



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA



Instituto Superior de Engenharia de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Estudo do impacto da pandemia COVID-19 nos parâmetros de monitorização remota em doentes com Insuficiência Cardíaca portadores de CDI/ TRC

Ana Catarina Gonçalves Pinto de Carvalho

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de Mestre em Engenharia Biomédica

Orientadores

Professor Doutor André Lourenço (ISEL)
Doutor Pedro Miguel da Silva e Cunha (CHULC)

Setembro de 2023



INSTITUTO POLITÉCNICO DE LISBOA



Instituto Superior de Engenharia de Lisboa

Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa

Estudo do impacto da pandemia COVID-19 nos parâmetros de monitorização remota em doentes com Insuficiência Cardíaca portadores de CDI/ TRC

Ana Catarina Gonçalves Pinto de Carvalho

Trabalho Final de Mestrado para obtenção do grau de
Mestre em Engenharia Biomédica

Orientadores

Professor Doutor André Lourenço (ISEL)
Doutor Pedro Miguel da Silva e Cunha (CHULC)

Júri

Presidente: Cecília da Cruz Calado

Vogais: André Ribeiro Lourenço

Sérgio Laranjo

Setembro de 2023

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

Dedicatória e Agradecimentos

Todas as viagens carecem de uma mala ao qual vamos colocando os itens que achamos necessários para chegar ao destino pretendido. A todos esses itens em falta ou em demasia só conheceremos o seu uso aquando de circunstâncias restritas e com eles seguimos a viagem. A esses itens poderei eu, hoje, nomear aqueles que permaneceram na minha bagagem ao longo desta término viagem, como o medo, a perseverança, a frustração, a surpresa, e os “gémeos” ânimo e desânimo.

O importante é nunca perder, em circunstância alguma, a mala, e chegar com ela ao fim da nossa viagem e usufruir do prazer de a desfazer, sonhando com o próximo destino.

A todos que desejam contar uma história de sincronismos, de causa-efeito, de indagação, permitem-me que vos revele a minha.

Em primeiro lugar é necessário alguém para embarcar nesta viagem, ao que tive o prazer de a partilhar com o meus Orientadores e Co-Orientador, que me guiaram e conduziram pelo desconhecido.

Ao meu orientador Dr. Pedro Silva e Cunha, que sempre se encontrou disposto a ouvir os vários destinos que fui deixando em aberto, e que soube com paciência e sabedoria aconselhar-me a seguir o meu próprio caminho.

Ao orientador Prof. Dr. André Lourenço e Lourenço Rodrigues, pela humildade, motivação e contributo para a realização deste projeto e que com eles tive a oportunidade de embarcar, em simultâneo com outra equipa que me acolheu no seu refúgio, a CardioID, com especial agradecimento ao Lourenço Rodrigues.

Ao meu Co-orientador Paulo Nicola, que fez da exigência a perfeição, e das lágrimas, canção.

À minha família e amigos que de longe acompanharam esta viagem de marés cheias e vazantes, permitindo não naufragar.

À minha irmã com quem tive o deleite de crescer e que ao longo da vida me encheu de bases a que hoje pude recorrer para alcançar e permitir embarcar nesta viagem.

E por fim, sem mais demoras, ao meu eterno colega de viagens, Pedro Santos que continua a alimentar o meu espírito aventureiro, a incentivar novos mundos, e a encorajar novas descobertas.

Quando o caminho se faz com todas estas pedras, não há como cair.

Resumo

Introdução: O surto da pandemia Coronavírus 2019 (COVID-19) forçou muitos países a impor restrições de circulação (e consequentes períodos de confinamento), como medida preventiva contra a transmissão deste vírus. Os períodos de confinamento proporcionaram uma situação temporária e bem definida das variações no perfil de atividade física dos doentes portadores de dispositivos cardíacos implantáveis (DCIs) que surgem como base de tratamento da insuficiência cardíaca (IC). Através da monitorização remota (MR) disponível nestes dispositivos foi possível investigar o impacto associado a estes períodos e a correlação temporal dos parâmetros fisiológicos nestes doentes de risco acrescido.

Métodos: Estudo retrospectivo, sistemático, analítico e longitudinal de amostragem. Envolveu 79 doentes com IC e portadores de DCIs com sistema de MR Carelink™, seguidos em *follow-up* remoto durante um período médio de 20 meses, num Hospital Central Português inserido no Serviço Nacional de Saúde. Os dados foram recolhidos entre Fevereiro de 2020 a Novembro de 2021, sendo extraídos por meio da conversão proprietária da Medtronic, Inc Portugal, num formato estatisticamente analisável através do *software Python*, versão 3.8.18. A presente análise explorou o impacto dos confinamentos sobre os parâmetros fisiológicos recolhidos pelo sistema de MR, com o objetivo de determinar o tempo de resposta das alterações dos parâmetros à diminuição da atividade física.

Resultados: No período de estudo analisado verificou-se impacto estatisticamente significativo nos valores de atividade física ($p < 0,0001$), na frequência cardíaca (FC) diurna e noturna ($p < 0,0001$), na variabilidade da FC (VFC) ($p < 0,0001$), na impedância intratorácica (IT) acumulativa ($p < 0,0001$) e nas sístoles prematuras ventriculares/dia ($p = 0.02$). As alterações com correlação máxima ocorreram nos primeiros 10 dias após as quebras na atividade física, com impacto na FC diurna e noturna e na VFC. Mais tardiamente com impacto na IT acumulativa e nas SPV(n/dia).

Conclusão: As alterações da FC diurna, noturna e da VFC evidenciaram-se sensíveis à resposta da atividade física nos períodos em estudo.

Palavras-chave: COVID-19, Insuficiência Cardíaca; dispositivos cardíacos implantáveis, monitorização remota, parâmetros fisiológicos.

Abstract

Introduction: The outbreak of the Coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic forced many countries to impose movement restrictions (and consequent periods of confinement), as a preventive measure against the transmission of this virus. Periods of confinement provided a temporary and well-defined situation of variations in the physical activity profile of patients with implantable cardiac devices (ICDs) that appear as a basis for treating heart failure (HF). Through the remote monitoring (MR) available in these devices, it was possible to investigate the impact associated with these periods and the temporal correlation of physiological parameters in these increased risk patients.

Methods: Retrospective, systematic, analytical, and longitudinal sampling study. It involved 79 patients with HF and patients with ICDs using the Carelink™ MR system, followed in remote follow-up for an average period of 20 months, in a Portuguese Central Hospital within the National Health Service. Data were collected between February 2020 and November 2021, being extracted through Medtronic, Inc Portugal's proprietary conversion, into a statistically analyzable format using Python software, version 3.8.18.

The present analysis explored the impact of confinements on physiological parameters collected by the MR system, with the aim of determining the response time of parameter changes to decreased physical activity.

Results: During the study period analyzed, there was a statistically significant impact on physical activity values ($p < 0.0001$), on daytime and nighttime heart rate (HR) ($p < 0.0001$), on HR variability (HRV) ($p < 0.0001$), on cumulative intrathoracic impedance (IT) ($p < 0.0001$) and in premature ventricular systoles/day ($p = 0.02$). The changes with maximum correlation occurred in the first 10 days after the breaks in physical activity, with an impact on daytime and nighttime HR and HRV. Later, with an impact on cumulative IT and in SPV(n/day).

Conclusion: Changes in daytime and nighttime HR and HRV were sensitive to the response to physical activity in the periods under study.

Keywords: *COVID-19, Heart Failure; implantable cardiac devices, remote monitoring, physiological parameters.*

Índice

Resumo	ii
Abstract.....	iii
Índice de Tabelas.....	vi
Índice de Gráficos	vii
Lista de abreviaturas e siglas	x
Capítulo 1.....	1
Introdução.....	1
1.1 Enquadramento.....	1
1.2 Apresentação da questão de investigação.....	2
1.3 Estrutura da dissertação	4
Capítulo 2.....	5
Estado da arte.....	5
2.1 Revisão bibliográfica	5
2.2 Problemática	18
2.3 Objetivos	19
Capítulo 3.....	20
Material e métodos	20
3.1 Introdução.....	20
3.2 Desenho.....	20
3.3 População	20
3.4 Recolha de dados	22
3.5 Variáveis.....	22
3.6 Plano da análise estatística	23
3.7 Aspetos éticos.....	25
Capítulo 4.....	26
Resultados e Discussão	26
4.1 Caracterização da amostra	26
4.2 Impacto dos períodos nos parâmetros fisiológicos.....	28
4.3 Associação entre parâmetros	49
4.4 Estudo da interação dinâmica entre os parâmetros fisiológicos significativos	52
Capítulo 5.....	61

Conclusões	61
5.1 Limitações	62
5.2 Considerações futuras	63
6. Bibliografia	64
7. Anexos	75
8. Apêndices	79

Índice de Tabelas

Tabela 1- Esquema dos parâmetros referidos em estudo, a sua definição, interpretação com valores de correlações clínicas e limitações	11
Tabela 2- Caracterização dos indivíduos no implante do DCI	26
Tabela 3- Distribuição do número de dias decorrente de transmissões regulares durante o tempo de seguimento do estudo	27
Tabela 4- Impacto estatisticamente significativo (0.05) dos confinamentos nos parâmetros fisiológicos.....	28
Tabela 5- Impacto estatisticamente significativo entre confinamentos nos parâmetros fisiológicos.....	29
Tabela 6- Modelos de regressão linear bivariados	50
Tabela 7- Modelos de regressão linear ajustados	51

