



DINCON 2017

CONFERÊNCIA BRASILEIRA DE DINÂMICA, CONTROLE E APLICAÇÕES
30 de outubro a 01 de novembro de 2017 – São José do Rio Preto/SP

Padrão do Gráfico de Recorrência no Transtorno Bipolar do Humor: Mania vs Eutímia

Michele L. Gregório¹

Núcleo Transdisciplinar para Estudo do Caos e da Complexidade-NUTECC/Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

Guilherme L.L. Wazen²

Núcleo Transdisciplinar para Estudo do Caos e da Complexidade-NUTECC/Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

Sabrina M. Cezario³

Núcleo Transdisciplinar para Estudo do Caos e da Complexidade-NUTECC/Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

Tayanne S. Carmo⁴

Núcleo Transdisciplinar para Estudo do Caos e da Complexidade-NUTECC/Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

Rosangela A. Hoshi⁵

Núcleo Transdisciplinar para Estudo do Caos e da Complexidade-NUTECC/Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

Andrew Haddon Kemp⁶

Associate Professor in Psychology & Director of Research - Department of Psychology / Swansea University, United Kingdom.

Moacir F. Godoy⁷

Núcleo Transdisciplinar para Estudo do Caos e da Complexidade-NUTECC/Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

Departamento de Cardiologia e Cirurgia Cardiovascular/ Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto-FAMERP

¹ michele.mirassol@gmail.com

² wazenguilherme@yahoo.com.br

³ sabrina-mayara@hotmail.com

⁴ tay.scarmo@gmail.com

⁵ rosangela.hoshi@gmail.com

⁶ andrew.kemp@sydney.edu.au

⁷ mf60204@gmail.com

Abstract

Introdução – A análise de quantificação de recorrência (RQA) pode ser uma ferramenta importante para investigar características determinísticas antes e depois do tratamento para transtorno bipolar do humor (TBH). **Objetivo** – Reconhecer os padrões visuais e quantitativos da recorrência durante as fases (mania e eutímia) do TBH. **Métodos** – 19 pacientes do sexo masculino na fase maníaca do TBH. Séries eletrocardiográficas foram registradas com Polar RS800 CX (20 minutos) e os gráficos de recorrência foram construídos pelo Visual Recurrence Analysis software. **Resultados** – Pacientes pré-tratamento apresentaram gráficos de recorrência com aspecto mais linear e valores mais elevados para todas as variáveis estudadas, quando comparados após tratamento, com $P < 0,05$. **Conclusão** – Gráficos de recorrência são importantes ferramentas para diferenciar mania de eutímia no TBH.

Keywords: transtorno bipolar do humor; sistema nervoso autônomo; gráficos de recorrência; sistemas dinâmicos.

1. INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar do Humor (TBH) segundo os principais sistemas classificatórios atuais caracteriza-se pela ocorrência de episódios de depressão alternados com pelo menos um episódio de exaltação do humor (mania ou hipomania) ou episódios mistos, caracterizados pela presença simultânea de sintomas depressivos e (hipo)maníacos [1].

Assim, as duas grandes síndromes psicopatológicas que compõem as polaridades do TBH são a mania e a depressão. As alterações essenciais que fundamentam tal transtorno são as afetivas, uma vez que a vida afetiva é considerada a própria base de todo o psiquismo [2].

A prevalência do TBH ao longo da vida gira em torno de 1,8% [3], afetando igualmente homens e mulheres [4], com prevalência do início da doença na adolescência, sendo cada vez mais relatado na infância [1]. A fenomenologia dos quadros bipolares apresenta como característica fundamental as relações entre características de personalidade e sintomas afetivos [2].

Na mania, a aceleração geral do psiquismo se reflete diretamente na agitação psicomotora e na exaltação do humor por um período mínimo de quatro dias. O aumento da velocidade das funções psíquicas resulta em síndromes comportamentais com alterações cognitivas, volitivas, liberação de impulsos e redução da crítica [2]. A hipomania se caracteriza como um grau mais leve de mania, sendo, com frequência, não identificada, o que pode levar ao diagnóstico errôneo de Depressão Unipolar, com graves repercussões para o sucesso terapêutico [2]. Na mania delirante, a atividade física agitada pode envolver risco de vida. A cognição caracteriza-se por um julgamento social comumente prejudicado, onde o paciente pode se envolver em aventuras desnecessárias e perigosas. Alucinações visuais e auditivas congruentes com o humor eufórico podem ocorrer nos quadros mais graves.

