitativa, por meio da avaliação da figura formada, nesta análise é possível observar a modulação parassimpática representada pelo índice SD1 e a modulação global pelo índice SD2^{72,79}.

1.5. Variabilidade Da Frequência Cardíaca Nas Hepatopatias

De modo geral, a VFC tem sido utilizada para compreensão de diferentes condições, como miocardiopatias, hipertensão, infarto agudo do miocárdio⁵³, insuficiência renal^{80,81}, artrite reumatoide⁸², depressão^{83,84} entre outras. A VFC diminuída é apontada como indicador de risco relacionado a eventos adversos em indivíduos normais e em pacientes com um grande número de doenças, refletindo o papel do SNA na manutenção da saúde⁶². A análise do controle autonômico, por meio da variabilidade da frequência cardíaca, é considerada preditora de alterações nas funções internas do organismo⁵⁵

Em um estudo realizado com 150 adultos cirróticos, Ko et al⁸⁵ correlacionaram o estado emocional (depressão) com o estágio da doença e a VFC, os pesquisadores encontraram que as alterações dos índices da VFC dependentes da atividade vagal estão relacionadas ao estágio da doença, havendo diminuição destas quando a cirrose é severa, já Białkowska et al³² relatam a diminuição da VFC independente do estágio da cirrose.

Os estudos sobre a resposta da VFC após o transplante de fígado, diferem na intensidade da resposta em seus resultados de acordo com o método utilizado e tempo de *follow-up*. Baratta et al⁴⁵ referem melhora a longo prazo dos parâmetros lineares da VFC, e atribuem este processo de normalização dos índices simpáticos ao equilíbrio da volemia central.

Uma revisão realizada em 2016 por Di Stefano e colaboradores sobre os desfechos do transplante de fígado em relação às disfunções autonômicas tem como conclusão que a maioria dos casos de disfunção são extintos após o transplante de fígado como resultado secundário da melhora da hipertensão portal e da circulação hiperdinâmica⁴³.

Estudos em pacientes pediátricos são escassos, tornando desconhecido o comportamento do sistema nervoso autônomo em pacientes cirróticos pediátricos e sua resposta a curto prazo após o transplante de fígado. Assim, a análise da variabilidade da frequência cardíaca pode ser um instrumento útil no acompanhamento do estado geral do paciente pediátrico cirrótico e na avaliação da reversibilidade do tônus autonômico após o transplante.

Objetivos

2. OBJETIVOS

O objetivo geral deste estudo é comparar a modulação autonômica cardíaca em crianças com hepatopatia crônica grave pré e pós transplante.

Os objetivos específicos são:

- Avaliar os parâmetros lineares da variabilidade da frequência cardíaca em crianças cirróticas antes e após o transplante de fígado.

- Avaliar os parâmetros não lineares da variabilidade da frequência cardíaca em crianças cirróticas antes e após o transplante de fígado.

Método

3. MÉTODO

3.1. Tipo de Estudo

Estudo longitudinal realizado no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de julho de 2015 a março de 2019.

3.2. População / Aspectos Éticos

Crianças com cirrose hepática, inscritas na lista de transplantes do Ministério da Saúde, submetidas ao transplante de fígado atendidas no Instituto da Criança em São Paulo, de ambos os sexos, entre 6 meses 10 anos de vida. Todos os responsáveis assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (anexo 1) e foram informados sobre os procedimentos e objetivos do estudo. Somente os pacientes que os pais consentiram com a pesquisa e assinaram o TCLE foram incluídas neste estudo.

O projeto tem aprovação do CEP da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob número de parecer 1.113.629 (anexo 2).

A amostra foi do tipo conveniência, portanto não foi realizado cálculo amostral, ao todo foram realizadas 17 coletas dos momentos Pré e Pós.

3.3. Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes pediátricos com cirrose hepática de ambos os sexos com idade entre 6 meses e 10 anos de vida, que estivessem inscritos na lista de espera para transplante de fígado do Ministério da Saúde e ocupassem as dez primeiras posições, posições essas calculadas pelo PELD.

3.4. Critérios de Exclusão

Foram considerados como critérios de exclusão pacientes com distúrbios cardiopulmonares não decorrentes da cirrose, assim como distúrbios neurológicos, ou qualquer outro impedimento do paciente sobre a realização dos procedimentos.

No momento pós, os pacientes que mesmo após o transplante não exibissem normalização da função hepática ou estabilização do ponto de vista clínico ou infeccioso foram excluídos da pesquisa.

3.5. Avaliação Inicial

A inclusão dos pacientes para o estudo foi realizada pela leitura de todos os prontuários das crianças assistidas pelo ambulatório no dia da coleta. Caso observado o preenchimento dos critérios de inclusão, o responsável era abordado, durante o período de espera para atendimento, apresentava-se a pesquisa e os objetivos, assim como familiarização com o aparelho de coleta. Após consentimento, iniciava-se a coleta, em sala reservada, por um período de 25 minutos.

3.6. Instrumentos

(a) Prontuários Médicos: Utilizou-se as informações dos prontuários médicos para coleta de dados e análise de critérios de inclusão e exclusão. Os dados de diagnóstico, histórico da doença, idade, peso, altura, medicamentos utilizados e Peld foram obtidos pelos prontuários.

(b) Pediatric End-Stage Liver Disease (PELD): O valor numérico do PELD estima prognóstico para pacientes pediátricos (menores de 12 anos) com doenças hepáticas, e é usado para priorizar pacientes na fila do transplante. Quanto maior o índice calculado, mais crítico é o estado do paciente e melhor a colocação na lista de espera. Para o cálculo deste índice são consideradas as taxas de bilirrubina, INR (fator de coagulação), albumina e

considera também a idade do paciente e se o paciente tem déficit de crescimento. Neste estudo foram avaliadas as crianças que estavam entre os dez primeiros na fila para o transplante, ou seja, as maiores pontuações no score PELD.

(c) Variabilidade de Frequência Cardíaca: Para coleta da Variabilidade de Frequência Cardíaca, a frequência cardíaca foi registrada batimento por batimento durante todo o protocolo com a frequência de cortes de 1000Hz pelo frequencímetro Polar RS800Cx, (Polar Electro, Kempele, Finland) equipamento previamente validado para captação da frequência cardíaca batimento a batimento. As séries dos intervalos RR foram determinadas através da filtragem digital (Polar Precision Performance), complementar à filtragem manual para eliminar batimentos ectópicos prematuros e artefatos, e apenas uma série com

Figura 1. Captura de tela do tacograma gerado pelo Programa Polar Precision Performance

mais de 95% batimentos sinusais foram incluídos no estudo. O software *Kubios HRV analysis* determinou os índices utilizados. (Figura 1)

3.7. Protocolo Experimental

Após a identificação inicial, o receptor de frequência cardíaca *Polar RS800CX* foi posicionado no tórax dos voluntários, na região do terço distal do esterno com a cinta de captação.

A coleta de dados foi realizada em uma sala, sem fluxo constante de pessoas para evitar distrações e ruídos sonoros desnecessários. As crianças foram posicionadas sentadas, quando menores, no colo dos responsáveis para maior conforto durante o procedimento da coleta, as crianças maiores ficaram sozinhas posicionadas sentadas em cadeiras. (Figura 2)

Dentro da sala ficaram apenas os responsáveis e o pesquisador, durante a coleta a conversa foi evitada, assim como movimentos bruscos e mudança de posição, para diminuir qualquer chance de interferência na modulação autonômica cardíaca.

Figura 2. Posicionamento da fita de captação do Polar® e posicionamento do paicente no colo do responsável

Após as orientações e posicionamento dos responsáveis e das crianças a coleta ocorreu com a criança em repouso com respiração espontânea durante vinte e cinco minutos para coleta dos dados da VFC. Durante a coleta os seguintes dados foram registrados: idade, sexo, peso, altura, medicamentos e colocação na lista de espera para transplante com a pontuação do PELD.

O mesmo protocolo foi realizado em dois momentos distintos, pré e pós cirúrgico, nos quais o pré cirúrgico (Pré) foi realizado no momento em que o paciente já estava listado no PELD com colocação entre os dez primeiros. A coleta pós (Pós) foi realizada com o mínimo de 1 mês (30 dias) após o transplante de fígado. Após esse tempo eram avaliadas as fichas de acompanhamento ambulatorial para conferência de exames para função hepática. Quando confirmada a função hepática normalizada, por meio de exames clínicos e bioquímicos, o responsável era abordado para a realização de nova coleta, quando não era possível realizar a coleta no dia, a mesma era agendada para a semana seguinte (Figura 3).