Índice de Figuras

Figura 1- Projeção da Prevalência de IC em Portugal. (Fonte: Fonseca C, 2018)	6
Figura 2- Esquema da monitorização multivetorial de impedância intratorácica (Fonte: Kevin E, 2014).	14
Figura 3- Esquema do processo fisiopatológico. e dos parâmetros correspondentes, acessíveis por MR.	16
Figura 4- Desenho de estudo	21

Índice de Gráficos

Gráfico 1- Variação da atividade física dos indivíduos com os valores estatisticamente significativos ao longo dos vários períodos de confinamento	30
Gráfico 2-- Segmentação da média de atividade física por gravidade da IC (pelo NYHA) com os períodos de confinamento, respetivamente (vermelho, azul e verde).	31
Gráfico 3- Segmentação da média de atividade física por sexo (masculino (vermelho) e feminino (azul) com os períodos de confinamento, respetivamente (vermelho, azul e verde).	32
Gráfico 4- Segmentação da média de atividade física por idade (≥ 70 anos (vermelho), < 70 anos (azul)), com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul. 32	32
Gráfico 5- Variação da frequência cardíaca diurna dos indivíduos, com os valores estatisticamente significativos ao longo dos vários períodos de confinamento	33
Gráfico 6- Variação da frequência cardíaca noturna dos indivíduos, com os valores estatisticamente significativos ao longo dos vários períodos de confinamento	34
Gráfico 7- Segmentação por graus NYHA da variável FC diurna, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul	35
Gráfico 8- Segmentação por sexo (masculino (vermelho) e feminino (azul) da variável FC diurna, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul	36
Gráfico 9- Segmentação da média de FC diurna por idade (≥ 70 anos (vermelho), < 70 anos (azul)), com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.	36
Gráfico 10- Segmentação por graus NYHA da variável FC noturna, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.	37
Gráfico 11- Segmentação por sexo (masculino (vermelho) e feminino (azul)) da variável FC noturna, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.	38
Gráfico 12- Segmentação da média de FC noturna por idade (≥ 70 anos (vermelho), < 70 anos (azul)) com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.	38
Gráfico 13- Variação da variabilidade da frequência cardíaca dos indivíduos, ao longo dos vários períodos de confinamento.....	39
Gráfico 14- Segmentação por graus NYHA da variável variabilidade da FC, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.	40
Gráfico 15- Segmentação por sexo (masculino (vermelho) e feminino (azul) da variável variabilidade da FC, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.	41
Gráfico 16- Segmentação da média de variabilidade da FC por idade (≥ 70 anos (vermelho), < 70 anos (azul)) com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.	41

Gráfico 17- Variação do índice de fluido intratorácico dos indivíduos, ao longo dos vários períodos de confinamento	42
Gráfico 18- Segmentação por grau NYHA da variável impedância acumulativa, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.	44
Gráfico 19- Segmentação por sexo masculino (vermelho) e feminino (azul), da variável IT acumulativa, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.	44
Gráfico 20- Segmentação da média da IT acumulativa por idade (≥ 70 anos (vermelho), < 70 anos (azul)) com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.	45
Gráfico 21- Variação da contagem das sístoles prematuras ventriculares/dia dos indivíduos, ao longo dos vários períodos de confinamento	46
Gráfico 22-- Valores p significativos e as suas variações por parâmetros no 1º confinamento	48
Gráfico 23- Valores p significativos e as suas variações por parâmetros no 2º confinamento	48
Gráfico 24- Valores p significativos e as suas variações por parâmetros no 3º confinamento	48
Gráfico 25- Gráfico de tendências das variáveis de MR criado segundo o modelo gaussiano. Com o algoritmo, a deteção de quebras (linhas vermelhas) impulsionado no sinal da atividade física (rosa-claro) com cruzamento nas restantes variáveis em estudo, nomeadamente na IT acumulativa (verde-claro), na FC noturna (rosa-escuro), na VFC (azul-claro), IT de referência (cor de laranja) e na FC diurna (azul-escuro), e com ausência de valores nas variáveis AT/AF (verde-escuro) e nas SPV (vermelho).	53
Gráfico 26- Distribuição das quebras detetadas pelo modelo gaussiano (limitado em 6 momentos) na amostra.....	54
Gráfico 27- Distribuição do lag da variável frequência cardíaca diurna (bpm)	57
Gráfico 28 - Distribuição do lag da variável frequência cardíaca noturna (bpm)	58
Gráfico 29- Distribuição do lag da variável variabilidade da frequência cardíaca (ms).....	58
Gráfico 30- Distribuição do lag da variável impedância intratorácica acumulativa (Ω)	59
Gráfico 31- Distribuição do lag da variável sístoles prematuras ventriculares(n/dia).....	59

Índice de Anexos

Anexo I - Proposta de Tese Final Mestrado homologada	75
Anexo II - Consentimento informado fornecido aos doentes que integraram a base de dados utilizada na presente dissertação.	76
Anexo III - Extrato ATA N°7/2023	77
Anexo IV - Parecer favorável da CES.....	78

Índice de Apêndices

Apêndice A - Dicionário de variáveis.....	80
Apêndice B - Exemplos de Gráficos de tendências das variáveis de MR, dos indivíduos que evidenciaram maior variabilidade em cada uma das variáveis em estudo, criados segundo o modelo gaussiano	82
Apêndice C - Tabela com os valores do impacto dos períodos em estudo nos diferentes parâmetros fisiológicos.....	87

Lista de abreviaturas e siglas

AT/AF	<i>Arritmia auricular ou Fibrilhação auricular</i>
BCRE	<i>Bloqueio completo de ramo esquerdo</i>
bpm	<i>Batimentos por minuto</i>
CDI	<i>Cardiodesfibrilhador implantável</i>
COVID-19	<i>disease caused by the SARS-CoV-2 virus</i>
TRC	<i>Terapia de ressincronização cardíaca</i>
CV	<i>Cardiovascular</i>
DCI	<i>Dispositivos Cardíacos Implantáveis</i>
DPOC	<i>Doença pulmonar obstrutiva crônica</i>
DRC	<i>Doença Renal Crônica</i>
ECG	<i>Electrocardiograma</i>
FC	<i>Frequência Cardíaca</i>
FEVE	<i>Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo</i>
IC	<i>Insuficiência Cardíaca</i>
IT	<i>Impedância intratorácica</i>
MR	<i>Monitorização Remota</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
HTA	<i>Hipertensão arterial</i>
SPV	<i>Sístoles prematuras ventriculares</i>
SAOS	<i>Síndrome apneia obstrutiva do sono</i>
SARS-CoV-2	<i>Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2</i>
VD	<i>Ventrículo direito</i>
VE	<i>Ventrículo esquerdo</i>
VFC	<i>Variabilidade da frequência cardíaca</i>

1.1 Enquadramento

A pandemia da doença coronavírus 2019 (COVID-19) apresentou como consequência, a nível mundial, a adoção de várias medidas de restrição e limitação da circulação dos cidadãos na tentativa de conter a sua transmissão, o que conduziu a períodos de contenção forçada, denominados confinamento(1).

É conhecido que o comportamento sedentário e a inatividade física, para além de se apresentarem como comorbilidades modificáveis para as doenças cardiovasculares (CV), são também fatores de mau prognóstico na insuficiência cardíaca (IC), com impacto, nomeadamente, na mortalidade e morbidade (2–6).

A diminuição da atividade física associada a estes confinamentos pode ser perniciosa, especialmente em doentes com IC, nos quais o exercício ao ar livre e outras formas de atividade geralmente melhoram e estabilizam a função cardíaca(7,8). Este condicionamento de mobilização poderá ter constituído um impacto significativo na evolução clínica destes doentes, o que se interliga fortemente com a estabilidade e consequente aceleração da sua progressão (7,9). No entanto, o impacto da inatividade física na mortalidade por IC permanece desconhecida pela ausência de estudos publicados(2,10).

A oportunidade do presente estudo surgiu da constatação do impacto destes períodos de confinamento na organização dos cuidados de saúde e na vida quotidiana. Em particular, estes períodos reduziram marcadamente a mobilidade e atividade física da população em geral, incluindo nos doentes com doença cardíaca crónica, como a IC(9,11).

Adicionalmente, a maioria dos doentes com IC é, ou virá a ser, portador de dispositivos cardíacos implantáveis (DCIs), como o cardioversor desfibrilhador implantável (CDI) ou dispositivos de terapia de ressincronização cardíaca (TRC) devido ao aumento da esperança média de vida da população(7).

Desta forma, a presente investigação surge na sequência de um estudo realizado por Silva Cunha *et al*(6), que caracterizou as variações dos padrões de atividade física durante a primeira fase de confinamento da pandemia, e identificou 4 padrões de atividade ao longo do curto período de estudo com o *baseline*, o *lockdown* e posteriormente a recuperação(6). Da mesma forma, identificou a necessidade de considerar um maior período de seguimento e de entender a relação entre as variações na atividade física com os parâmetros clínicos indicadores da evolução da IC(6).

