



DINCON 2017

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

Análise de Séries Temporais Cardíacas aplicada ao conceito de “Big Data” visando padronização de valores em condições de saúde e doença

Moacir Fernandes de Godoy¹

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

Cristine Zampieri Braga²

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

Michele Lima Gregório^{3†}

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

Resumo

Introdução: Estudos sobre variabilidade da frequência cardíaca (VFC) que reúnam enorme quantidade de casos são inexistentes. **Objetivo:** Estabelecer valores de referência a partir da formação de um banco de dados com conceito de “Big Data”. **Métodos:** Utilização de duas fontes de informações: 1) literatura científica pertinente, e 2) valores obtidos da análise do banco de dados interno do Grupo de pesquisa NUTECC-FAMERP. São considerados os índices lineares e não lineares da VFC em condições de saúde ou doença, nas diferentes faixas etárias. **Resultados parciais:** as variáveis coletadas são representadas pelos valores médios, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, amplitude e intervalo de confiança 95%. Até o momento já foram coletados 1.200.000 (um milhão e duzentos mil) registros de 60 variáveis da VFC nos três domínios (tempo, frequência e não linear), captadas de publicações realizadas em 40 países dos cinco continentes.

Palavras-chave: Variabilidade da Frequência Cardíaca, Sistema Nervoso Autônomo, Big Data.

¹ mf60204@gmail.com

² cris_zamp@hotmail.com

³ michele.mirassol@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

1.1 Conceito de *Big Data*

Por definição, *big data* em medicina refere-se a dados eletrônicos abundantes sobre determinada doença, dificilmente gerenciados e atualizados de maneira rápida e eficaz. Esta enorme quantidade e variedade de informação é demasiadamente importante pela diversidade de dados e pela velocidade com que é gerada, e inclui documentos clínicos (notas e prescrições escritas do médico, exames e dados laboratoriais), dados de pacientes em registros eletrônicos e informações geradas por aparelhos tais como eletrocardiograma [1].

Para o cientista de *big data*, há uma oportunidade nesta imensa quantidade de dados. Ao descobrir associações e padrões de compreensão e tendências dentro das informações disponíveis, há possibilidade de melhora no diagnóstico e predição do prognóstico [2].

Nesse contexto, *big data* é o processo de integração e análise de grandes quantidades de dados, disponíveis de diversas fontes e formatos, para fornecer *insights* que podem favorecer decisões terapêuticas mais direcionadas e eficazes [1].

A literatura mundial dispõe de uma quantidade bastante grande informações a respeito da Variabilidade da Frequência Cardíaca. Um levantamento feito apenas no PUBMED em maio de 2017 nos mostra que o unitermo “Heart Rate Variability” retorna 14.586 resultados. Não existe ainda um trabalho de vulto contendo a padronização para os valores esperados em situações de saúde e doença concomitantemente com as faixas etárias correspondentes. A referência base para os que atuam na área da Variabilidade da Frequência Cardíaca é o *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology* [3], e com base em um numero pequeno de casos e limitado à faixa etária de 25 a 74 anos. Apesar disso continua sendo o chamado padrão-ouro recebendo grande número de citações até os dias de hoje (1.343 citações no PubMed Central –PMC).

O *Task Force* é usado como referência seminal em diversos estudos envolvendo a VFC como método de avaliação do SNA [4-13]. De acordo com a sessão “Info & Metrics” do periódico *Circulation*, onde o artigo foi publicado, foram realizados 444.372 downloads desse texto. Observa-se que o ritmo das aquisições tem sido crescente ao longo dos anos e, apesar de ter sido publicada há quase vinte anos, esta referência foi visibilizada no formato “full text”, 62.719 vezes, somente no ano de 2016 (<http://circ.ahajournals.org/content/93/5/1043/tab-article-info> - captado em 16/05/2017)

Reconhecendo esta deficiência, Nunan et al. [8] ressaltam que os “novos” estudos fornecem uma fonte potencial de dados normativos para medidas de VFC em populações saudáveis. Além disso, pela comparação de valores entre publicações, pode ser possível identificar fatores contribuintes para as discrepâncias nos valores de VFC.

Assim, os autores compilaram os valores de média dos índices lineares, contidos em estudos publicados na literatura científica, e apresentaram faixas de valores de VFC, sugerindo-os como variação de referência. Contudo, esta publicação, como o artigo da *Task Force*, também apresenta deficiência metodológica em vários pontos.