Figura 3. Desenho do estudo. Definição dos momentos Pré e Pós

3.8. Protocolo experimental Pré e Pós Operatório

As coletas ocorreram nos dias de atendimento do ambulatório de Cirurgia Pediátrica e Transplante Hepático do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas em São Paulo. Os atendimentos com a equipe de cirurgia pediátrica e o atendimento com a equipe do transplante (pós transplante) ocorrem duas vezes na semana.

Os pacientes atendidos pelo ambulatório são encaminhados de diversos centros de saúde do Brasil e são atendidos por uma equipe médica e de enfermagem que fazem o acompanhamento dos pacientes e seus familiares até completarem dezoito anos.

Quando verificada a necessidade de transplante, após a realização do diagnóstico pela equipe médica, a família é informada sobre a possibilidade do transplante inter-vivos (doador vivo), onde a espera pelo transplante é significativamente menor, sendo em média de 25 dias com doador vivo e 2.5 anos a espera para doador cadáver⁸⁶.

Todos os candidatos a transplante, independentemente de terem ou não algum familiar ou conhecido disposto a realizar a doação, são adicionados ao cadastro técnico para transplante de fígado da Secretaria da Saúde do Governo do Estado de São Paulo.

Os possíveis doadores passam por diversos exames para garantir sua saúde e a qualidade do enxerto. As avaliações realizadas são: compatibilidade ABO, exames para função hepática, estabilidade hemodinâmica, eletrocardiograma, exames de imagem para anatomia do fígado e vasos hepáticos, avaliação psicológica, índice de massa corpórea, uso de medicamentos, anticoncepcional, drogas e etilismo, como descritas pela equipe do transplante em publicação prévia⁸⁷.

Após o término da avaliação, quando constatado que o doador é compatível e está dentro dos padrões considerados adequados para realizar a cirurgia sem maiores riscos, o transplante inre-vivos é agendado.

3.9. Análises Lineares da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Os métodos lineares foram divididos em domínios do tempo da frequência e geométricos, o domínio do tempo são análises estatísticas que levam em consideração o intervalos entre ondas r em função do tempo, a partir das análises é possível observar a média dos intervalos normais (SDNN) a porcentagem de intervalos RR adjacentes com diferença maior que 50 ms de duração(PNN50), raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre intervalos RR adjacentes (rMSSD), entre outros⁵³.

O SDNN, SDANN e SDNNi são obtidos a partir de registros de longa duração e representam as atividades simpática e parassimpática. Os índices RMSD, NN50 e pNN50 representam a atividade parassimpática, obtidos a partir da análise dos intervalos RR adjacentes⁵⁶.

O domínio da frequência ou análise espectral é a análise da variância da potência em função da frequência e foi representada como VLF (very low frequency), LF (low frequency) e HF (high frequency) e Total Power⁸⁸.

Os índices geométricos aqui apresentados representam a resposta global da Variabilidade da Frequência Cardíaca onde: RRTri (índice triangular no qual é apresentado um histograma em que no eixo horizontal é representado por todos os valores de RR, em uma escala discreta; e no eixo vertical a frequência de ocorrência de cada um deles) e TINN (interpolação triangular de histograma de intervalos NN).

3.10. Análises Não Lineares da Variabilidade da Frequência Cardíaca

Para a análise não linear foi utilizado o Plot de Poincaré que é uma representação gráfica em um plano cartesiano onde os índices SD1 (modulação parassimpática), SD2 (modulação global) e a razão SD1/SD2 são plotados

(Figura 4). Na elipse formada pelos índices (RR_{n+1} vs. RR_n), SD1 representa sua largura e SD2 seu comprimento ⁸⁹, assim quanto menor a elipse formada pelo plot, menor a variabilidade dos intervalos RR. O gráfico de dispersão de um indivíduo saudável aumenta em relação ao tempo, gerando uma elipse que se aproxima a imagem de um cometa / cone, com o passar do tempo há um aumento na dispersão dos pontos. Nos exemplos da figura 5 podemos notar, no momento pré um plot com uma imagem que se assemelha a um retângulo, no momento pós transplante o plot apresenta forma de cometa, se aproximando ao Plot de um indivíduo saudável.

Figura 4. Exemplo do Plot de Poincaré. A figura representa o mesmo paciente nos momentos Pré e Pós transplante.

3.11. Análise Estatística

Para as variáveis quantitativas foram utilizadas estatística descritiva para descrever e caracterizar o conjunto de dados, sendo apresentadas distribuições em medidas de tendência central e de variabilidade (média e desvio padrão).

Utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk para verificar distribuição dos dados. Para comparação intragrupos foi utilizado teste T para medidas pareadas para distribuições normais e teste Wilcoxon para as distribuições não normais. O nível de significância adotado foi de 5%. O programa estatístico utilizado foi Stata versão 11.0

Resultados

4. RESULTADOS

Inicialmente foram abordados 25 responsáveis, destes um não aceitou participar do estudo, dos pacientes que participaram da coleta pré, um voltou para o estado de origem para realizar o acompanhamento médico antes de realizar o transplante, e seis faleceram antes de completar a coleta pós. Ao todo 17 pacientes completaram as coletas dos momentos Pré e Pós. Na tabela 1 estão as características dos pacientes.

Tabela 1. Caracterização clínica dos pacientes	
	$\bar{x} \pm dp$
Idade (meses)	25.29 (29.84)
Gênero	n (%)
Feminino	8(47,06)
Masculino	9 (52.94)
Diagnóstico	n (%)
Atresia de Vias Biliares	15 (88,23)
Tirosinemia	1 (5,88)
Síndrome de Alagille	1 (5,88)
Transplante	n (%)
Doador vivo	17(100)
Doador cadavérico	0(0)
PELD	$\bar{x} \pm dp$
PELD	18(4)
PELD Ajustado	54(12)

As crianças tinham em média 2 anos de idade no momento da coleta Pré, 52,9% eram do sexo masculino e 47% do sexo feminino. O diagnóstico inicial em 88,23% dos pacientes foi AVB, informações sobre o PELD podem ser vistos na Tabela 1 de características clínicas.

Não houve diferença entre os diagnósticos de AVB, Síndrome de Alagille, trombose de via porta e tirosinemia no momento pré quanto aos índices da VFC, caracterizando assim um grupo homogêneo.

Dentre os medicamentos receitados as vitaminas (52,9%), ácido ursodeoxicolico (41,18%) e diurético (41,18%) estavam entre os mais utilizados, apenas um paciente não fazia uso de nenhum medicamento no momento da coleta Pré. Após o transplante todos (100%) utilizavam algum tipo de imunossupressor e 7 pacientes (41,18%) utilizavam hipotensivos, incluindo beta-bloqueadores como apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Medicamentos utilizados

	Pré Transplante N(%)	Pós Transplante N(%)
Hipotensivos	2 (11.76)	7 (41.18)
Aciclovir	0 (0)	13 (76.47)
Imunossupressores	0 (0)	17 (100)
Antibacterianos	5 (29.41)	10 (58.82)
Ácido Ursodeoxicolico	7 (41.18)	8 (47.06)
Vitaminas	9 (52.94)	1 (5.88)
Protetor Gastrico	0 (0)	10 (58.82)
Corticóides	0 (0)	10 (58.82)
AAS	0 (0)	9 (52.94)
Diuréticos	7 (41.18)	2 (11.76)
Antibióticos	1 (5.88)	2 (11.76)
Sorcal	0 (0)	3 (17.65)
Calcio	1 (5.88)	5 (29.41)
Sulfato Ferroso	2 (11.76)	1 (5.88)
Bicarbonato de Cálcio	0 (0)	3 (17.65)
Solução Fosfatada	0 (0)	3 (17.65)

Em média o paciente antes do transplante fazia uso de 3 medicamentos enquanto no momento pós transplante essa média aumentou para 6 medicamentos.

Os dados individuais referentes à análise da VFC de todas as crianças inseridas no estudo estão expressos no apêndice 1.

As análises da VFC foram realizadas após filtragem digital dos dados, e o recorte utilizado para a análise foi pré-definido em 1000 pontos, com esse número é possível realizar diferentes análises sem prejuízo do resultado.

Ao observar os resultados obtidos pelas análises lineares do domínio do tempo, pôde-se notar um aumento, porém sem diferença significativa na média da frequência cardíaca, RMSSD e PNN50 no momento pré para o momento pós transplante. No índice SDNN houve um aumento significativo, índice este que representa a modulação global da VFC (Figura 5).

O índice geométrico TINN, calculado a partir do histograma de densidade dos intervalos R-R normais, revelou um aumento significativo da variabilidade global do momento Pré para o momento Pós (Figura 5).

Figura 5. Índices lineares da VFC. Comparação entre os momentos Pré e Pós Transplante.