Assim, propõe-se avaliar o efeito temporal das variações da atividade física nos parâmetros fisiológicos dos doentes com IC, portadores de TRC e CDI, recolhidos através de dados fornecidos pelo sistema de monitorização remota (MR) disponível.

O acesso a dados da monitorização remota do período de estudo fez especialmente sentido visto que uma das consequências indiretas da pandemia COVID-19 foi a aceleração da preferência de doentes e profissionais de saúde pelo uso de DCIs com tecnologia de MR(12). Essa preferência decorreu do constrangimento que a pandemia causou na rotina das visitas regulares de *follow-up* dos doentes portadores de DCIs às instituições de saúde (6,7).

A MR recorre aos sensores integrados nos DCIs, que permitem monitorizar e armazenar uma ampla gama de parâmetros relativos ao estado de funcionamento do dispositivo e de dados fisiológicos dos doentes, de forma contínua e automática(13,14). O uso da tecnologia de MR disponibilizada atualmente por estes dispositivos, permite, assim, alterar o paradigma do seguimento dos portadores de DCIs com IC (7,8,12).

Desta forma, através destas novas estratégias para o *follow-up* destes doentes, a MR diária de parâmetros tornou-se o processo preferencial e até por vezes único, de seguimento destes doentes o que permitiu nos períodos de confinamento, reduzir consideravelmente o número de consultas presenciais e, conseqüentemente, proteger estes doentes do risco de transmissão do vírus causador da SARS-CoV-2 (7,12,15,16).

Este incontestável crescimento do número de DCIs, conduzirá ao aumento da complexidade das funcionalidades destes dispositivos, o que implicará, por sua vez, ao aumento dos dados recolhidos do *follow-up* destes portadores (10,17–22). Verifica-se, portanto, um interesse significativo no uso potencial de dados em tempo real de DCIs para a monitorização contínua e como recurso à gestão clínica do doente com IC(23,24).

1.2 Apresentação da questão de investigação

Face ao declínio significativo da atividade física durante a COVID-19, conforme evidenciado por estudos com DCIs por parte da população de doentes IC monitorizados remotamente, surge a oportunidade de realizar um estudo “quasi-experimental”, permitindo, desta forma, examinar eventuais correlações temporais e de magnitude, existentes entre a atividade física e os vários parâmetros clínicos recolhidos por estes sistemas de MR(25).

À data, os estudos que se debruçaram sobre esta questão, referem-se apenas ao primeiro período de confinamento, e através destas observações limitadas temporalmente, não permitem retirar conclusões sobre os efeitos a longo prazo da fase pandémica da COVID-19(1).

Neste sentido, o presente estudo pretende preencher a lacuna temporal existente pelos curtos períodos de seguimento em fase pandémica COVID-19, onde é difícil extrapolar e prever o efeito temporal das variações da atividade física nos parâmetros fisiológicos dos

doentes IC, portadores de TRC [(TRC-D (com desfibrilhador) e TRC-P (com pacemaker)] e CDI, através de dados obtidos pela MR(1).

Para compreender o impacto destes efeitos, o acesso aos dados disponibilizados pela MR dos DCIs foram fulcrais e tornou exequível o presente estudo ao permitir examinar possíveis respostas face às consequências do confinamento (7,14,16,23,26).

O marcado contributo positivo da MR dos DCIs possibilita uma análise pormenorizada e contínua de um conjunto de parâmetros fisiológicos, que poderão ter impacto na evolução da IC(14,27).

Com a obtenção de dados detalhados sobre a relação temporal das variações bruscas da atividade física, resultantes das medidas de confinamento no contexto da pandemia, e dos vários parâmetros clínicos, podemos, assim, examinar a cadeia de influência entre fatores e parâmetros, o seu *time lag*, bem como a possibilidade de demonstrar/prever o risco de descompensação cardíaca, evitando as hospitalizações no futuro(7,8,28,29).

Desta forma, o presente estudo - que faz uso de uma amostra de doente com IC, avaliados nos períodos anteriores, durante e posteriores às disrupções dos serviços de saúde impostas pela COVID-19- pretende examinar a correlação temporal entre a variação dos parâmetros fisiológicos, aquando da diminuição da atividade física observada nos períodos de confinamento.

O estudo detalhado destes aspetos não só poderá permitir compreender mais claramente a relação entre os vários parâmetros fisiopatológicos em estudo (atividade física, acumulação de fluídos a nível pulmonar, variabilidade da frequência cardíaca (VFC), eventos arrítmicos), bem como perceber a variação dessa relação num grupos de IC com maior ou menor atividade física segundo as características de gravidade da IC, o que poderá informar sobre o papel da educação e da reabilitação cardiovascular nestes doentes(7,30).

1.3 Estrutura da dissertação

O presente trabalho encontra-se estruturado em cinco capítulos, de forma a responder às questões previamente apresentadas.

Capítulo 1 – Enquadramento

Este capítulo introduz sucintamente o tema da dissertação. Apresenta também, a proposta de investigação a desenvolver bem como a sua organização.

Capítulo 2 – Estado de arte

O capítulo 2 tem por objetivo aprofundar o tema da dissertação através de uma breve introdução à insuficiência cardíaca e aos seus métodos de diagnóstico e de tratamento, bem como as indicações para dispositivos cardíacos implantáveis. É apresentado ainda o conceito da monitorização remota e exposta a sua importância no *follow-up* e diagnóstico da insuficiência cardíaca; prossegue com a base teórica dos principais parâmetros clínicos recolhidos pelos dispositivos cardíacos implantáveis e respetiva evidência científica, culminando na problemática do tema. Por último, apresenta os objetivos da realização da tese.

Capítulo 3 – Materiais e métodos

O capítulo 3 apresenta o desenho de estudo, identificando os critérios de inclusão e exclusão, as variáveis recolhidas e a abordagem estatística. Explica também, sucintamente, o protocolo de estudo criado para obtenção dos dados, bem como as autorizações éticas.

Capítulo 4 – Resultados e Discussão

O capítulo 4 inicia com a caracterização da amostra tendo em consideração os diferentes parâmetros. Apresenta, de seguida, uma análise do impacto do confinamento nos parâmetros clínicos, bem como a sua correlação com os intervalos de tempo entre as variações dos parâmetros. Os resultados apresentados são acompanhados da respetiva discussão.

Capítulo 5 – Considerações finais

O capítulo 5 visa responder aos objetivos da tese apresentado no Capítulo 2, propondo considerações futuras de investigação.

Capítulo 2

Estado da arte

2.1 Revisão bibliográfica

[Nesta revisão bibliográfica é apresentado o tópico da doença insuficiência cardíaca, o seu tratamento através dos DCIs, o seguimento pela monitorização remota e, mais explicitamente, o comportamento dos parâmetros recolhidos através desta, que revelam a fisiopatologia a decorrer em contínuo. São também apresentadas tabelas, e esquematizados os valores e enunciados os parâmetros/variáveis em estudo. Estes conceitos, permitirão introduzir o tipo de amostra recolhida como parte de uma população com défices na sua capacidade de resposta fisiológica ao nível da atividade física]

2.1.1- Insuficiência Cardíaca

[Nesta revisão sintética sobre a IC é apresentada brevemente a sua definição, etiologia e sintomas frequentes, principais aspetos fisiopatológicos, prevalência e principais comorbilidades, complicações e impacto da doença CV e como tem evoluído o modelo de cuidados. Estes conceitos serão centrais para se compreender a informação caracterizadora da amostra e a discussão das implicações deste estudo na gestão desta doença crónica]

A insuficiência Cardíaca (IC) é uma síndrome clínica complexa e condicionante de sintomas e sinais consequentes da disfunção cardíaca na sua capacidade de enchimento ventricular e ejeção, mantendo assim um adequado débito cardíaco em resposta às necessidades metabólicas do organismo em repouso ou em exercício(3,31,32). Esta pode ter como causa, alterações estruturais ou funcionais do miocárdio de diferentes etiologias, com consequência a redução do débito cardíaco. Esta redução pode conduzir a sintomas de dispneia (consequências da congestão pulmonar) e retenção de fluídos ao nível dos membros inferiores(3,31,33).

As causas mais comum de IC são a doença arterial coronária, a hipertensão arterial (HTA), as doenças valvulares, as arritmias, os defeitos cardíacos congénitos, as miocardiopatias, entre outras(3,34).

As comorbilidades associadas à IC ocorrem em mais de 70% dos doentes, tais como a diabetes *mellitus*, a doença renal crónica (DRC), a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), e a fibrilhação auricular(34).

A reduzida capacidade funcional e a intolerância ao exercício, associados a sintomas de fadiga são comuns na IC(31). Durante a evolução da doença podem surgir surtos de agudização, nominados por descompensação da IC, que influenciam no agravamento

progressivo da condição clínica dos doentes que apresentam esta síndrome, conduzindo à necessidade da rápida intervenção dos cuidados de saúde(24).