Além disso, tanto o artigo do *Task Force* como muitos outros não abordam os índices não lineares, amplamente explorados na atualidade. A análise não linear é considerada menos dependente do pré-processamento de um registro, além de expressar mais adequadamente a natureza complexa da variabilidade da frequência cardíaca, que não pode ser detectada por métodos lineares [14-17]. Há indícios de que esta abordagem matemática, mais robusta para análise da variabilidade dos RRI, possa ser superior aos parâmetros de VFC convencionais na estratificação de risco [18].

Esperamos poder contribuir muito nessa área com a elaboração do presente projeto que, com base nos conceitos de *Big Data*, deverá atingir mais de 1.000.000 (um milhão) de informações aumentando extremamente a margem de confiabilidade dos resultados.

1.2 Sistema Nervoso Autônomo

A interação entre os ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA) promove irregularidade (oscilações) nos batimentos cardíacos, refletindo a capacidade do coração em responder a estímulos fisiológicos ou ambientais, com o objetivo de manter a homeostase.

A análise destas oscilações é, portanto, considerada a expressão quantitativa indireta da atividade do SNA e é denominada Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC). Estas mudanças são observadas no tacograma, uma plotagem da sequência dos intervalos de tempo entre as ondas R da frequência cardíaca [19].

Atualmente, a VFC é explorada em diversos estudos e em uma variedade de desordens como auxiliar na avaliação de saúde e doença e passou a ser considerada um marcador biológico do funcionamento orgânico [19,20]. É definida como a variabilidade da distância entre picos consecutivos normais do sinal elétrico de batimentos cardíacos, os intervalos R-R (RRi), provocada pela polarização e despolarização da musculatura cardíaca [3,20].

Trata-se de uma técnica amplamente utilizada e difundida, clínica e cientificamente, cujo tratamento de dados se baseia em vários métodos, incluindo análises nos domínios do tempo e da frequência, bem como técnicas não lineares, através da detecção dos intervalos entre os batimentos cardíacos.

2. MÉTODO

O presente estudo utiliza duas fontes de obtenção de informações para armazenamento dos dados. O primeiro conjunto está sendo compilado da literatura científica através de artigos publicados, isto é, são extraídos os valores disponíveis de idade, sexo, a condição clínica (saudável ou doente e o tipo de doença), a localização geográfica onde foi realizado o estudo e os valores de média e desvio padrão e/ou mediana, mínimo-máximo e intervalo interquartil dos índices de VFC.

São incluídos os dados obtidos em estudos com participantes em condições basais, em repouso e com respiração espontânea ou monitorada, bem como em situação ambulatorial (registros pelo sistema Holter), independente do tempo de registro e do equipamento utilizado.

O segundo conjunto de dados está sendo obtido pela análise do banco de dados do Núcleo Transdisciplinar para Estudos do Caos e da Complexidade - NUTECC, que contém aproximadamente 1500 casos coletados em condições de saúde e doença. Estes dados foram obtidos em diversas pesquisas, utilizados em trabalhos de mestrado e doutorado, devidamente aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa responsável (CAAE: 44820515.5.0000.5415) e todos os participantes (ou seus responsáveis) foram informados sobre os procedimentos, assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na ocasião da realização da respectiva coleta.

RESULTADOS PARCIAIS

As variáveis coletadas foram representadas pelos valores médios, desvio padrão, mediana, intervalo interquartil, amplitude e intervalo de confiança 95%. Até o momento já foram coletados 1.200.000 (um milhão e duzentos mil) registros de 60 variáveis da VFC nos três domínios (tempo, frequência e não linear), captadas de publicações realizadas em 40 países dos cinco continentes.

Tabela 1. Conjunto de informações obtidas

Variáveis da VFC	Domínio do Domínio da Domínio Não	Total
	Tempo Frequência Linear	1.200.000
Faixa Etária		Recém-nascidos a centenários
Condição Clínica		Saúde e doença
Países		40
Continentes		5

DISCUSSÃO

A literatura científica destaca diversas metodologias e tecnologias em pesquisa clínica. As quantidades maciças de dados disponíveis nesses trabalhos esclarecem em parte a patogênese das doenças e auxiliam na escolha da melhor estratégia terapêutica [21].

Independentemente da quantidade de dados disponíveis, há necessidade e interesse em grandes estudos observacionais para elucidar questões específicas sobre determinada doença. Embora a capacidade de obtenção de respostas rápidas seja um fator importante, os custos elevados de ensaios multicêntricos direcionam para a busca de outros métodos para responder estas questões importantes [21].