Legenda: Média RR: Média dos intervalos RR normais; SDNN: desvio padrão da média de todos os intervalos RR ao longo de um período; Média HR: média da frequência cardíaca; RMSSD: raiz quadrada da média do quadrado das diferenças de sucessivos intervalos RR; pNN50: porcentagem dos intervalos RR adjacentes com uma diferença de duração maior do que 50 milissegundos; RRTri: índice Triangular; TINN: interpolação triangular de histograma de intervalos NN; ms: milissegundos. Para comparação de valores não paramétricos utilizou-se teste de Wilcoxon *p=0.0277 **p=0.0311

A análise de Wilcoxon realizada nos dados de domínio da frequência apresentou diferença nos parâmetros de LF ms^2 (p 0.0372), HF ms^2 (p 0.0465) e na frequência total (p 0.0294) do momento Pré para o momento Pós. O aumento de HF ms^2 representa o aumento da resposta vagal e o tônus parassimpático do momento Pré para Pós transplante, o aumento do índice LF ms^2 e da frequência total indicam um aumento da resposta global da VFC (Figura 6). Nas unidades normalizadas dos índices do domínio da frequência não houveram diferenças significativas.

Figura 6. Índices da Frequência da VFC nos momentos Pré e Pós transplante.

Legenda: VLF: very low frequency; LF: low frequency (p 0.0372); HF: high frequency (p 0.0465); Total Power (p 0.0294); ms^2 : milissegundos ao quadrado; n.u.: unidades normalizadas.

Os índices não lineares avaliados pelo Plot de Poincaré apresentaram um aumento significativo em SD2 ($p = 0.027$). Este aumento reforça as respostas encontradas nos índices lineares onde houve diferença Pré e Pós nos índices de representação global da variabilidade R-R (Figura 7).

Figura 7. Valores das médias dos momentos Pré e Pós transplante dos índices geométricos da VFC. Teste de Wilcoxon
* $p=0.0277$

Figura 9. Plot de Poincaré. A Figura representa um paciente nos momentos Pré e Pós transplante.

Com a figura 8 podemos notar a diferença entre a primeira representação gráfica dos índices SD1 e SD2 no Plot de Poincare do momento pré em comparação ao segundo Plot do momento pós. Ao avaliar os gráficos de maneira qualitativa podemos observar o formato de cometa, indicando uma melhora da resposta autonômica global com o aumento da elipse apresentada no gráfico. As imagens individuais de cada paciente estão apresentadas no apêndice item 9.2

Tabela 3. Comparação da VFC entre pacientes que utilizavam e não utilizavam β bloqueadores

	Pré		p	Pós		p
	Sem β - Bloqueadores Média (DP)	Com β - Bloqueadores Média (DP)		Sem β - Bloqueadores Média (DP)	Com β - Bloqueadores Média (DP)	
Média RR(ms)	459.14 ($\pm$ 41.96)	519.6 ($\pm$ 15.20)	0.0672	453.31 ($\pm$ 61.33)	455.4($\pm$ 64.78)	0.9470
SDNN	15.11 ($\pm$ 6.82)	21.55 ($\pm$ 5.02)	0.1360	20.59 ($\pm$ 7.52)	19.41 ($\pm$ 7.75)	0.7585
Média HR	131.80 ($\pm$ 11.26)	115.71 ($\pm$ 3.32)	0.0691	134.672 ($\pm$ 16.47)	134.43($\pm$ 20.16)	0.9794
RMSSD	8.31 ($\pm$ 3.90)	10.05 ($\pm$ 42.61)	0.2964	9.3 ($\pm$ 4.25)	10.94 ($\pm$ 5.19)	0.6256
PNN50	0.193 ($\pm$ 0.44)	.25 ($\pm$.212)	0.1544	.17 ($\pm$.442)	.4428 ($\pm$.5623)	0.2798
RRTRI	3.800 ($\pm$ 2.455)	7.010 ($\pm$ 6.68)	0.0933	4038 ($\pm$ 3135)	5901 ($\pm$ 2386)	0.2061
TINN	82.33 ($\pm$ 44.47)	115 ($\pm$ 28.28)	0.1348	111.5 ($\pm$ 63.11)	109.28($\pm$ 37.90)	0.5898
VLF_{ms}	131.73 ($\pm$ 151.49)	238 ($\pm$ 190.91)	0.2330	262.1 ($\pm$ 233.25)	204.85($\pm$ 214.23)	0.3798
LF_{ms}	95.26 ($\pm$ 166.2)	144 ($\pm$ 22.62)	0.0525	130.8 ($\pm$ 86.66)	135.85 ($\pm$ 72.32)	0.9012
LF_{nu}	81.49 ($\pm$ 8.60)	77.65 ($\pm$.778)	0.5485	80.84 ($\pm$ 8.107)	80.22 ($\pm$ 10.95)	0.8962
HF_{ms}	21.66 ($\pm$ 32.54)	41 ($\pm$ 8.48)	0.0729	32.2 ($\pm$ 33.40)	31.42 ($\pm$ 24.95)	0.6230
HF_{nu}	18.41 ($\pm$ 8.56)	22.25 ($\pm$.778)	0.5469	18.97 ($\pm$ 7.920)	19.67 ($\pm$ 10.86)	0.8793
Total Power	248.73($\pm$ 272.57)	423.5 ($\pm$ 159.09)	0.1797	425.6 ($\pm$ 323.96)	372.14($\pm$ 279.39)	0.6963
LH/HF	4991 ($\pm$ 4763)	3487 ($\pm$ 152.7)	0.7025	5247.2 ($\pm$ 2904.8)	5315 ($\pm$ 2984)	0.9629
SD1	5.87 ($\pm$ 2.78)	7.1 ($\pm$ 1.83)	0.5595	6.57 ($\pm$ 2.98)	7.74 ($\pm$ 3.67)	0.6256
SD2	20.49($\pm$ 9.36)	29.6($\pm$ 6.92)	0.1360	28.31 ($\pm$ 10.31)	26.24 ($\pm$ 10.54)	0.6926

O uso de β bloqueadores não apresentou diferenças nos índices avaliados quando realizada a comparação entre os pacientes que faziam uso do medicamento e dos que não faziam, e notou-se semelhança entre os indivíduos nos momentos pré e pós transplante (tabela 3).

Discussão

5. DISCUSSÃO

Esta pesquisa teve como objetivo analisar o comportamento da modulação autonômica cardíaca, no período antecedente ao transplante de fígado e dois meses após a cirurgia, para observar os efeitos do transplante no sistema nervoso autônomo. Para a coleta de dados foi utilizado o cardiofrequencímetro da marca Polar RS800CX®, instrumento validado por estudos anteriores^{64,65}.

O instituto das Crianças da FMUSP é centro de referência para cirurgia de transplante de fígado pediátrico de São Paulo, e recebe pacientes de todo o Brasil. A demanda de pacientes é grande e abrange os diversos estágios e tipos de doença hepática.^{41,86} Para a realização deste estudo foi considerado o score de PELD com o intuito de diminuir as diferenças entre os pacientes. Assim, apenas os pacientes entre os 10 primeiros lugares da lista foram avaliados.

Existem diversos métodos para diagnóstico de disfunção autonômica. Na maioria dos casos, os testes envolvem procedimentos invasivos, estímulos elétricos e total colaboração dos pacientes, como nos testes de valsava, sudorese, estímulo direto do nervo simpático, tilt test entre outros^{43,90,91}. Por se tratarem de crianças não colaborativas, o aparelho cardiofrequencímetro se mostrou o melhor instrumento para avaliação da modulação autonômica cardíaca.

Estudos em crianças tem demonstrado a influência de diversas doenças na modulação autonômica cardíaca, como na obesidade⁷², diabetes mellitus e neuropatia diabética^{92,93}, síndrome de Down⁹⁴, em recém-nascidos prematuros⁷⁵ entre outras condições, porém não há descrições da influência da cirrose na VFC de crianças. Nossos resultados apresentaram melhora dos parâmetros SDNN, TINN, LFms², HFms², Total Power e SD2 da VFC após o transplante de fígado quando comparados com os mesmos dados pré transplante.

Chan e colaboradores avaliaram marcadores bioquímicos em conjunto com índices lineares da frequência cardíaca e com complexidade da FC por meio das análises de entropia e de entropia de múltiplas escalas. A avaliação de 30

indivíduos adultos que realizaram o transplante de fígado foi realizada antes e após 1 ano do transplante. Chan conclui que a VFC comprometida na avaliação pré é associada com maior mortalidade pós transplante, e que a associação da VFC com os parâmetros bioquímicos são recomendáveis para maior acurácia do prognóstico⁹⁵.