A classificação funcional da *New York Heart Association* (NYHA) é uma variável categórica ordinal (I-IV) que permite estabelecer a limitação funcional em doentes com IC(31). Esta classificação tem sido amplamente utilizada na prática clínica e em ensaios clínicos para determinar o estadio da doença e estabelecer indicação para terapêutica medicamentosa e/ou na implantação de dispositivos cardíacos implantáveis.

Na IC, a classe funcional I da NYHA caracteriza doentes sem limitações na atividade física, na classe II da NYHA estes doentes apresentam sintomas ligeiros de dispneia, fadiga, tonturas com a atividade normal, e em relação à classe III da NYHA apresentam os sintomas de IC referidos anteriormente com atividades inferiores ao normal. Por fim na classe IV da NYHA os doentes apresentam os sintomas posteriores em repouso(3).

As doenças cardíacas crónicas, como a IC, constituem uma sobrecarga substancial nos sistemas de saúde, devido ao elevado consumo de recursos, originados predominantemente por internamentos prolongados e recorrentes (32,35,36).

A prevalência de IC nos países desenvolvidos é de aproximadamente 1,2% da população adulta, aumentando para $\geq 10\%$ entre indivíduos com idade >70 anos(3).

Com mais de 26 milhões de indivíduos diagnosticados com IC mundialmente, a sua prevalência constitui uma preocupação de saúde pública, e com tendência a aumentar devido ao envelhecimento da população, tornando-se cada vez mais árdua a capacidade contínua de oferecer ao doente uma elevada qualidade no seu tratamento(3).

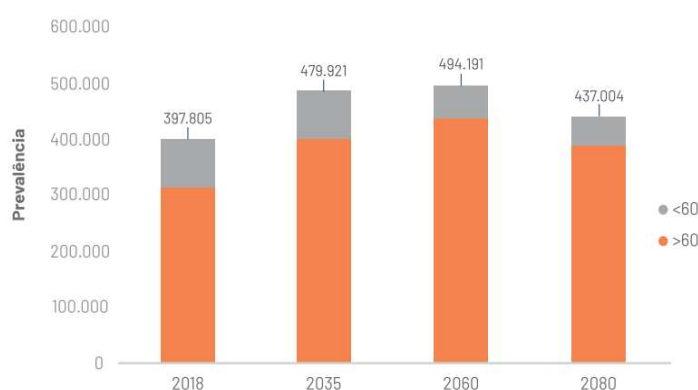


Figura 1- Projeção da Prevalência de IC em Portugal. (Fonte: Fonseca C, 2018)

A nível nacional, estima-se que esta patologia crónica afete cerca de 400 mil pessoas, podendo atingir o meio milhão até 2060, como demonstra a Figura 1(32,37).

A elevada prevalência calculada da IC, quase 4% da população portuguesa, encontra-se assente numa incerteza significativa devido às estimativas disponíveis baseadas num estudo de 2002(9,32,37). Presentemente decorre o estudo epidemiológico PORTHOS (*PORTguese*

Heart failure Observational Study), que pretende responder à lacuna da real prevalência da IC na população portuguesa(9,32,37).

A IC permanece associada a internamentos frequentes, representando cerca de 1 a 3% de todas as admissões hospitalares na Europa (38,39). Deste modo, de forma a contornar estes obstáculos crescentes, têm evoluído os cuidados preventivos, através de equipas multidisciplinares específicas de IC de modo a atuar ao longo do curso desta doença, desde do seu diagnóstico, aos eventos de descompensação cardíaca, na manutenção dos períodos de estabilidade aparente, e até aos cuidados paliativos(3,24,32,38).

Uma alta proporção de óbitos entre os doentes com IC, principalmente naqueles com sintomas mais leves, ocorre de forma súbita e inesperada(3). Muitos destes devido a distúrbios elétricos cardíacos, incluindo arritmias ventriculares ou assistolia. Contudo alguns possam ter origem em outros eventos, como os acidentes vasculares agudos(3).

Os tratamentos que melhoram ou retardam a progressão da doença CV demonstraram reduzir a taxa anual de morte súbita, no entanto não resolvem os eventos arritmicos quando estes ocorrem(3). Desta forma, surgem os cardioversor desfibrilhador implantável (CDI) e os terapia de ressinronização cardíaca (TRC), que adicionalmente à terapêutica médica otimizada, se constituem como a base do tratamento da IC com disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE) (14).

2.1.2 Dispositivos cardíacos implantáveis

[Nesta seção são descritos sucintamente os dispositivos cardíacos implantáveis, os seus componentes, e funcionalidades e como têm sido crescentemente indicados na IC. Estes conceitos permitem compreender o mecanismo de atuação dos mesmos e criam a ponte para a próxima seção dos parâmetros recolhidos pelos sensores e dados inseridos nestes componentes].

Os dispositivos cardíacos implantáveis (DCIs), apresentam a capacidade de identificar, analisar, registar e/ou tratar perturbações do ritmo e/ou da condução elétrica cardíaca (17,40,41). Estes incluem os pacemakers, os CDIs, os TRCs e os registadores de eventos implantáveis(17,40–44).

Estes DCIs apresentam uma combinação do estímulo elétrico e um instrumento analógico, com funcionalidade de desfibrilhador e de pacemaker, que dependendo da sua complexidade apresentam dois componentes básicos, o gerador, que contém o capacitador e a bateria (dentro de uma proteção de titânio) e os electrocateteres constituídos por um a três elétrodos conectados, que através do trajeto vascular permitem estimular a zona pretendida, onde ficam fixados(45). Dependendo da câmara cardíaca estimulada, estes são denominados como câmara única (apenas um elétrodo no ventrículo direito(VD)), de dupla

câmara (na aurícula direita e no VD) e por fim com 3 elétrodos,- os dispositivos de ressincronização cardíaca (na aurícula direita, no VD e no VE)(45).

Os CDIs e os TRCs são recomendados pelas diretrizes da prática clínica como terapêutica de classe I (nível de evidência A) para um elevado número de doentes com IC com base nas evidências observadas em ensaios clínicos aleatorizados, demonstrando uma redução significativa na hospitalização e na mortalidade (39,46).

Os CDIs são dispositivos cardíacos implantáveis com uma eficácia de 98% na correção de arritmias ventriculares potencialmente letais e, uma vez que também apresentam capacidade para efetuar estimulação de *pacings*, também previnem a assistolia e/ou bradicardia(3,47). O CDI é recomendado para reduzir o risco de morte súbita e a mortalidade por todas as causas, em doentes com IC sintomática (classe II-III da NYHA) de etiologia isquémica ou não isquémica (a menos que tenham tido um enfarte agudo do miocárdio nos últimos 40 dias) e uma fração de ejeção do (VE) (FEVE) $\leq 35\%$, com expectativa de vida superior a 1 ano (3), ou ainda que tenham recuperado de uma arritmia ventricular originando instabilidade hemodinâmica, na ausência de causas reversíveis (3).

Os TRCs permitem melhorar a capacidade funcional cardíaca e a sintomatologia associada, conduzindo a uma melhoria da qualidade de vida em doentes com IC moderada a grave(3,46,48).

Os benefícios clínicos do TRC foram amplamente comprovados em doentes sintomáticos com classe II, III e IV da classificação NYHA. Correspondendo, à disfunção sistólica do VE (avaliada pelo valor de fração de ejeção do VE $< 35\%$) e com perturbações da condução intraventricular (obtido pela duração QRS ≥ 130 ms no electrocardiograma (ECG)), apesar de terapêutica médica otimizada, verificando-se um significativo impacto na redução da morbidade e a mortalidade (3,46).

O conceito de TRC baseia-se no facto nos doentes com IC e com disfunção sistólica do VE serem observados atrasos inespecíficos na condução intraventricular no ECG em 25% a 50% dos doentes e com bloqueio completo do ramo esquerdo (BCRE) (duração do QRS > 120 ms) em 15 a 27% dos casos(49,50).

A dissincronia cardíaca é a diferença na ativação mecânica dos ventrículos (principalmente entre o septo e a parede lateral do ventrículo esquerdo), o que pode afetar a eficiência cardíaca(49,50). Nos doentes em que é implantado o sistema de ressincronização cardíaca ocorre a estimulação biventricular com o intuito de corrigir a dessincronia eletromecânica, aumentando assim, o débito cardíaco(49,50).

A implantação destes DCIs tem aumentado significativamente na última década devido à expansão e otimização dos algoritmos, capazes de abranger um largo conjunto de indicações, tais como bradiarritmias ou taquidisritmias na IC (18,19,41,42,51–55).

O tratamento destas patologias do ritmo cardíaco não se limita à implantação de um DCI, tornando-se este, apenas num dos primeiros passos de um processo cujo objetivo é a constante adaptação do dispositivo à condição fisiopatológica do indivíduo(42,44,56,57).

O seguimento subsequente é parte integrante do dispositivo e do *follow-up* do doente, onde através das consultas de rotina se realiza o seguimento especializado, envolvendo equipas multidisciplinares de profissionais (18,43,51,52,56,58). Consequentemente, este facto aumenta o número de doentes que necessitam de seguimento especializado e regular a longo prazo (20,41,42,55–57). Esta especialização tecnológica necessária ao *follow-up* destes doentes transformou as consultas num processo moroso, consumidor de tempo e de recursos humanos (nomeadamente de técnicos diferenciados) (20,41,42,55–57).