1.1 Sistema cardiovascular x transtorno do humor bipolar

Dados sobre mortalidade relacionada a doenças cardiovasculares em pacientes bipolares tem sido relatados desde o início do século XX [5]. Estudos clínicos contemporâneos continuam a demonstrar tal associação [6-8], com alta prevalência de fatores de risco para doença cardiovascular como diabetes mellitus [9], hipertensão [10] e obesidade [11].

A desregulação do sistema nervoso autônomo (SNA) avaliada pela Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) tem sido uma importante ferramenta para a estratificação de pacientes sob risco de eventos cardiovasculares [12]. Além disso, a VFC pode ser usada como um índice de integridade do SNA no que diz respeito a estados emocionais [13], refletindo todo um processo de *feedback* entre estruturas corticais, subcorticais e do tronco cerebral que regulam a atividade autônoma e o comportamento humano [14].

O uso transdisciplinar da dinâmica linear e não linear abriu uma nova perspectiva de análise em medicina. Uma das contribuições deste ramo novo da ciência à área médica foi o conceito de enfermidade dinâmica [15]. Outros autores demonstraram objetivamente como a fisiologia de determinados processos pode se modificar dinamicamente levando a doenças graves [16,17].

Isso possibilita o estabelecimento de modelos razoáveis para doenças mentais, onde é ausente a demonstração de alterações materiais ou marcadores biológicos, e cuja complexidade fisiológica do cérebro ainda não nos permite obter um conhecimento suficiente para inferir sobre possíveis mecanismos de doença. Tais modelos permitiriam insights teóricos e práticos sobre origem e tratamento destas enfermidades [17].

1.2 Gráfico de Recorrência

Os gráficos de recorrência são uma ferramenta simples e eficaz de análise da reincidência de um determinado dado a partir de uma série temporal do sistema em estudo [18]. É uma representação visual do tempo para recorrência de determinado fenômeno, além de fornecer informações sobre a duração da recorrência por meio da análise de padrões de inspeção de linha [18].

São métodos estabelecidos de detecção das transições na dinâmica de sistemas de séries temporais, além de serem ótimos preditores do comportamento dos sistemas biológicos [19]. Permitem também a análise comparativa entre diferentes sistemas e a observação da existência de alteração ao longo do tempo de forma similar, apontando a existência de uma interação entre ambos. Todos esses aspectos permitem que os Gráficos de Recorrência funcionem como uma ferramenta de estudo da sincronização de sistemas complexos [20]. Dessa forma, tornam-se excelentes métodos de análise das oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos R-R), revelando-se como representações características de cada indivíduo [21]. A análise comparativa entre padrões pré-estabelecidos de saúde (gráficos de recorrência padronizados para indivíduos saudáveis ou debilitados fisiologicamente portadores de mania, por exemplo), permitiria o surgimento de uma nova ferramenta capaz de atuar como indicadores sensíveis e antecipados de comprometimentos na saúde e melhor eficácia do diagnóstico e tratamento.

2. OBJETIVOS

Este trabalho vem propor uma análise longitudinal em pacientes com transtorno bipolar do humor (TBH) em fase maníaca quanto à progressão do quadro e suas alterações autonômicas, levando em conta o uso de gráficos de recorrência, verificando se há ou não modificação significativa com a reversão para eutímia após o tratamento.

3. Pacientes e Métodos

Foram selecionados 19 homens (idade: $34,0 \pm 12,3$ anos) hospitalizados em fase maníaca do TBH, os quais foram acompanhados desde o período de sua admissão até a alta hospitalar (média 1 mês). Todos os participantes passaram por uma avaliação diagnóstica baseada no Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI) Brazilian version 5.0.0 - DSM IV [22], assim como pela escala de Bech- Rafaelsen para mania em sua versão validada para o português (EAMBR) [23], tanto na admissão quanto na alta para avaliação da gravidade e evolução do episódio.

Todos os pacientes passaram por um “*wash out*” de 1 semana das medicações em uso e logo foi introduzida a combinação de Lítio com Aripiprazol para tratamento da fase maníaca. Após seis dias, foi realizada a primeira aferição da VFC, assim como a segunda aferição ocorreu no dia da alta hospitalar, ainda em uso das mesmas medicações.