A análise da variabilidade da frequência cardíaca é uma ferramenta não invasiva eficiente para realizar a avaliação dos efeitos da doença hepática no sistema cardiovascular e no diagnóstico de disfunção autonômica⁹⁶⁻⁹⁸. Segundo Keresztes et al., a coleta da VFC por 24 horas se mostrou mais sensível para a constatação do desequilíbrio simpato-vagal nos pacientes com cirrose quando comparada a cinco testes autonômicos cardiovasculares padronizados para esse tipo de avaliação⁹⁹.

Apesar de comprovada sua validade para avaliação das disfunções autonômicas, ainda são poucos os estudos que focam na análise da variabilidade da frequência cardíaca como ferramenta para avaliar os efeitos do transplante de fígado nas disfunções autonômicas. A gravidade da cirrose hepática e sua etiologia, quando correlacionadas com a VFC, são melhores estabelecidas na literatura⁹⁹⁻¹⁰².

A disfunção autonômica é considerada risco de mortalidade nos pacientes com hepatopatia aguda ou crônica¹⁰³. Mani et al.¹⁰⁴ em um estudo realizado com 80 indivíduos cirróticos observaram que a diminuição de cada 1ms no índice SD2 da VFC indicam um aumento de 7.7% no risco de morte dos pacientes hepatopatas.

O índice SD2 expresso pelo plot de Poincaré apresentou um aumento no momento Pós, representando a melhora global da VFC. Um estudo realizado por Bhogal e colaboradores avaliou a variabilidade de frequência cardíaca como preditor de mortalidade em indivíduos cirróticos e reportou a diminuição do SD2 como preditor independente de mortalidade nesses pacientes, enquanto o SDNN é preditor de mortalidade dependente do MELD¹⁰⁵. O aumento deste índice encontrado no presente estudo após o transplante hepático sugere uma melhora do balanço simpato-vagal e a diminuição do risco de mortalidade dos pacientes transplantados.

Em estudo realizado por Ates et al.¹⁰² em 2006 onde o grupo comparou a VFC de indivíduos cirróticos com indivíduos saudáveis concluiu-se que os índices do domínio do tempo dos parâmetros lineares da VFC são bons auxiliares no prognóstico de cirrose. Corroborando com os achados do presente estudo, o efeito do transplante de fígado sobre o índice SDNN foi avaliado por Baratta et al.⁴⁵, a avaliação foi realizada em 30 adultos com cirrose seguido de um follow up 12 meses, mostrando a melhora significativa do SDNN um ano após o transplante.

No estudo de Baratta et al.⁴⁵ as avaliações realizadas com 6 meses de transplante não apresentaram melhora significativa. Em nossas avaliações pudemos observar o aumento significativo do índice SDNN em um período mais curto após a cirurgia, o que pode ser justificado pela diferença no processo da recuperação de crianças cirróticas, quando comparadas aos adultos.

A avaliação Pós foi realizada em um curto tempo após o transplante de fígado (média 66 dias com DP $\pm$ 72), e foram observadas diferenças significativas nos parâmetros globais da VFC como SDNN, TINN, LFms², Total Power e SD2. A melhora da VFC em um curto prazo após a intervenção cirúrgica é atribuída predominantemente ao equilíbrio e recuperação dos sistemas hemodinâmicos, humorais e metabólicos após o transplante e em menor escala à recuperação mecânica dos danos estruturais causados durante a cirurgia, ou seja, a recuperação dos parâmetros da VFC pode ser notada antes mesmo do processo de cicatrização ser completado ^{43,45}.

Neste estudo não foram encontradas diferenças nos índices que avaliam os intervalos curtos, como RMSSD e PNN50 ($p=0.186$ e $p=0.687$ respectivamente) que consideram os intervalos adjacentes. Assim, podemos entender que a diferença nos índices globais deste estudo sofreu maior influência do sistema simpático e menor influência do parassimpático.

Os sistemas nervosos simpático e vagal podem trabalhar de maneira agonista, antagonista ou independente um do outro, dependendo do órgão inervado e da função desenvolvida^{47,71}. Assim a melhora do Total Power da análise da frequência da VFC encontrada no nosso estudo pode ser derivada do

aumento observado tanto no HFms² quanto do Lfms², indicando uma melhora da adaptação do SNA após o transplante de fígado.

A avaliação da VFC durante diversas doenças tem mostrado um desequilíbrio do sistema simpato-vagal. Em crianças obesas ocorre a redução do parassimpático, nas crianças diabéticas foi detectada a redução do sistema parassimpático assim como redução global da VFC^{72,93}. Na cirrose hepática a disfunção parassimpática é mais comumente detectada do que a disfunção simpática, esta alteração é atribuída ao comprometimento maior das fibras parassimpáticas^{106,107}.

Não houve diferença nos índices lineares do domínio do tempo para as modulações parassimpáticas, o aumento da resposta vagal apenas foi observado pelo domínio da frequência do índice HFms² este índice está associado aos ciclos respiratórios, portanto a frequência respiratória tem influência direta neste parâmetro^{66,71}.

A frequência respiratória dos pacientes não foi monitorada durante a coleta da VFC, o aumento da HFms² pode estar relacionado à melhora do estado geral dessas crianças após o transplante de fígado, principalmente a melhora da mecânica respiratória após o transplante com a diminuição da ascite.

Os β bloqueadores não específicos são bem estabelecidos como tratamento de hipertensão portal e ascite para prevenção de sangramentos gastrointestinais. Eles têm ação na redução do fluxo sanguíneo portal e da redução sistêmica da resistência vascular sem comprometimento da pressão arterial¹⁰⁸. A maioria dos estudos consideram o uso de β bloqueadores como fatores de exclusão pela possível influencia na VFC. Os pesquisadores responsáveis pelo Task Force⁵³ consideram as mudanças encontradas nos estudos envolvendo β bloqueadores modestas apesar de significativas.

Neste estudo não interferimos nas medicações prescritas e optamos por não excluir os pacientes que fizeram uso de β bloqueadores, ao comparar os grupos dos pacientes que utilizaram β bloqueadores com os que não utilizaram não encontramos diferenças significativas, corroborando com o estudo de Bhogal et al. que relatou diferença na frequência cardíaca porém não houve

diferença na VFC quando comparou 37 pacientes que tomavam β bloqueadores com 34 que não tomavam o medicamento¹⁰⁵.

Em conclusão a análise do comportamento da modulação autonômica cardíaca, no período antecedente ao transplante de fígado e dois meses após a cirurgia mostrou aumento dos parâmetros lineares da VFC SDNN, TINN, LFms² e Total Power representando a melhora global da VFC. No domínio do tempo houve também aumento do índice HFms², tônus parassimpático da VFC. Nas análises não lineares o índice SD2 aumentou após o transplante quando comparados com os mesmos dados pré transplante.

Desta forma, os resultados aqui apresentados sugerem uma melhora global da modulação autonômica cardíaca. Essa melhora autonômica global apresentada indica que no momento Pré as crianças apresentavam tanto redução do sistema parassimpático quanto aumento do sistema simpático, e após o transplante observou-se o equilíbrio destes sistemas.

O tempo decorrido entre o transplante e a avaliação pós foi mais curta do que as encontradas nos estudos com adultos cirróticos transplantados^{43,45,95}, ainda assim os resultados foram similares no que se refere a recuperação do sistema nervoso autonômico, essa resposta positiva em tão pouco tempo pode ser atribuída a capacidade de recuperação ser melhor e mais rápida em crianças.

O presente estudo teve como limitação a pequena amostra e a ausência da correlação da VFC com os exames bioquímicos que poderiam embasar de maneira objetiva a melhora em curto prazo dos pacientes pediátricos. A realização deste estudo foi o início da investigação das respostas autonômicas cardíacas em crianças hepatopatas, futuramente com a correlação entre os índices bioquímicos hepáticos e inflamatórios, o PELD, variabilidade da frequência cardíaca e sobrevida dos pacientes transplantados podemos avaliar os índices da VFC preditores de mortalidade em pacientes pediátricos transplantados, estudos esses já realizados em pacientes adultos.

Conclusão

6. CONCLUSÃO

Ao comparar a modulação autonômica cardíaca em crianças com hepatopatia crônica grave antes e após transplante de fígado verificamos uma melhora representada pelos parâmetros globais da modulação autonômica cardíaca.

Os índices SDNN do domínio do tempo e LFms² do domínio da frequência das análises lineares apresentaram uma melhora da resposta global do sistema nervoso autônomo, nos domínios geométricos houve aumento do índice global TINN do momento Pré para o momento Pós. O índice parassimpático HFms² também apresentou melhora

Nos índices não lineares a resposta de variabilidade global SD2 apresentou melhora do momento Pré para o momento Pós assim como na avaliação qualitativa do Plot de Poincaré.