Atualmente os dispositivos cardíacos implantáveis, possuem tecnologia que permite o acesso à informação de forma remota- monitorização remota (MR). Estes dispositivos além de fornecerem as terapias necessárias para as arritmias cardíacas e de compensação mecânica na IC, apresentam também a capacidade única de monitorizar continuamente tendências em parâmetros fisiológicos que fornecem informações úteis para o diagnóstico clínico do doente(10).

2.1.2 Monitorização remota de dispositivos cardíacos implantáveis

É através da capacidade de recolha de informação de dados armazenados na memória dos DCIs, que os sistemas de monitorização remota funcionam(20,42,44,51,56,59).

Com a nova tecnologia da comunicação bidirecional da radiofrequência ou de *Bluetooth* incorporadas em todos os DCIs fabricados, estabelece-se o envio da informação de forma muito mais detalhada, rápida e automática utilizando *websites* com proteção de palavra-chave e dados encriptados, de acordo com a diretiva europeia 95/46/CE sobre a confidencialidade dos dados e outros regulamentos aplicáveis(21,42–44,53,57,60–62).

A informação dos parâmetros programáveis, das funções do dispositivo, das arritmias, e do estado clínico do doente armazenados são enviadas para um dispositivo externo, o transmissor/comunicador(42). O transmissor permite receber, amplificar e transmitir os sinais e encontra-se localizado em proximidade com o portador de DCI de modo a alcançar a comunicação com o mesmo(42). Quando o transmissor recebe o fluxo de dados do DCI, este envia os dados encriptados para um servidor central do fabricante do dispositivo em questão(42). Diariamente, o comunicador de forma automática (sem intervenção direta do portador de DCI), interroga o dispositivo do doente para verificar a existência de novos eventos, enviando de seguida os dados para uma plataforma online via GPRS ou satélite(42,63).

Ao longo da última década, os sistemas de MR transformaram significativamente o padrão de rotina para os doentes com DCIs (64). Com a possibilidade de utilização dos DCIs no

registo de informações clínicas relevantes para a deteção de vários parâmetros, medidos automaticamente em tempo real, e que se correlacionam com a estabilidade da função cardíaca(14,29,65,66). Tais como: a carga arritmica, a impedância intratorácica (IT), a frequência cardíaca diurna e noturna e a sua variabilidade, a percentagem de estimulação ventricular e, os níveis de atividade física(14,29,65,66). Foram demonstrados, benefícios adicionais em termos de eventos clínicos cardiovasculares adversos e na redução de readmissões hospitalares, uma vez que devido aos dados recolhidos remotamente, permitirem identificar e prevenir os episódios de descompensação (23,64,65).

Este método de seguimento de doentes com DCI tornou-se, em 2015, numa recomendação de classe I, nível de evidência A, presente na Declaração de Consensos da *Heart Rhythm Society*(66). A MR é recomendada ainda, como elo integrante na abordagem multidisciplinar no *follow-up* dos doentes com IC portadores de DCIs, onde visa responder à necessidade crescente dos internamentos por descompensação do quadro clínico da IC e como medida de prevenção da mortalidade nesta população (27,34,66).

Consequentemente, o seguimento destes doentes tem demonstrado uma tendência de gerar uma elevada quantidade de dados clínicos, que com a aplicação da *eHealth* para o seguimento remoto dos DCIs pode permitir gerir a informação de forma mais eficiente (4,18).

A gama de serviços ou sistemas que estão na vanguarda da medicina e da tecnologia da informação incluem: os sistemas de informação clínica (processo eletrónico, apoio à decisão e acompanhamento da prática clínica e institucional); a telemedicina (serviços de gestão de patologias, monitorização remota, teleconsultas e cuidados domiciliares); e por fim, as redes integradas de informação regional e nacional, referências eletrónicas e prescrição eletrónica associadas; fornecendo informações de saúde para os profissionais e/ou investigadores(18).

Neste sentido, foram vários os estudos que surgiram, como os de Vedomske *et al.* e de Tripoliti *et al.* que demonstraram a utilidade da *big data* de dados de registos eletrónicos de saúde e de MR não invasiva para auxiliar na estratificação do risco e prever a 30 dias a hospitalização por IC(67–69). O desenvolvimento de algoritmos personalizados que incluem dados recolhidos temporalmente de várias fontes é uma perspetiva promissora(68). Estes podem ocorrer através de algoritmos que permitam a análise de *big data* ao permitir a integração em grande escala, e ainda a análise de fontes de dados heterogéneas, geralmente de enorme volume e variedade, em conjunto com os processos da *data mining*, com a extração de informações ocultas e de conhecimento a partir de uma elevada quantidade de dados, tornando-se essencial na investigação pelas rápidas leituras em bases de dados(18,70).

2.1.3 Parâmetros e limites de diagnóstico clínicos na monitorização

remota

Grande parte da inovação em torno do desenvolvimento clínico de tecnologias de sensores para os DCIs concentrou-se na precisão e na exatidão de medidas ou algoritmos específicos para a deteção de situações que são consideradas clinicamente relevantes, e ainda na capacidade de reconhecer tais situações, ou detetar precocemente alterações com o intuito de mudar o curso dos eventos com a devida intervenção terapêutica (22). A constante evolução da tecnologia conduz a uma melhor capacidade de quantificar e determinar tendências através dos parâmetros de MR, importante para os cuidados de saúde a oferecer aos doentes com IC (77). Deste modo, a interação dinâmica entre os múltiplos sinais pode caracterizar ainda mais a trajetória do doente, exigindo medidas longitudinais e não apenas leituras únicas (19,54,79).

As medições recolhidas pelos sensores são relativamente semelhantes entre os fabricantes de dispositivos, no entanto existe uma variação considerável entre as empresas o que respeita ao modo como os dados recolhidos são analisados, encriptados, armazenados e interpretados pelos dispositivos CDI/TRC(14,71,78).

Tabela 1- Esquema dos parâmetros referidos em estudo, a sua definição, interpretação com valores de correlações clínicas e limitações

PARÂMETRO	DEFINIÇÃO, FISIOLÓGIA	INTERPRETAÇÃO E CORRELAÇÃO CLÍNICA	LIMITAÇÕES NO USO OU INTERPRETAÇÃO
Impedância intratorácica	Medição da impedância intratorácica média diária. (DIyImp (Ω)) A disfunção da contração cardíaca conduz à congestão de fluidos vasculares e pulmonares ⁽⁷²⁾ .	Com base na lei de Ohm, ou na resistência encontrada por uma corrente elétrica entre 2 pontos fixos (gerador do dispositivo e o elétrodo do ventrículo direito) ⁽⁷²⁾ . Elementos que podem afetar a alterações na impedância diária, inclui: Edema pulmonar, retenção de volume, congestão pulmonar ⁽⁷³⁾ .	À medida que os fluidos aumentam a nível pulmonar, a resistência diminui ⁽⁷²⁾ . Pouco poder preditivo devido a alterações não relacionadas à IC, como por exemplo: Infecção da loca, danos no eletrocater, infecção respiratória, anemia, derrame pleural/pericárdico, Alterações na terapia diurética, diálise, entre outras ⁽⁷³⁾ .
	Impedância de referência (ReferencImp (Ω))	A impedância de referência inicializa 34 dias após o implante, e adapta-se lentamente às alterações na impedância diária (atuando como controlo do próprio doente).	
Impedância/fluido intratorácico acumulado	Impedância acumulativa- (Optivol®) (AccumulatedDiff (Ω)) A tendência do índice de fluidos OptiVol é uma representação gráfica e quantifica a diferença diária consecutiva entre a impedância diária e a de referência específica do indivíduo ⁽³⁹⁾ .	O índice de fluido OptiVol aumentará à medida que o nível de fluido intratorácico aumenta ⁽⁷³⁾ . Limites: >60 Ω aumentado ⁽²⁹⁾ . Um valor mais alto do índice de fluido OptiVol implicou um nível mais alto de evidência para IC ⁽¹⁴⁾ .	Alterações não relacionadas à IC: Infecção da loca, danos no eletrocater, infecção respiratória, anemia, derrame pleural/pericárdico, alterações na terapia diurética, diálise, entre outras.