O presente estudo aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (CEP – FAMERP), acompanhado do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado pelos pacientes que aceitaram as condições especificadas neste. Também houve inserção no ClinicalTrials com protocolo número NCT01272518.

3.1 Avaliação da VFC

A VFC foi captada com auxílio do Polar RS 800 CX (Polar, Kempele, Finland), método validado pela literatura internacional [24]. Cada paciente permaneceu em repouso na posição supina durante 20 minutos, com o mínimo de movimentação possível, mantendo respiração espontânea e sem diálogo, estando o receptor de frequência no pulso do paciente e a fita

captadora sobre o terço distal do esterno. A VFC foi medida duas vezes em cada paciente: antes do início da medicação e no dia da alta hospitalar.

3.2 Análise dos Gráficos de Recorrência

Os Gráficos de Recorrência foram construídos com o auxílio do software, VRA 4.9 disponível gratuitamente na internet (<http://visual-recurrence-analysis.software.informer.com>) desenvolvido por Eugene Kononov, o qual tem a finalidade de auxiliar os pesquisadores na análise qualitativa e quantitativa dos Gráficos de Recorrência [25].

As variáveis analisadas foram Mean RR, Taxa de Recorrência (REC%), Taxa de Determinismo (DET%), Laminaridade (LAM), tamanho máximo da linha diagonal (Lmax), Entropia de Shannon (Shannon Entropy) e Traping Time (TT). A observação visual dos pontos representa a recorrência e as diferentes cores indicam as distâncias intervalares entre eles.

4. RESULTADOS

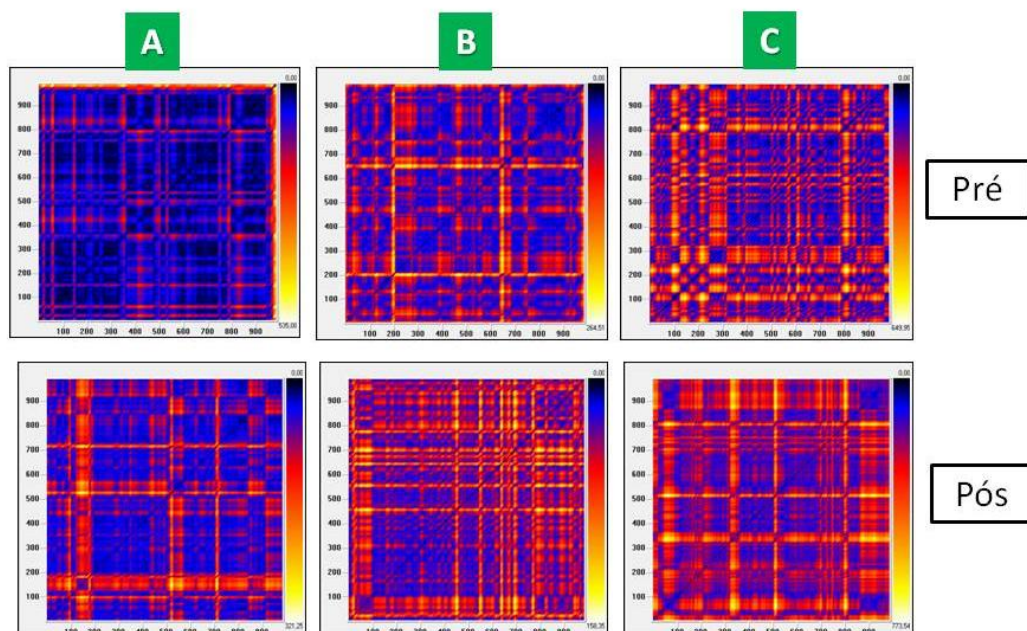
Foi observado um padrão distinto de recorrência no pré e no pós-tratamento (Figura 1), onde pacientes no pré-tratamento apresentaram um aspecto mais linear, comparados aos padrões exibidos pelos mesmos pacientes após tratamento. As variáveis estudadas confirmaram tais observações, mostrando o grupo Pré-tratamento com os valores mais elevados em relação ao pós-tratamento, com evidente maior recorrência antes do tratamento (Tabela 1).