Referências

7. REFERÊNCIA

1. Chardot C. Biliary atresia. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2006;1:28. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1560371&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
2. Zhou WC, Zhang QB, Qiao L. Pathogenesis of liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2014;20(23):7312–24.
3. Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* [Internet]. 2017 Jan 4;gutjnl-2016-312670. Available from: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2016-312670>
4. Czaja MJ, Ding WX, Donohue TM, Friedman SL, Kim JS, Komatsu M, et al. Functions of autophagy in normal and diseased liver. *Autophagy*. 2013;9(8):1131–58.
5. Friedman SL. Hepatic Stellate Cells: Protean, Multifunctional, and Enigmatic Cells of the Liver. *Physiol Rev*. 2008;
6. Nicastro E, D'Antiga L. Next generation sequencing in pediatric hepatology and liver transplantation. *Liver Transplant*. 2018;24(2):282–93.
7. Lakshminarayanan B, Davenport M, B. L, M. D. Biliary atresia: A comprehensive review. *J Autoimmun*. 2016;73(PG-):1–9.
8. Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, Schreiber RA, Mieli-Vergani G, Hulscher JB, et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: Advances and future challenges. *J Hepatol*. 2016;65(3):631–42.
9. Ohi R, Mochizuki I, Komatsu K, Kasai M. Portal hypertension after successful hepatic portoenterostomy in biliary atresia. *J Pediatr Surg* [Internet]. 1986 Mar [cited 2016 May 7];21(3):271–4. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022346886808521>
10. Kasai M, Okamoto A, Ohi R, Yabe K, Matsumura Y. Changes of portal vein pressure and intrahepatic blood vessels after surgery for biliary atresia. *J Pediatr Surg* [Internet]. 1981 Apr [cited 2016 May 7];16(2):152–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022346881803429>
11. Bassett MD, Murray KF. Biliary atresia: recent progress. *J Clin Gastroenterol* [Internet]. 2008;42(6):720–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4035350&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
12. Wildhaber BE. Biliary atresia: 50 years after the first kasai. *ISRN Surg* [Internet]. 2012;2012:132089. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3523408&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

13. Wang L, Yang Y, Chen Y, Zhan J. Early differential diagnosis methods of biliary atresia: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int* [Internet]. 2018;34(4):363–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-018-4229-1>
14. Sanchez-Valle A, Kassira N, Varela VC, Radu SC, Paidas C, Kirby RS. Biliary Atresia: Epidemiology, Genetics, Clinical Update, and Public Health Perspective. *Adv Pediatr* [Internet]. 2017;64(1):285–305. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yapd.2017.03.012>
15. Ciocca M, Álvarez F. Síndrome de Alagille. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110(6):509–15.
16. Chitayat D, Kamath B, Saleh M, Press D. Alagille syndrome: clinical perspectives. *Appl Clin Genet* [Internet]. 2016;Volume 9:75–82. Available from: <https://www.dovepress.com/alagille-syndrome-clinical-perspectives-peer-reviewed-article-TACG%5Cnhttps://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxyhost.library.tmc.edu/pmc/articles/PMC4935120/pdf/tacg-9-075.pdf>
17. P Singh S, K Pati G. Alagille Syndrome and the Liver: Current Insights. *Euroasian J hepato-gastroenterology* [Internet]. 2018;8(2):140–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30828556%0Ahttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC6395485>
18. Dedic T, Jirsa M, Keil R, Rygl M, Šnajdauf J, Kotalová R. Alagille syndrome mimicking biliary atresia in early infancy. *PLoS One*. 2015;10(11):1–7.
19. Hwang SM, Jeon TY, Yoo S-Y, Kim JH, Kang B, Choe YH, et al. Alagille Syndrome Candidates for Liver Transplantation: Differentiation from End-Stage Biliary Atresia Using Preoperative CT. *PLoS One* [Internet]. 2016;11(2):e0149681. Available from: <http://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0149681>
20. Alam S, Lal BB. Metabolic Liver Diseases Presenting as Acute Liver Failure in Children. *Indian Pediatr* [Internet]. 2016 Aug 8;53(8):695–701. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27395834>
21. Nakamura K, Matsumoto S, Mitsubuchi H, Endo F. Diagnosis and treatment of hereditary tyrosinemia in Japan. *Pediatr Int*. 2015;57(1):37–40.
22. Fernández-Lainez C, Ibarra-González I, Belmont-Martínez L, Monroy-Santoyo S, Guillén-López S, Vela-Amieva M. Tyrosinemia type I: Clinical and biochemical analysis of patients in Mexico. *Ann Hepatol*. 2014;13(2):265–72.
23. Bartlett DC, Lloyd C, McKiernan PJ, Newsome PN. Early nitisinone treatment reduces the need for liver transplantation in children with tyrosinaemia type 1 and improves post-transplant renal function. *J Inher Metab Dis*. 2014;1–8.
24. Arnon R, Annunziato R, Miloh T, Wasserstein M, Sogawa H, Wilson M, et

- al. Liver transplantation for hereditary tyrosinemia type I: Analysis of the UNOS database. *Pediatr Transplant*. 2011;15(4):400–5.
25. Feng A-C, Fan H-L, Chen T-W, Hsieh C-B. Hepatic hemodynamic changes during liver transplantation: a review. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2014;20(32):131–41. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4145754&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
26. Iwakiri Y, Groszmann RJ. The hyperdynamic circulation of chronic liver diseases: From the patient to the molecule. *Hepatology*. 2006;43(2 SUPPL. 1):121–31.
27. Hori T, Ogura Y, Onishi Y, Kamei H, Kurata N, Kainuma M, et al. Systemic hemodynamics in advanced cirrhosis: Concerns during perioperative period of liver transplantation. *World J Hepatol*. 2016;8(25):1047–60.
28. Hansen S, Møller S, Bendtsen F, Jensen G, Henriksen JH. Diurnal variation and dispersion in QT interval in cirrhosis: Relation to haemodynamic changes. *J Hepatol*. 2007;47(3):373–80.
29. Friedman SL. Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* [Internet]. 2008;88(1):125–72. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2888531&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
30. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, Paik YH, Lee CH, et al. Revision and update on clinical practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol*. 2012;18:1.
31. Larson AM. Palliative Care for Patients with End-Stage Liver Disease. Vol. 17, *Current Gastroenterology Reports*. 2015.
32. Białkowska J, Poliwczak AR, Jabłkowski M, Koziróg M, Dworniak K, Woźny J, et al. Heart rate variability in patients with decompensated liver cirrhosis – a pilot study. *Gastroenterol Rev* [Internet]. 2012;3(3):149–55. Available from: <http://www.termedia.pl/doi/10.5114/pg.2012.29881>
33. Yang LS, Shan LL, Saxena A, Morris DL. Liver transplantation: A systematic review of long-term quality of life. *Liver Int*. 2014;34(9):1298–313.
34. Kelly DA. Current issues in pediatric transplantation. *Pediatr Transplant*. 2006;10(6):712–20.
35. Scatton O, Sepulveda A, Soubrane O. Living donor liver transplantation. *Press Medicale*. 2009;38(9):1266–71.
36. Bacchella T, Machado MC. The first clinical liver transplantation of brazil revisited. *Transplant Proc* [Internet]. 2004 May;36(4):929–30. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134504003574>
37. Mies S, Baia CES, Almeida MD, Della Guardia B, Ferraz LR, Lallée MP, et al. Twenty Years of Liver Transplantation in Brazil. *Transplant Proc*