PARÂMETRO	DEFINIÇÃO, FISIOLÓGIA	INTERPRETAÇÃO E CORRELAÇÃO CLÍNICA	LIMITAÇÕES NO USO OU INTERPRETAÇÃO	
Ritmo cardíaco	Frequência cardíaca diurna (DayHeartRate (bpm)) Frequência cardíaca diária média definida como o período de 12 horas, das 8h às 20h, conforme indicado pelo relógio do dispositivo.	Condicional pelo valor mínimo de FC diurna estabelecido na programação do dispositivo, e ainda pela presença da terapêutica beta-bloqueante. Presença de incompetência cronotrópica, na sua incapacidade do coração de aumentar sua frequência cardíaca proporcionalmente ao exercício e à necessidade metabólica	A superestimulação do sistema nervoso simpático e a diminuição da atividade parassimpática conduzem a frequências cardíacas médias mais altas em repouso, influenciadas pelas propriedades intrínsecas do nóculo sinusal e do tônus do sistema nervoso ⁽⁷²⁾ . Aumento da FC diurna/noturna com fraco intervalo de separação entre ambas: Apneia do sono ou dispneia noturna.	
	A frequência cardíaca noturna (NightHeartRate (bpm)) está definida como a média entre a meia-noite e as 4 da manhã. O aumento da estimulação simpática leva à diminuição da atividade parassimpática para diminuir a frequência cardíaca ⁽⁷²⁾ .	Medida para a frequência cardíaca em repouso representativa da frequência cardíaca enquanto o doente dorme ^(67,72) . A média da frequência cardíaca noturna ≥ 85 bpm, consideradas como evidência de IC ⁽⁶⁴⁾ .		
	A variabilidade da frequência cardíaca (HeartRateVariability (ms)) é uma avaliação não invasiva do sistema nervoso autônomo, à medida que a função cardíaca diminui, o sistema nervoso simpático é estimulado a aumentar a frequência cardíaca para manter o débito cardíaco adequado ^(72,74) .	Medição do desvio padrão da duração média dos intervalos auriculares durante um período de 24 horas ^(72,74) . Valores que podem conduzir à extensão da disfunção VE, com diminuição do débito cardíaco e descompensação da IC ^(46,64,74) : Valor aceitável: > 100 ms. Média da VFC: ≤ 60 ms, Baixa VFC: $< 50 - 80$ ms,		O agravamento da IC conduz à diminuição da variabilidade da frequência cardíaca devido à superestimulação do sistema nervoso simpático e à diminuição da atividade parassimpática ^(72,74) . Sensibilidade de 70% ⁽⁴⁸⁾ . Impossibilidade de medição em caso de fibrilhação auricular ou presença de taquicardias auriculares, com estimulação auricular, ou com o uso de medicamentos cardiovasculares ^(43,66) .
Atividade física	Atividade da vida diária (ActivitiesOfDlyLiving (minutes/day)) Minutos ativos por dia obtidos do acelerômetro em resposta da taxa do dispositivo.	Algoritmo que transforma o sinal elétrico e contabiliza o número de minutos durante os quais doente está ativo por dia. Um minuto é considerado "ativo" se for atingido um limite que incorpore o número e a magnitude das deflexões no sinal do acelerômetro, > 70 passos/min ^(39,71) . Baixa atividade < 30 minutos/dia ⁽⁶⁴⁾ . Média da atividade física ≤ 60 minutos, considerada como evidência de IC.	Bicicletas estáticas, a medição correta do sensor pode ser comprometida.	
Arritmia auricular	O aumento das taquiarritmias auriculares sugere alterações estruturais, levando a alterações elétricas ⁽⁷²⁾ . Tempo em arritmia auricular ou fibrilhação auricular (AT/AF)(TimeInATAF (ms)).	Se ocorrer arritmia auricular, este parâmetro diz qual a duração de episódio(s) de AT/AF, em milissegundos, ocorridos naquele determinado dia. carga aumentada ≥ 1 h/dia.	A progressão da IC promove irritabilidade auricular. Os efeitos hemodinâmicos negativos, relacionados com a perda do impulso auricular, ao aumento da necessidade miocárdica de oxigênio e à diminuição da perfusão coronária contribuem para uma maior descompensação da IC ⁽⁷²⁾ . Ausência de AT/AF.	

PARÂMETRO	DEFINIÇÃO, FISIOLÓGIA	INTERPRETAÇÃO E CORRELAÇÃO CLÍNICA	LIMITAÇÕES NO USO OU INTERPRETAÇÃO
	MeanVRateDurATAF (bpm) Se ocorrer arritmia auricular ou fibrilhação auricular, este parâmetro diz respeito às frequências ventriculares médias durante episódios de um dia de AT/AF.	Eficácia do controlo da frequência ventricular média durante os episódios de AT/AF. A frequência ventricular aumentada reduz o enchimento ventricular e o volume sistólico, causando sintomas e agravamento da IC. Média da frequência cardíaca durante a AT/AF ≥ 90 bpm.	A frequência ventricular irregular e rápida associada à fibrilhação auricular reduz o enchimento ventricular e o volume sistólico. Tanto a irregularidade do ritmo quanto o reduzido volume sistólico causam sintomas e contribuem para o desenvolvimento ou agravamento da IC ⁽⁷⁵⁾ .
Arritmia ventricular	Contagem diária de sístoles prematuras ventriculares (SpontaneousNSTPerDayCnt) O aumento das taquiarritmias ventriculares sugere alterações estruturais, levando a alterações elétricas ⁽⁷²⁾ .	O aumento das taquiarritmias ventriculares sugere pior disfunção VE com subsequente risco aumentado de morte cardíaca súbita ⁽⁷²⁾ .	Ausência de sístoles prematuras ventriculares (SPV) ou má discriminação por parte do DCI.

2.1.4 Apresentação da importância dos dados de diagnóstico fornecidos pelos dispositivos.

Os dados de diagnóstico fornecidos pelos dispositivos apresentaram uma forte correlação quando comparados com os biomarcadores estabelecidos de IC e potencialmente permitem uma previsão precoce da descompensação da IC aguda quando comparados com as medidas objetivas não invasivas, como no caso da medição da pressão arterial e do valor do peso diário^(39,72). Deste modo, estes podem fornecer índices valiosos e confiáveis para a estratificação prognóstica de doentes com IC (64).

2.1.5 A acessibilidade contínua da MR na disponibilidade dos parâmetros clínicos

A MR com os extensos e frequentes dados precisos, e longitudinais é particularmente adequada para vários ensaios, combinados em conjunto com abordagens de modelagem meta-analítica, multinível e quanto a tendências, de forma a caracterizar os doentes^(25,72).

O estudo Triage-HF de 2020 teve o intuito de identificar os parâmetros clínicos associados a um risco aumentado de hospitalização por IC, obtendo a diminuição da impedância intratorácica (IT) com o aumento do índice OptiVol™, a redução da atividade do doente, e as alterações na frequência cardíaca noturna (76). O score de risco da IC (HFRS) elevado foi associada a sintomas de deterioração da IC em 63% dos casos aumentando para 83% dos casos quando foi considerada a não adesão às terapêuticas farmacológicas e o estilo de vida⁽⁷⁶⁾.

Com este conhecimento, a equipa de saúde responsável pelo *follow-up* dos doentes ao observar mudanças temporais nos parâmetros fisiológicos, poderá ganhar a competência na identificação dos sinais e sintomas que precedem ao declínio da IC e até gerar modelos

preditivos que possam identificar grupos de doentes com alto ou baixo risco de sofrerem eventos clínicos(6,68).

Estima-se que a deteção mais precoce das alterações nas medidas fisiológicas podem ocorrer 10-20 dias antes do início dos sintomas(76).

A sintomatologia que conduz aos internamentos por IC ocorre geralmente tardiamente no curso da fase de descompensação, assim, o diagnóstico baseado nos DCIs pode ser útil como uma ferramenta complementar à avaliação clínica(77). A maioria das readmissões de IC são devido à sobrecarga hídrica e o processo de descompensação começa nas semanas anteriores ao evento agudo através de subtis alterações hemodinâmicas que podem ser detetadas por alguns sistemas de MR (13).

Embora ainda não tenha sido possível encontrar todos os fatores preditores para a exacerbação da IC, a maioria dos eventos foi prevista através de parâmetros como a ocorrência de arritmias auriculares ou fibrilhação auricular (AT/AF), o número de sístoles prematuras ventriculares (SPV) por dia, a FC e uma baixa variabilidade da frequência cardíaca (VFC), a baixa percentagem de estimulação biventricular, a alteração na atividade do doente, a presença de acumulação de fluído pulmonar, entre outras (66,78,79).

2.1.6 Impedância intratorácica

A congestão pulmonar é um determinante importante de sintomas e de prognóstico clínico em doentes com IC, e esta pode ser detetada por alterações na impedância intratorácica através do vetor de impedância do *coil* do VD para o gerador do dispositivo (33,77,80). Dispositivos com mais do que um eléctrodo, incorporam múltiplos vetores de medição da impedância intratorácica, como representado na Figura 2(80).

Esta medida de resistência da impedância intratorácica, revelou o seu potencial para o diagnóstico de agravamento da IC, prévio ao aparecimento de sintomatologia característica da descompensação da IC(33,39). O sensor presente no DCI deteta continuamente um valor de corrente eléctrica que cruza a zona pulmonar, como esquematizado na Figura 2 (29,77,80).

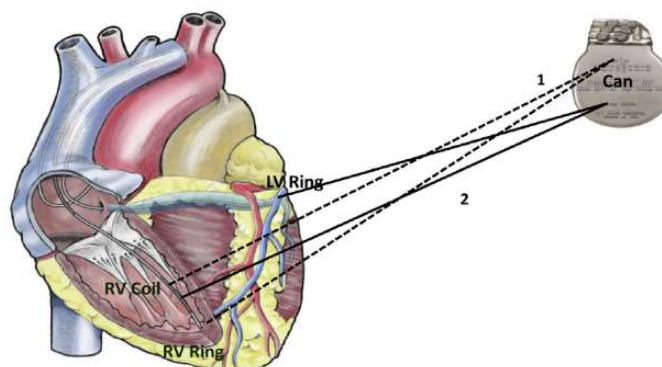


Figura 2-Esquema da monitorização multivetorial de impedância intratorácica (Fonte: Kevin E, 2014).