Com o avanço da tecnologia, embora alguns dados ainda sejam armazenados sob a forma impressa, a maioria está disponível de maneira digitalizada, visando melhorar a qualidade da prestação de serviços da saúde e reduzindo os custos [22]. E essas enormes quantidades de dados (ou “*big data*”) compilados prometem auxiliar no tratamento de diversas doenças [1,23]. Assim, a informação proveniente de fontes de “grandes dados” poderá identificar populações suscetíveis à determinada doença e, assim, beneficiar o diagnóstico e tratamento [21], fornecendo novas ideias, visando o atendimento personalizado, melhora do prognóstico e redução dos custos de tratamento [1].

A análise de *Big data* tem o potencial de transformar a maneira como os profissionais de saúde usam tecnologias sofisticadas para obter informações de seus bancos de dados clínicos e assim tomar decisões terapêuticas mais direcionadas [24]. Suas aplicações na área da saúde estão em fase inicial de desenvolvimento, e necessitam de novas abordagens e estudos para acelerar seu processo.

No presente estudo, estamos compilando os valores de média e desvio padrão e/ou mediana, mínimo-máximo, intervalo interquartil e intervalo de confiança 95% dos índices de VFC lineares e não lineares contidos em estudos publicados na literatura científica.

O estudo de referência sobre o assunto é o artigo da *Task Force*, mas apresenta deficiência metodológica em vários pontos, entre os quais se destacam:

- “Foram incluídas somente publicações no idioma inglês”;
- “Apenas publicações com sujeitos saudáveis”, como também abordado por Voss et al. [14], que analisaram um grupo saudável de 1906 sujeitos entre 25 e 74 anos, com o objetivo de determinar valores de referência para índices lineares e não lineares de VFC – o estudo das características de doenças também merecem destaque, pois demonstram o quão diferente da condição normal elas se encontram;
- “Foram incluídos sujeitos com 18 anos, pelo menos” – destaca-se neste critério de inclusão a maior de todas as falhas deste estudo, devido à grande variação das idades, onde foram agrupados sujeitos com faixas etárias entre 20-107 anos. Idade é um dos mais importantes determinantes sobre a VFC, de maneira que grupos de sujeitos mais

velhos apresentam reduzida VFC em comparação com os grupos mais jovens [14, 25-29].

- d) Não foram considerados sujeitos com idade inferior a 18 anos – recém-natos, crianças e adolescentes merecem atenção por estar em período de formação e maturação. Ademais, os resultados obtidos em crianças ainda são conflitantes [30], como também mencionado por Vanderlei et al. [31], uma vez que este grupo não é tão amplamente explorado como os grupos de adultos.

Com base em tudo o que foi discutido, espera-se com o presente estudo construir o maior banco de informações jamais existente a respeito de VFC e seus valores de referência, com base em conceitos de “Big Data”, podendo ser um marco de referência aos pesquisadores do assunto.

CONCLUSÃO

Com a aplicação do conceito de Big Data está sendo possível construir um referencial com enorme quantidade de dados sobre Variabilidade da Frequência Cardíaca que poderá substituir os parâmetros vigentes na atualidade.

AGRADECIMENTOS

Agradecimentos ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq e a Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP.

REFERÊNCIAS

- [1] K. Priyanka, N. Kulennavar. A Survey On Big Data Analytics In Health Care, *Int. J. Comp. Sci. Inform. Tech.*, vol. 5, 5865-5868, (2014).
- [2] Á. Alberich-Bayarri, R. Hernández-Navarro, E. Ruiz-Martínez, et al., Development of imaging biomarkers and generation of big data, *Radiol. Med.*, (2017), DOI: 10.1007/s11547-017-0742-x.
- [3] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use, *Circulation*, vol. 93, 1043-1065, (1996). [No authors listed]
- [4] C.R. Cardoso, R.A. Moraes, N.C. Leite, et al., Relationships between reduced heart rate variability and pre-clinical cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes, *Diabetes. Res. Clin. Pract.*, vol. 106, 110-117, (2014).
- [5] H.M. Stauss, Heart rate variability: just a surrogate for mean heart rate?, *Hypertension*, vol. 64, 1184-1186, (2014).
- [6] C.M. Lee, A. Mendoza, Dissociation of heart rate variability and heart rate recovery in well-trained athletes, *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 112, 2757-2766, (2012).
- [7] J.F. Ramirez-Villegas, E. Lam-Espinosa, D.F. Ramirez-Moreno, et al., Heart rate variability dynamics for the prognosis of cardiovascular risk, *PLoS One*, vol.6, e17060, (2011).
- [8] D. Nunan, G.R. Sandercock, D.A. Brodie, A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults, *Pacing Clin. Electrophysiol.*, vol. 33, 1407-1417, (2010).