- [Internet]. 2006 Jul;38(6):1909–10. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0041134506006920>
38. Ministério da Saúde. Regulamento Técnico do Sistema Nacional de Transplantes [Internet]. PORTARIA Nº 2.600. [cited 2017 Mar 5]. Available from: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2009/prt2600_21_10_2009.html
 39. Cuenca AG, Kim HB, Vakili K. Pediatric liver transplantation. *Semin Pediatr Surg* [Internet]. 2017;26(4):217–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2017.07.014>
 40. Mogul DB, Luo X, Bowring MG, Chow EK, Massie AB, Schwarz KB, et al. Fifteen-Year Trends in Pediatric Liver Transplants: Split, Whole Deceased, and Living Donor Grafts. *J Pediatr* [Internet]. 2018;196:148-153.e2. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.015>
 41. Tannuri A, Tannuri U. Pediatric Liver Transplantation Program at the Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. *Clinics*. 2016;71(4):185–6.
 42. Tannuri ACA, Porta G, Kazue Miura I, Santos MM, Moreira D de AR, de Rezende NMA, et al. Pediatric acute liver failure in Brazil: Is living donor liver transplantation the best choice for treatment? *Liver Transplant*. 2016;22(7):1006–13.
 43. Di Stefano C, Milazzo V, Milan A, Veglio F, Maule S. The role of autonomic dysfunction in cirrhotic patients before and after liver transplantation. Review of the literature. *Liver Int*. 2016;36(8):1081–9.
 44. Laffi G, Lagi A, Cipriani M, Barletta G, Bernardi L, Fattorini L, et al. Impaired cardiovascular autonomic response to passive tilting in cirrhosis with ascites. *Hepatology*. 1996;24(5):1063–7.
 45. Baratta L, Tubani L, Merli M, Labbadia F, Facchini D, De Marco R, et al. Long-term effect of liver transplantation on cirrhotic autonomic cardiac dysfunction. *Dig Liver Dis*. 2010;42(2):131–6.
 46. Kollai M, Koizumi K. Reciprocal and non-reciprocal action of the vagal and sympathetic nerves innervating the heart. *J Auton Nerv Syst*. 1979;1(1):33–52.
 47. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. *Compr Physiol*. 2016;6(3):1239–78.
 48. Paschoal MA, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO MR. Study of Heart Rate Variability in Patients With Chronic. *Rev Ciência Médica*. 2002;11(4):27–37.
 49. Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med* [Internet]. 2003 Jan;33(12):889–919. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12974657>

50. Guyton AC, Hall JE. Fisiologia Humana. 12th ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 1981. 1176 p.
51. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. Med Biol Eng Comput [Internet]. 2006;44(12):1031–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17111118>
52. Paschoal MA, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO MR. Controle autonômico cardíaco durante a execução de atividade física dinâmica de baixa intensidade. Rev Soc Cardiol. 2003;5 supl A:1–11.
53. Task-force. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J [Internet]. 1996;17(3):354–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8737210flec>
54. Bravi A, Longtin A, Seely AJ. Review and classification of variability analysis techniques with clinical applications. Biomed Eng Online [Internet]. 2011;10(1):90. Available from: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/10/1/90>
55. Santos MDB, Moraes FR, Marães VRFS, Sakabe DI, Takahashi ACM, Oliveira L et al. Estudo da arritmia sinusal respiratória e da variabilidade da frequência cardíaca de homens jovens e de meia-idade. Rev Soc Cardiol. 2003;13(3 supl):15-24.
56. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD De, Godoy MF De. Basic notions of heart rate variability and its clinical applicability. Rev Bras Cir Cardiovasc. 2009;24(2):205–17.
57. Berntson GG, Bigger JT, Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. Psychophysiology. 1997;34(6):623–48.
58. Metelka R. Heart rate variability--current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy. A review. Biomed Pap Med Fac Univ Palacký, Olomouc, Czechoslov [Internet]. 2014;158(3):327–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25004914>
59. Lombardi F, Stein PK. Origin of heart rate variability and turbulence: An appraisal of autonomic modulation of cardiovascular function. Front Physiol. 2011;2 DEC(December):1–7.
60. Radespiel-Tröger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Mück-Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. Clin Auton Res. 2003;13(2):99–102.
61. Kurths J, Voss A, Saperin P, Witt A, Kleiner HJ, Wessel N. Quantitative analysis of heart rate variability. Chaos [Internet]. 1995 Mar [cited 2016 May 7];5(1):88–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780160>

62. Pumpura J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: Physiological basis and practical applications. Vol. 84, International Journal of Cardiology. 2002. p. 1–14.
63. Brunetto AF, Silva BM, Roseguini BT, Hirai DM, Guedes DP. Limiar ventilatório e variabilidade da frequência cardíaca em adolescentes. Rev Bras Med do Esporte. 2005;11(1):22–33.
64. Vanderlei LCM, Silva R a, Pastre CM, Azevedo FM, Godoy MF. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. Braz J Med Biol Res [Internet]. 2008;41(10):854–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18853042>
65. Williams DP, Jarczok MN, Ellis RJ, Hillecke TK, Thayer JF, Koenig J. Two-week test-retest reliability of the Polar ® RS800CX™ to record heart rate variability. Clin Physiol Funct Imaging [Internet]. 2016 Jan;n/a-n/a. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/cpf.12321>
66. Heathers JAJ. Everything Hertz: Methodological issues in short-term frequency-domain HRV. Front Physiol. 2014;5 MAY(May):1–15.
67. Gamelin FX, Berthoin S. validity of the Polar S810 Heart Rate Monitor to Measure R- = R Intervals at Rest. Med Sci Sport Exerc. 2006;38(December 2005):887–94.
68. Jurca R, Church TS, Morss GM, Jordan AN, Earnest CP. Eight weeks of moderate-intensity exercise training increases heart rate variability in sedentary postmenopausal women. Am Heart J. 2004;147(5).
69. Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. Arq em Ciência da Saúde. 2005;12(4):167–71.
70. Ernst G. Hidden Signals—The History and Methods of Heart Rate Variability. Front Public Heal. 2017;5(October):1–12.
71. Karemaker JM. An introduction into autonomic nervous function. Physiol Meas. 2017;38(5):R89–118.
72. Vanderlei LCM, Pastre CM, Freitas Júnior IF, Godoy MF de. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca em crianças obesas e eutróficas. Arq Bras Cardiol [Internet]. 2010 Jul;95(1):35–40. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2010001100006&lng=pt&nrm=iso&tlng=en
73. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart Rate Variability Today. Prog Cardiovasc Dis [Internet]. 2012;55(3):321–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pcad.2012.09.001>
74. Williams DP, Hill LK, Koenig J, Thayer JF. Examining the Association between the Low-to- High-Frequency Ratio and Impedance Derived

Measures of Cardiac Autonomic Balance and Regulation. *Biomed Sci Instrum.* 2016;(April).

75. Selig FA, Tonolli ER, Vinicius É, Moreira C, Godoy MF De. Variabilidade da Frequência Cardíaca em Neonatos Prematuros e de Termo. *Arq Bras Cardiol.* 2011;96(6):443–9.
76. Huikuri H V., M??kikallio TH, Perki??m??ki J. Measurement of Heart Rate Variability by Methods Based on Nonlinear Dynamics. In: *Journal of Electrocardiology.* 2003. p. 95–9.
77. Acharya RU, Lim CM, Joseph P. Heart rate variability analysis using correlation dimension and detrended fluctuation analysis. *ITBM-RBM.* 2002;23(6):333–9.
78. Tulppo MP, Kiviniemi AM, Hautala AJ, Kallio M, Sepp??nen T, M??kikallio TH, et al. Physiological background of the loss of fractal heart rate dynamics. *Circulation.* 2005;112(3):314–9.
79. Lerma C, Infante O, Pérez-Grovas H, José M V. Poincaré plot indexes of heart rate variability capture dynamic adaptations after haemodialysis in chronic renal failure patients. *Clin Physiol Funct Imaging* [Internet]. 2003;23(2):72–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12641600>
80. Morais MJD, Raimundo RD, Oliveira FS, Abreu LC de, Bezerra IMP, Silva RPM, et al. Evaluation of the effects of aerobic training during hemodialysis on autonomic heart rate modulation in patients with chronic renal disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2019 Jun;98(23):e15976. Available from: <http://insights.ovid.com/crossref?an=00005792-201906070-00065>
81. Chou Y, Huang W, Chang C, Yang CCH, Kuo TBJ, Lin S, et al. Heart rate variability as a predictor of rapid renal function deterioration in chronic kidney disease patients. *Nephrology* [Internet]. 2019 May 2;nep.13514. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/nep.13514>
82. Adlan AM, Lip GYH, Paton JFR, Kitas GD, Fisher JP. Autonomic function and rheumatoid arthritis—A systematic review. *Semin Arthritis Rheum* [Internet]. 2014 Dec;44(3):283–304. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0049017214001590>
83. Chang H-A, Fang W-H, Wan F-J, Tzeng N-S, Liu Y-P, Shyu J-F, et al. Attenuated vagally-mediated heart rate variability at rest and in response to postural maneuvers in patients with generalized anxiety disorder. *Psychol Med* [Internet]. 2019 Jun 7;1–9. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0033291719001302/type/journal_article
84. Brown L, Karmakar C, Gray R, Jindal R, Lim T, Bryant C. Heart rate variability alterations in late life depression: A meta-analysis. *J Affect Disord* [Internet]. 2018 Aug;235:456–66. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165032717316580>