A impedância intratorácica refere-se ao impedimento ao fluxo da corrente transportada pelos iões através do tórax, que por sua vez está relacionado com a quantidade total de líquido intratorácico(77). Assim, a IT está correlacionada com a presença de fluido, e reduz ou facilita o fluxo de iões no campo elétrico e por isso reduz a impedância (77).

É importante considerar a alteração nos valores de impedância intratorácica desde a linha de base. Se os valores não diminuírem mais que 4% em comparação com a linha de base, esses eventos de ultrapassagem de limiar podem ser falsos-positivos(39).

O índice de fluído, é a medição que acompanha as modificações na impedância intratorácica ao longo do tempo e que se correlaciona inversamente com a pressão capilar pulmonar e com o balanço hídrico(27).

Yu *et al.* analisou retrospectivamente a relação temporal entre a diminuição da impedância intratorácica e os sintomas clínicos relacionados com a IC(77). Estes comprovaram que o intervalo de tempo entre o início da diminuição da impedância e os sintomas correlacionados à IC foi significativamente mais longo do que entre os sintomas e a hospitalização por descompensação da IC(77). Uma diminuição na impedância intratorácica precede e prediz os sintomas do doente e conseqüentemente conduz a hospitalizações por descompensação por IC(27,33). Infelizmente, a redução da impedância intratorácica, considerada como um único parâmetro, demonstrou ter pouco poder preditivo e ser inadequada para uma estratégia de deteção precoce de descompensação da IC(23,33).

2.1.7 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Após este primeiro evento mensurável que pode ser observado pelo aumento persistente das pressões de enchimento ventricular em resposta a um pequeno aumento do volume intravascular, ocorre a modulação autónoma cardíaca detetada através da VFC (27,48).

A atividade física regular também é considerada capaz de modular o equilíbrio do sistema nervoso autónomo(48,81). Por exemplo, a quantificação da variabilidade da frequência cardíaca, pode fornecer informações importantes sobre o descondicionamento (do repouso prolongado) que ocorre durante o internamento (48,81). Nesta condição caracterizada por sinais de ativação simpática, como batimentos cardíacos mais rápidos e níveis elevados de catecolaminas circulantes ou a atenuação do controlo vagal (parassimpático) cardíaco são mecanismos críticos responsáveis e que predizem o risco aumentado na mortalidade e morbidade em doentes com IC(48). Os dados dos estudos supracitados, foi esquematizado na Figura 3 o processo hierárquico fisiopatológico que conduz à descompensação da IC por ordem dos parâmetros de diagnóstico obtidos pelos DCIs, correspondendo primeiramente ao aumento da IT acumulativa, de seguida a menor VFC, o aumento da FC noturna e por fim o aumento da FC diurna

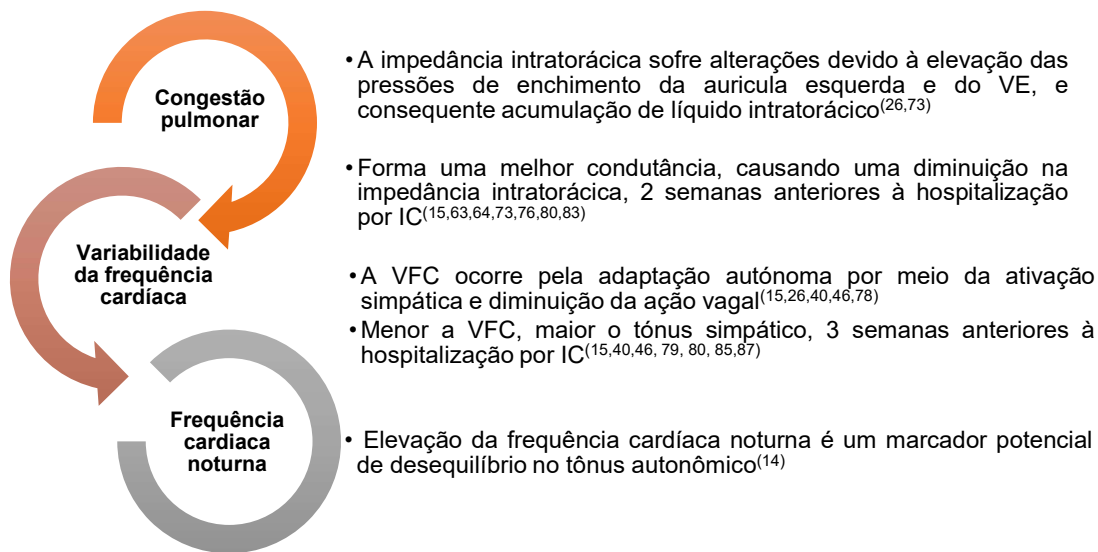


Figura 3- Esquema do processo fisiopatológico e dos parâmetros correspondentes, acessíveis por MR.

2.1.8 Atividade física

A atividade física é uma medida quantitativa que reflete a capacidade funcional do doente, e a sua diminuição está associada a um declínio da estabilidade clínica da IC^(5,14).

Segundo a *World Health Organization*, as recomendações de atividade física para os adultos, recomendam que diariamente se deve perfazer pelo menos 150 a 300 minutos de atividade física aeróbica de intensidade moderada, ou pelo menos 75-150 minutos de atividade física aeróbica de intensidade vigorosa⁽⁸²⁾. A medição da atividade diária em indivíduos com IC é importante para compreender períodos de inatividade e descondicionamento, assim como a associação entre a atividade diária e outros fatores que conduzem a descompensações da doença⁽⁷¹⁾.

Segundo um estudo retrospectivo da atividade diária registrada em CDIs, de Shoemaker *et al.*, existem 4 padrões primários de atividade baseada no nível médio de atividade, entre o baixo nível (< 30 min/dia) e o alto nível (> 360 min/dia) associados a outras características clínicas, como a idade, a FEVE, o NYHA, a etiologia, e o sexo⁽⁸³⁾. Este estudo utilizou ferramentas de análise visual dos padrões da atividade diária para cada indivíduo baseados em *clusters*⁽⁸³⁾.

A atividade registada pelos dispositivos CDI/TRC demonstrou ter uma forte correlação intra-individual com a atividade medida recorrendo a um sensor externo validado^(14,84).

Mesmo apesar da variação de abordagem entre os fabricantes sobre os limites do sensor de atividade do acelerómetro ou dos algoritmos de processamento de sinal utilizados nos DCIs a quantificar a atividade exercida, estes permitem examinar e investigar padrões longitudinais de atividade diária nos indivíduos com IC ao longo do tempo⁽⁷¹⁾. Desta forma,

a atividade física é medida pelo sensor do acelerómetro de um ou vários eixos do dispositivo, projetado para captar as atividades diárias normais, incluindo o caminhar em ritmo lento(14,85).

O acelerómetro piezoelétrico da Medtronic, Inc Portugal. de um eixo deteta a frequência e a amplitude do movimento do doente e traduz essa informação num sinal elétrico proporcional(10). Os dispositivos CDI/ TRC produzidos pela Medtronic, Inc. utilizam como limiar de atividade (<1hora de atividade por dia) reduzido com base numa análise anterior que conduziu a este valor de limiar mínimo para a população(67).

Perego *et al.* correlacionaram a diminuição da impedância intratorácica, a diminuição da atividade física do doente e o decréscimo da VFC como variáveis independentes associadas ao aumento do risco de hospitalização por IC em doentes portadores de TRCs (29).

2.1.9 Avaliação Multiparamétrica da MR

Nos últimos anos, a avaliação multiparamétrica da MR tem ganho relevância no *follow-up* de doentes com IC portadores de DCI ao invés da avaliação dos parâmetros individualizados(12,27,66).

Com cada vez mais dados contínuos de sensores fisiológicos disponíveis, é necessário o desenho apropriado de estratégias de análise e tratamento que incorporem estas informações proativas derivadas dos dispositivos para testar o seu impacto nos resultados clínicos(33). Deste modo, o valor prognóstico dos parâmetros de diagnóstico facultados pelos DCIs é significativamente aperfeiçoado quando a informação dos vários parâmetros é combinada(14,86).

Subsequentemente, vários estudos têm vindo a demonstrar o valor incremental dos algoritmos presentes atualmente nos DCIs, com o aparecimento destes algoritmos adicionais que incorporam vários índices relacionados com a fisiopatologia da progressão da IC e que foram desenvolvidos para superar a eficácia limitada dos parâmetros disponibilizados isoladamente(27,65,66).

Uma melhor seleção dos parâmetros a monitorizar pode ser uns dos fatores essenciais para conduzir a uma utilidade mais vantajosa da MR na progressão clínica da IC(27,66).

A utilização desta tecnologia de rápido avanço para a estratificação de risco em “tempo real” pode proporcionar uma mudança de paradigma na gestão de doentes cardíacos, particularmente naqueles com IC(65,66).

2.2 Problemática

As recomendações das organizações de saúde face à pandemia COVID-19 com o distanciamento social, o encerramento forçado e a redução de consultas presenciais possibilitaram destacar as potencialidades dos sistemas de MR dos DCIs (3,15,16,27,76,87–89).