- [9] U. Rajendra Acharya, K. Paul Joseph, N. Kannathal, et al., Heart rate variability: a review, *Med. Biol. Eng. Comput.*, vol. 44, 1031-1051, (2006).
- [10] M. Baumert, L. Brechtel, J. Lock, et al., Heart rate variability, blood pressure variability, and baroreflex sensitivity in overtrained athletes, *Clin. J. Sport. Med.*, vol 16, 412-417, (2006).
- [11] D. Nunan, G. Donovan, D.G. Jakovljevic, et al., Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810, *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol., 41, 243-250, (2009).
- [12] J. Pumpura, K. Howorka, D. Groves, et al., Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications, *Int. J. Cardiol.*, vol. 84, 1-14, (2002).
- [13] N. Wessel, C. Ziehmann, J. Kurths, et al., Short-term forecasting of life-threatening cardiac arrhythmias based on symbolic dynamics and finite-time growth rates, *Phys. Rev. E. Stat. Phys. Plasmas Fluids Relat. Interdiscip. Topics*, vol. 61, 733-739, (2000).
- [14] A. Voss, A. Heitmann, R. Schroeder, A. Peters, S. Perz, Short-term heart rate variability--age dependence in healthy subjects. *Physiol. Meas.*, vol. 33, 1289-1311, (2012).
- [15] R.A. Hoshi, C.M. Pastre, L.C. Vanderlei, et al., Poincaré plot indexes of heart rate variability: relationships with other nonlinear variables, *Auton. Neurosci.*, vol. 177, 271-274, (2013).
- [16] N. Marwan, J. Kurths J, Nonlinear analysis of bivariate data with cross recurrence plots, *Phys. Lett., Section A: General, Atomic and Solid State Physics*, vol. 302, 299–307, (2002).
- [17] C.K. Peng, S. Havlin, H.E. Stanley, et al., Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series, *Chaos*, vol. 5, 82-87, (1995).
- [18] I. Cygankiewicz, W. Zareba, Heart rate variability, *Handb. Clin. Neurol.*, vol. 117, 379-393, (2013).
- [19] F. Shaffer, R. McCraty, C.L. Zerr, A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability, *Front. Psychol.*, vol. 5, 1040, (2014).
- [20] A. Stys, T. Stys , Current clinical applications of heart rate variability, *Clin. Cardiol.*, vol. 21, 719-724, (1998).
- [21] S.B. King, Big Trials or Big Data. *JACC: Cardiovasc. Intervent.*, vol. 9, 869-870, (2016).
- [22] S.S. Sahoo, C. Jayapandian, G. Garg, et al., Heart beats in the cloud: distributed analysis of electrophysiological 'Big Data' using cloud computing for epilepsy clinical research, *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, vol. 21, 263-271, (2014).
- [23] V. Buchanan, Y. Lu, N. McNeese, et al., The Role of Teamwork in the Analysis of Big Data: A Study of Visual Analytics and Box Office Prediction, *Big Data*, vol. 5, 53-66, (2017).
- [24] B.K. Nallamotheu, Moving From Big Data to Vital Insights, *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, vol. 9, 615, (2016).
- [25] S. Vandeput, B. Verheyden, A.E. Aubert, et al., Nonlinear heart rate dynamics: circadian profile and influence of age and gender, *Med. Eng. Phys.*, vol. 34, 108-117, (2012).
- [26] L. Karavirta, M.P. Tulppo, K. Nyman, et al., Estimation of maximal heart rate using the

relationship between heart rate variability and exercise intensity in 40-67 years old men, *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 103, 25-32, (2008).

[27] R.C. Melo, M.D. Santos, E. Silva, et al., Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, vol. 38, 1331-1338, (2005).

[28] C.K. Peng, J.E. Mietus, Y. Liu, et al., Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects, *Ann. Biomed. Eng.*, vol. 30, 683-692, (2002).

[29] E.R. Migliaro, P. Contreras, S. Bech, et al., Relative influence of age, resting heart rate and sedentary life style in short-term analysis of heart rate variability, *Braz. J. Med. Biol. Res.*, vol. 34, 493-500, (2001).

[30] N. Michels, E. Clays, M. De Buyzere, et al., Determinants and reference values of short-term heart rate variability in children, *Eur. J. Appl. Physiol.*, vol. 113, 1477-1488, (2013).

[31] L.C. Vanderlei, C.M. Pastre, I.F. Júnior, et al., Fractal correlation of heart rate variability in obese children, *Auton. Neurosci.*, vol. 155, 125-129, (2010).