Tabela 1. Variáveis da recorrência, antes e após tratamento.

Variáveis	Pré Tratamento	Pós Tratamento	*P
Mean RR	702.3±90.0	785.8±104.3	0,0034
REC%	34,2±6,6	28,2±7,3	0,0006
DET%	92,7±13,0	88,0±17,1	0,0175
LAM	88,2±22,8	80,8±24,9	0,018
Shannon Entropy	5,1±0,4	4,6±0,5	0,0001
Lmax	737,2±277,0	446,2±307,1	0,0008
TT	18,0±7,0	12,0±6,5	0,0017

Valores dados em média±desvio padrão; *teste t pareado.

Figura 1. Representação ilustrativa de três pacientes do grupo nas situações antes e após



tratamento, evidenciando nítida redução dos pontos de recorrência.

5. DISCUSSÃO

Os Gráficos de Recorrência possibilitam conclusões importantes sobre a evolução temporal das trajetórias dos sistemas, uma vez que os padrões típicos da plotagem de recorrência estão relacionados aos comportamentos específicos dos sistemas. Fabretti et al.[26] argumentaram que os baixos valores das REC% e Entropia podem ser associados à estocasticidade, enquanto valores elevados estão associados a um comportamento determinístico. Assim, os gráficos de recorrência são instrumentos importantes para o estudo de transição entre períodos, levantando a possibilidade do seu uso para conhecimento da evolução do paciente pós-tratamento.

No presente estudo, a análise destes gráficos demonstrou que pacientes com TBH na fase de mania apresentam alta recorrência, com redução significativa da mesma após tratamento e consequente reversão para eutímia. Esses dados se contrapõem aos de Faurholt-Jepsen et al. [27] que constataram VFC aumentada em estados maníacos em comparação a estados depressivos e eutímia. Estes mesmos autores [28], porém, em um trabalho de metanálise com 13 estudos e 1.581 indivíduos (495 com THB e 1.086 controles) encontraram que a VFC estava significativamente reduzida em THB comparada aos indivíduos saudáveis.

Assim, os gráficos de recorrência podem representar um possível candidato a marcador diagnóstico na determinação de melhora dos pacientes com THB, sugerindo que o SNA possa estar alterado nos episódios maníacos destes pacientes e sua regulação com o tratamento.

6. CONCLUSÃO

O padrão visual e quantitativo da VFC por meio de Gráficos de Recorrência parece estar alterado de modo estado-dependente no THB e pode ser útil na avaliação diagnóstica e no seguimento dos pacientes.

REFERÊNCIAS

- [1] F.K Goodwin, K.R. Jamison, Maniac-depressive illness: Bipolar Disorders and Recurrent Depression, 2nd ed., Oxford University Press, (2007).
- [2] J.A. Del-Porto, K.O. Del-Porto, L.P. Grinberg, Transtorno Bipolar: Fenomenologia, Clínica e Terapêutica, 1 ed., São Paulo: Editora ATHENEU, (2010).
- [3] M.M. Weissman, R.C. Bland, G.J. Canino, et al., Cross-National epidemiology of major depression and bipolar disorder, JAMA, vol.276, 293-299, (1996).
- [4] R.M. Hirschfeld, J.R. Calabrese, M.M. Weissman, et al., Screening for bipolar disorder in the community, J. Clin. Psychiatry, vol.64, 53-59, (2003).
- [5] J.G. Fiedorowicz, D.A. Solomon, J. Endicott, et al., Manic/hypomanic symptom burden predicts cardiovascular mortality with Bipolar Disorder in the Collaborative Depression Study, Psychosom. Med., vol.71, 598-606, (2009).
- [6] R. Sharma, H.R. Markar, Mortality in affective disorder, J. Affect. Disord., vol.31, 91-96, (1994).
- [7] F. Angst, H.H. Stassen, P.J. Clayton, J. Angst, Mortality of patients with mood disorders: follow-up over 34–38 years, J. Affect. Disord., vol.68, 167-181, (2002).