85. Ko F-Y, Yang AC, Tsai S-J, Zhou Y, Xu L-M. Physiologic and laboratory correlates of depression, anxiety, and poor sleep in liver cirrhosis. *BMC Gastroenterol* [Internet]. 2013;13(1):18. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3574854&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
86. Tannuri U, Velhote MCP, Santos MM, Gibelli NE, Ayoub AA, Maksoud-Filho JG, et al. Pediatric liver transplantation: Fourteen years of experience at the Children Institute in São Paulo, Brazil. *Transplant Proc*. 2004;36(4):941–2.
87. Éboli L, Tannuri AC, Gibelli N, Silva T, Braga P, Tannuri U. Comparison of the Results of Living Donor Liver Transplantation Due to Acute Liver Failure and Biliary Atresia in a Quaternary Center. *Transplant Proc* [Internet]. 2017;49(4):832–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2017.03.001>
88. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart rate variability: Measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(1):88–101.
89. Roy B, Ghatak S. Nonlinear methods to assess changes in heart rate variability in type 2 diabetic patients. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2013;101(4):317–27. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4062368&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
90. Dillon JF, Nolan J, Thomas H, Williams BC, Neilson JMM, Bouchier IAD, et al. The correction of autonomic dysfunction in cirrhosis by captopril. *J Hepatol*. 1997;26(2):331–5.
91. Frith J, Newton JL. Autonomic dysfunction in chronic liver disease. *Liver Int*. 2009;29(4):483–9.
92. Chessa M, Butera G, Lanza GA, Bossone E, Delogu A, De Rosa G, et al. Role of heart rate variability in the early diagnosis of diabetic autonomic neuropathy in children. *Herz*. 2002;27(8):785–90.
93. Giacon TR, Vanderlei FM, Christofaro DGD, Vanderlei LCM. Impact of diabetes type 1 in children on autonomic modulation at rest and in response to the active orthostatic test. *PLoS One*. 2016;11(10):1–12.
94. Carvalho TD de, Massetti T, Silva TD da, Crocetta TB, Guarnieri R, Vanderlei LCM, et al. Heart rate variability in individuals with Down syndrome – A systematic review and meta-analysis. *Auton Neurosci Basic Clin* [Internet]. 2018;213(January):23–33. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.05.006>
95. Chan KC, Yeh JR, Sun WZ. The role of autonomic dysfunction in predicting 1-year mortality after liver transplantation. *Liver Int*. 2017;37(8):1239–48.
96. Fleisher L, Fleckenstein J, Frank S, Thuluvath P. Heart rate variability as a predictor of autonomic dysfunction in patients awaiting liver transplantation. *Dig Dis Sci* [Internet]. 2000;45(2):340–4. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10711448>

97. R.D. N, D.-C. C, F. M, V. A. Contribution of the heart rate variability parameters in evaluation of liver cirrhosis severity and associated autonomic dysfunction. *Acta Medica Mediterr* [Internet]. 2015;31(5):1087–92. Available from: http://www.actamedicamediterranea.com/medica/2015/med2015_pag-1087-1092.pdf%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=2015457036
98. Osztoivits J, Horváth T, Abonyi M, Tóth T, Visnyei Z, Bekö G, et al. Chronic hepatitis C virus infection associated with autonomic dysfunction. *Liver Int*. 2009;29(10):1473–8.
99. Keresztes K, Istenes I, Folhoffer A, Lakatos PL, Horvath A, Csak T, et al. Autonomic and sensory nerve dysfunction in primary biliary cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2004;10(20):3039–43.
100. Iga A, Nomura M, Sawada Y, Ito S, Nakaya Y. Autonomic nervous dysfunction in patients with liver cirrhosis using 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy and spectrum analysis of heart-rate variability. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18(6):651–9.
101. Frøkjær VG, Strauss GI, Mehlsen J, Knudsen GM, Rasmussen V, Larsen FS. Autonomic dysfunction and impaired cerebral autoregulation in cirrhosis. *Clin Auton Res*. 2006;16(3):208–16.
102. Ates F, Topal E, Kosar F, Karıncaoglu M, Yildirim B, Aksoy Y, et al. The relationship of heart rate variability with severity and prognosis of cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 2006;51(9):1614–8.
103. Milovanovic B, Milinic N, Trifunovic D, Krotin M, Filipovic B, Bisenic V, et al. Autonomic dysfunction in alcoholic cirrhosis and its relation to sudden cardiac death risk predictors. *Gen Physiol Biophys*. 2009;28(SPECIAL ISSUES):251–61.
104. Mani AR, Montagnese S, Jackson CD, Jenkins CW, Head IM, Stephens RC, et al. Decreased heart rate variability in patients with cirrhosis relates to the presence and degree of hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 2009;296:G330–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2643913&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
105. Bhogal AS, De Rui M, Pavanello D, El-Azizi I, Rowshan S, Amodio P, et al. Which heart rate variability index is an independent predictor of mortality in cirrhosis? *Dig Liver Dis* [Internet]. 2019;51(5):695–702. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.dld.2018.09.011>
106. Trevisani F, Sica G, Mainquà P, Santese G, De Notariis S, Caraceni P, et al. Autonomic dysfunction and hyperdynamic circulation in cirrhosis with ascites. *Hepatology* [Internet]. 1999;30(6):1387–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10573516>

107. EWING D. HEART RATE CHANGES IN DIABETES MELLITUS. *Lancet* [Internet]. 1981 Jan;317(8213):183–6. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673681900611>
108. Reiberger T, Mandorfer M. Beta adrenergic blockade and decompensated cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2017;66(4):849–59. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2016.11.001>

Anexos

8. ANEXOS

8.1. Anexo 1. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : ☒ M ☒ F ☐ Z
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☒ F ☒ Z
- DATA NASCIMENTO.:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

CARACTERIZAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA NO PRÉ E PÓS-CIRÚRGICO DE CRIANÇAS SUBMETIDAS AO TRANSPLANTE DE FÍGADO: ÍNDICES NÃO LINEARES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

PESQUISADOR: Ana Cristina Aoun Tannuri **PESQUISADOR:** Renata Salatini

CARGO/FUNÇÃO: Médica Assistente **INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL:** CRM 93831

UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto da Criança

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

(X) SEM RISCO ☒ RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☒
RISCO BAIXO ☒ RISCO MAIOR ☒

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 12 Meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

As mudanças que ocorrem no sistema nervoso quando uma criança tem doenças hepáticas severas, isto é, graves doenças no fígado, ainda não são bem descritas. A cirrose decorrente da atresia das vias biliares com necessidade de transplante de fígado é uma delas. Faremos uma avaliação do sistema nervoso a partir de um método não invasivo, que irá auxiliar a compreensão do comportamento do sistema nervoso autônomo durante os processos patológicos decorrentes da atresia de vias biliares e também durante a recuperação após a cirurgia de transplante de fígado.

Objetivos

- Caracterizar o perfil clínico e epidemiológico de crianças submetidas ao transplante de fígado.
- Descrever as alterações da variabilidade da frequência cardíaca. (Variabilidade da frequência cardíaca é a medida do tempo entre os batimentos cardíacos, que nem sempre são iguais, essas diferenças entre os batimentos permitem saber se existe alguma alteração no sistema nervoso)

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais

- a. Por meio do prontuário disponível no ICR iremos coletar os dados do histórico da doença, peso, altura, e os resultados dos exames laboratoriais do paciente.
- b. Para fazer a avaliação do tempo entre os batimentos cardíacos, utilizaremos um cardiófrequencímetro (um relógio de pulso com um receptor em forma de cinta elástica), esta cinta será posicionada do tórax da criança. Para coleta ser bem sucedida será necessário que a criança fique sentada, sem realizar movimentos bruscos por 20 minutos, quando melhor para a criança, ela poderá ficar no colo de um dos responsáveis. Este procedimento de coleta será realizado no Instituto da Criança – Faculdade de Medicina da USP, nos dias de consultas e/ou durante as internações, nos dias antecedentes à cirurgia e 60 dias após a mesma.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. A principal investigadora é a **Ft. Renata Salatini** que pode ser encontrada no endereço: Avenida Professor Vicente Rao, nº 2214 apto 121; Telefone(s) (11) 9.9310-6056, e-mail resalatini@yahoo.com. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: (11) 2661- 6442 ramais 16, 17, 18, ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2016 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

8.2. Anexo 2. Parecer Consubstanciado do CEP

Hospital das Clínicas da FMUSP Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: CARACTERIZAÇÃO DA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA NO PRÉ E PÓS-CIRÚRGICO DE CRIANÇAS SUBMETIDAS AO TRANSPLANTE DE FÍGADO: ÍNDICES NÃO LINEARES DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Pesquisador Responsável: Ana Cristina Aoun Tannuri

Versão: 01

Pesquisador Executante: Renata Salatini

CAAE: 46103415.5.0000.0068

Co-autores: Luiz Carlos de Abreu, Joice Anaize Tonon do Amaral, Uenis Tannuri

Finalidade Acadêmica: Doutorado

Orientador: Ana Cristina Aoun Tannuri

Instituição: HCFMUSP

Departamento: CIRURGIA

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 13748

Número do Parecer: 1.133.629

Data da Relatoria: 01/07/2015

Apresentação do Projeto: A apresentação do projeto é adequada, incluindo detalhes técnicos da análise da modulação autonômica cardíaca.