- [8] T.M. Laursen, T. Munk-Olsen, M. Nordentoft, P.B. Mortensen, Increased mortality among patients admitted with major psychiatric disorders: a register-based study comparing mortality in unipolar depressive disorder, bipolar affective disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia, *J. Clin. Psychiatry*, vol.68, 899-907, (2007).
- [9] A.M. Kilbourne, J.R. Cornelius, X. Han, et al., Burden of general medical conditions among individuals with bipolar disorder, *Bipolar Disord.*, vol.6, 368-373, (2004).
- [10] A.B. Birkenaes, S. Opjordsmoen, C. Brunborg, et al., The level of cardiovascular risk factors in bipolar disorder equals that of schizophrenia: a comparative study, *J. Clin. Psychiatry*, vol.68, 917-923, (2007).
- [11] G.E Simon, M. Von Korff, K. Saunders, et al., Association between obesity and psychiatric disorders in the US adult population, *Arch. Gen. Psychiatry*, vol.63, 824-830, (2006).
- [12] Task Force of the European Society of Cardiology and North American Society of Pacing Electrophysiology, Heart Rate Variability – Standards of Measurement, Physiological Interpretation and Clinical Use, *Circulation*, vol.93, 1043-1065, (1996).
- [13] G.G. Berntson, J.T. Bigger, D. Ekeberg, et al., Heart Rate Variability: Origins, methods, and interpretive caveats, *Psychophysiology*, vol.34, 623-648, (1997).
- [14] S.W. Porges, The polyvagal theory: new insights into adaptive reactions of the autonomic nervous system, *Cleve. Clin. J. Med.*, vol.76(Suppl 2), 86-60, (2009).
- [15] A.L. Goldberger, Nonlinear dynamics, fractals and chaos: Applications to cardiac electrophysiology, *Ann. Biomed. Eng.*, vol.18, 195-198, (1990).
- [16] M.P. Paulus, D.L. Braff, Chaos and schizophrenia: Does the method fit the madness?, *Biol. Psychiatry*, vol.53, 3-11, (2003).
- [17] F.P. Câmara, Dinâmica não-linear e psiquiatria: a natureza dinâmica das doenças mentais., *Ver. Latinoam. Psicopat. Fund.*, vol.11, 105-118, (2008).
- [18] F.M. Bianchi, L. Livi, C. Alippi, Investigating Echo-State Networks Dynamics by Means of Recurrence Analysis, *IEEE Trans. Neural Netw. Learn. Syst.*, 2016 Dec 2.
- [19] J.P. Eckmann, S.O. Kamphorst, D. Ruelle, Recurrence plots of dynamical systems, *Europhys Lett* 1987; 4(91):973-7.
- [20] N. Marwan, M.C. Romano, M. Thiel, et al., Recurrence plots for the analysis of complex systems, *Phys. Rep.*, vol. 438, 237–329, (2007).
- [21] L.C.M. Vanderlei, C.M. Pastre, R.A. Hoshi, et al., Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica, *Rev. Bras. Cir. Cardiovasc.*, vol.24, 205-217, (2009).
- [22] P. Amorim, Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validation of a short structured diagnostic psychiatric interview, *Rev. Bras. Psiquiatr.*, vol.22, 106-115, (2000).
- [23] F. Shansis, M.T. Berlim, B. Mattevi, et al., Desenvolvimento da versão em português da Escala de Avaliação de Mania de Bech-Rafaelsen (EAM-BR), *Rev. Psiquiatr. RS.*, vol.26, 30-38, (2004).
- [24] D.S. Quintana, J.A.J. Heathers, A.H. Kemp, On the validity of using the Polar RS800 heart

rate monitor for heart rate variability research, Eur. J. Appl. Physiol., vol.112, 4179-4180, (2012).

[25] Visual Recurrence Analysis 4.9. [programa de computador]. Disponível em: <http://nonlinear.110mb.com/vra/>. Acessado em: 09/01/2009.

[26] A. Fabretti, M. Ausloos, Recurrence plot and recurrence quantification analysis techniques for detecting a critical regime. Examples from financial market indices, Int. J. Mod. Phys. C., vol.16, 671-706, (2005).

[27] M. Faurholt-Jepsen, S. Brage, L.V. Kessing, et al., State-related differences in heart rate variability in bipolar disorder, J. Psychiatr. Res., vol.84, 169-173, (2017).

[28] M. Faurholt-Jepsen, L.V. Kessing, K. Munkholm, Heart rate variability in bipolar disorder: A systematic review and meta-analysis, Neurosci. Biobehav. Rev., vol. 73, 68-80, (2017).