Objetivo da Pesquisa: O objetivo é a investigação do impacto do tratamento da atresia por transplante hepático sobre o Sistema Nervoso Autônomo através da análise dos índices não lineares da variabilidade da frequência cardíaca. Esse objetivo está descrito adequadamente.

Avaliação dos Riscos e Benefícios: O método de avaliação da frequência cardíaca é não invasivo e os riscos são praticamente irrelevantes frente ao benefício da aquisição de conhecimento.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: A pesquisa tem método viável e poderá atingir seus objetivos sem riscos e com eficiência.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O Termo de Consentimento esclarece adequadamente os participantes e cumpre o que é determinado para um processo de consentimento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: O projeto tem condições de aprovação pela comissão por não acarretar nenhum problema de natureza ética.

Situação do Parecer: Aprovado.

Necessita apreciação da CONEP: Não.

Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 03 de julho de 2015

Prof. Dr. Alfredo José Mansur
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar

CEP 05403-010 - São Paulo - SP.

55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8.3. Anexo 3. Ficha acompanhamento Pré

COLETA PRÉ _____ DATA: ____/____/____

NOME: _____

NÚMERO DE PONTUÁRIO: _____ IDADE: _____

PESO _____ ALTURA _____ P.A. _____

NOME MÃE: _____

NOME PAI: _____

DIAGNÓSTICO: _____

EXAMES

CLASSIFICAÇÃO PELD:

DATA DO ÚLTIMO EXAME:

TGO		BILIRRUBINAS		INR (PROTOMBINA)	
TGP		ALBUMINAS		CsA/FK	
GAMA GT		PCR		Na	

COLETA VARIABILIDADE

HORÁRIO COLETA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MINUTOS	OBSERVAÇÃO

Medicamentos:

8.4. Anexo 4. Ficha acompanhamento pós

COLETA PÓS DATA: ____/____/____

NOME: _____

NÚMERO DE PONTUÁRIO: _____ IDADE: _____

PESO _____ ALTURA _____ P.A. _____

NOME MÃE: _____

NOME PAI: _____

DIAGNÓSTICO: _____

Data Transplante:

Tipo Transplante:

COLETA VARIABILIDADE

HORÁRIO COLETA: _____

INTERCORRÊNCIAS

MINUTOS	OBSERVAÇÃO

Medicamentos:

9. APÊNDICE

9.1. Tabela Dados VFC Individuais

	moment	meanrr	sdnn	meanhr	stdhr	rmssd	nn	pnn	rrtri	tinn	vlf_ms	lf_ms	lf_nu	hf_ms	hf_nu	total	lfhf	sd1	sd2
Paciente A	Pré	420.3	17.2	142.97	5.59	10.5	4	0.4	3236	200	322	63	89.7	7	10.3	393	8731	7.5	23.2
Paciente A	Pós	392.8	14	152.95	5.38	5.8	0	0	4206	65	131	89	85.7	15	14.2	235	6029	4.1	19.4
Paciente B	Pré	530.4	25.1	113.36	5.21	11.9	5	0.4	7483	135	373	128	78.2	35	21.7	536	3595	8.4	34.5
Paciente B	Pós	537.1	28.7	112.03	6.02	15.6	14	0.9	7931	160	657	212	84.9	37	15.0	907	5662	11.0	39.0
Paciente C	Pré	462.8	16.4	129.81	4.53	13.1	3	0.3	4950	80	20	120	84.5	22	15.4	162	5472	9.3	21.3
Paciente C	Pós	397.7	10.5	150.98	3.92	7.1	1	0.1	2874	80	32	56	78.5	15	21.4	103	3666	5	14
Paciente D	Pré	468	12	128.3	3.28	8.5	0	0	3972	60	77	43	85.2	7	14.6	127	5836	6	15.9
Paciente D	Pós	471	16.6	127.55	4.47	8.9	0	0	5281	80	115	155	91.2	15	8.7	284	10481	6.3	22.6
Paciente E	Pré	408.7	10.2	146.91	3.69	3.9	0	0	3254	55	58	32	90.4	3	9.5	93	9798	2.7	14.2
Paciente E	Pós	501.9	27.2	119.9	6.63	12.1	3	0.4	8082	140	234	197	84.3	37	15.7	468	5363	8.6	37.5
Paciente F	Pré	443.5	12.2	135.39	3.65	7.2	0	0	3158	70	49	78	77	23	22.9	150	3366	5	16.4
Paciente F	Pós	411.4	20.4	146.19	7.04	9.3	0	0	5969	100	232	117	79.6	30	20.3	379	3914	6.6	28.1
Paciente G	Pré	429.8	12.9	139.72	4.21	7.5	0	0	3043	65	108	46	77.1	14	22.8	168	3388	5.3	17.5
Paciente G	Pós	467.1	25.6	128.84	7.08	9.7	0	0	7676	125	296	148	91.2	14	8.7	458	10436	6.9	35.6
Paciente H	Pré	536.9	27.9	112.06	6.01	11.3	5	0.4	7227	110	579	62	68.3	29	31.5	670	2166	8.0	38.6
Paciente H	Pós	356.8	9.0	168.26	4.18	4.4	0	0.0	2522	60	35	27	76.3	8	23.6	70	3235	3.1	12.3
Paciente I	Pré	417	13.5	144.3	4.58	4.7	0	0	4376	70	116	47	84.1	9	15.9	171	5303	3.3	18.8
Paciente I	Pós	584.5	11.5	102.7	2.02	7.9	0	0	3610	65	41	47	77	14	22.9	102	3371	5.6	15.2
Paciente J	Pré	498	32	120,99	8	19	16	2	3254	165	224	689	84	133	16	1046	5192	13	43.9
Paciente J	Pós	458	36	131,92	11	20	14	1	8457	275	844	218	65	115	34	1180	1894	14	48
Paciente K	Pré	436.8	8.4	137.42	2.64	6.5	0	0	2268	45	30	32	89.7	4	10.3	66	8722	4.6	10.9
Paciente K	Pós	457.8	18.7	131.28	5.39	6.1	0	0	5682	95	177	173	91	17	9	368	10133	4.3	26.1
Paciente L	Pré	464.7	12.7	129.22	3.5	7.5	0	0	4087	65	33	69	76	21	23.9	123	3178	5.3	17.1
Paciente L	Pós	407	26.9	148.08	9.98	10	0	0	8131	135	434	167	82.1	36	17.9	637	4586	7	37.4
Paciente M	Pré	450.7	11.4	133.20	3.34	5.5	0	0.0	3866	55.0	65	21	95.0	1	5.0	88	18995	3.9	15.6
Paciente M	Pós	434.8	13.9	138.15	4.47	4.8	0	0.0	3818	60.0	120	18	82.6	4	17.1	142	4819	3.4	19.4
Paciente N	Pré	547.3	19.4	109.77	3.88	10.2	1	0.1	5307	90	213	66	63.8	37	36	316	1776	7.2	26.5
Paciente N	Pós	500.2	23.6	120.21	5.54	19.5	12	1.5	7743	140	213	115	58.3	82	41.4	411	1407	13.8	30.4
Paciente O	Pré	479.4	9.8	125.2	2.55	5.3	0	0	3982	45	54	25	74.7	8	25.2	87	2967	3.7	13.4
Paciente O	Pós	395.1	15.1	152.08	5.72	8.2	0	0	4545	80	102	38	71.9	15	27.8	156	2586	5.8	20.5
Paciente P	Pré	508.9	18	118.06	4.17	8.2	1	0.1	6538	95	103	160	77.1	47	22.8	311	3379	5.8	24.7
Paciente P	Pós	524.9	24.1	114.53	5.16	11.3	2	0.3	6390	115	244	293	82.4	62	17.5	599	4704	8	33
Paciente Q	Pré	423.3	10.3	141.83	3.52	4.5	0	0	3327	60	28	36	83.1	7	16.8	71	4937	3.2	14.1
Paciente Q	Pós	423.1	20.3	142.14	6.8	9	2	0.2	6875	105	148	189	88.1	26	11.9	362	7396	6.4	27.9

9.2. Plot de Poincaré Individual