A prática de exercício físico regular em doentes com IC, é recomendada para o aumento do estado funcional e da qualidade de vida(31). A prática de exercício físico encontra-se correlacionado com a redução de doenças cardiovasculares e de hospitalizações, conforme a indicação de classe IA por se apresentar seguro e com inúmeros benefícios(31).

Pacientes com insuficiência cardíaca em terapêutica médica combinada otimizada, que se encontram estáveis e se encontram aptos para participar em programas de exercício físico, são candidatos para programas de reabilitação(31).

A evidência atual sugere que a atividade física medida com base no DCIs, combinada com os outros parâmetros por eles recolhidos são precisas e podem prever os resultados clínicos em doentes com IC(25,84,90). A ampla adoção do CDI e de TRC-D/P em doentes com IC forneceu uma plataforma única para desenvolver tecnologias de sensores auxiliares para melhor compreender as alterações fisiológicas longitudinais(33).

As medições dos parâmetros fisiológicos registadas a partir de DCIs, como a frequência e a duração das arritmias, a impedância intratorácica, a frequência cardíaca e a sua variabilidade, ou o índice de fluídos (sobrecarga hídrica) (OptiVol™), precedem e têm uma associação em gradiente e temporalidade bem estabelecida com o risco de descompensação (ex: internamento) e de mortalidade(72).

Os períodos de confinamento decorrentes da pandemia proporcionaram uma situação temporária e bem definida (quasi-experimental) de diminuição geral da atividade física. Deste modo, a análise destes parâmetros fisiológicos antes, durante e depois dos períodos de confinamento irá permitir compreender e examinar de forma mais clara o sentido, a magnitude, o gradiente e a temporalidade da relação entre a variação da atividade física e dos vários parâmetros em análise, quer na fase de diminuição abrupta, quer na fase de recuperação em contexto de mundo real.

2.3 Objetivos

Face à problemática enunciada anteriormente, o estudo visa, em geral, descrever e explorar as relações entre as variáveis, como expressam os seguintes enunciados: em primeiro lugar, investigar o impacto direto da diminuição da atividade física consequente da pandemia de COVID-19, nos restantes parâmetros clínicos em doentes com IC portadores de CDI ou TRC seguidos num programa de MR. Além disso, pretende-se estabelecer temporalmente a relação unidirecional entre a diminuição da atividade física e a alteração das outras variáveis clínicas, na fase de restrições de circulação e na fase de recuperação dos períodos de confinamento.

Na discussão do presente tópico, a importância clínica apoiada no cruzamento de vários limiares adjacentes às respostas fisiológicas decorre devido à heterogeneidade fisiopatológica apresentada pela população com DCIs, no subgrupo da IC em resultados definitivos para uma única extrapolação geral(31,33,71).

Especificamente, o estudo visa descobrir, descrever e explorar as relações entre as variáveis formulando os objetivos de modo a responder às hipóteses de investigação definidas de seguida:

- 1) Investigar o comportamento dos períodos de confinamento do COVID-19 e entre estes, nos parâmetros fisiológicos dos doentes com IC portadores de CDI/TRC obtidos pela monitorização remota (atividade física, IT acumulativa, número de sístoles prematuras ventriculares, FC diurna e noturna, e a sua variabilidade)
- 2) Estudar o impacto das variações dos parâmetros fisiológicos em resposta às alterações dos níveis de atividade física consequentes à fase pandémica COVID-19

H1/2: Quais os parâmetros fisiológicos que apresentam variações dos seus valores associadas às alterações do nível de atividade física imposta pelos períodos de confinamento?

Como objetivo secundário, pretende-se estratificar os parâmetros fisiológicos de acordo com a classificação da gravidade da doença CV, IC, pelo NYHA, pela idade e pelo sexo na amostra. Esta segmentação poderá identificar grupos de doentes em risco de descompensação cardíaca referenciar para programas de reabilitação cardíaca.

- 3) Estabelecer temporalmente a relação unidirecional entre a alteração do nível da atividade física e os vários parâmetros fisiológicos obtidos pela MR.

H2: Dos parâmetros que apresentam uma associação com o nível de atividade física, qual a sua relação temporal entre a diminuição significativa da atividade física?

Capítulo 3

Material e métodos

3.1 Introdução

O presente estudo teve como base a extensão de um estudo de Silva Cunha *et al.* realizado no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, no serviço de Cardiologia, com indivíduos com CDI/TRC inscritos na plataforma Medtronic, empresa em Portugal, CareLink™ MR com pelo menos 12 meses de *follow-up* remoto(6).

3.2 Desenho

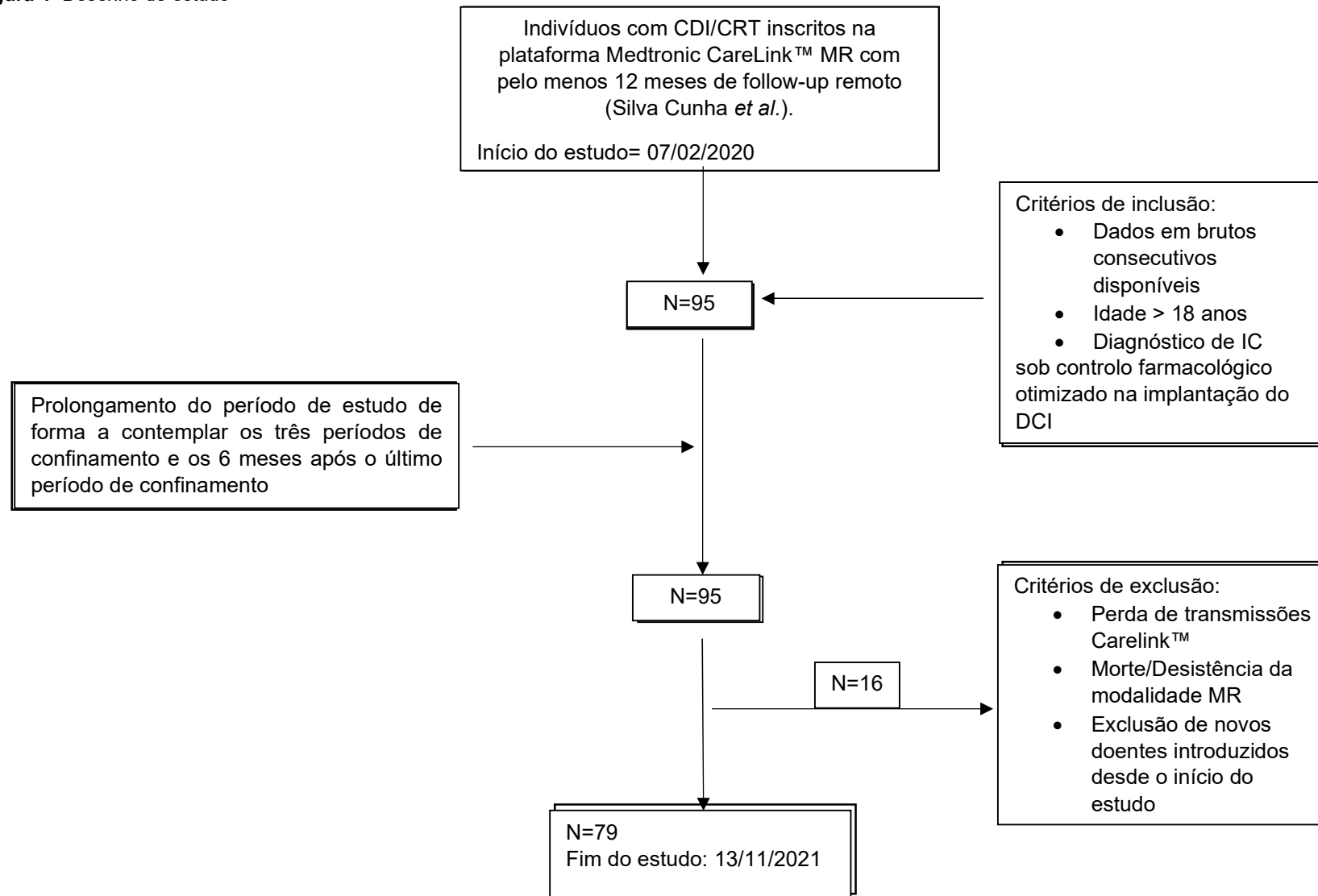
Estudo de coorte retrospectivo, analítico, de amostragem sistemática de doentes com IC com dispositivos cardíacos implantados (CDI / TRCs) com sistema de MR Carelink™ dos dispositivos Medtronic, Inc. seguidos em consulta de *follow-up* remoto com pelo menos 12 meses anteriores à pandemia COVID-19, no Hospital de Santa Marta - Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, e com dados recolhidos entre fevereiro de 2020 e novembro de 2021.

3.3 População

A população em estudo diz respeito aos portadores de DCIs compatíveis com a plataforma Carelink™, com o diagnóstico de IC. Estes doentes são monitorizados pela rede Carelink™ através de transmissões diárias e alertas, com uma avaliação presencial anual de acordo com as recomendações da *Heart Rhythm Society* (91).

Os critérios de inclusão considerados para o presente estudo foram: idade superior a 18 anos; portadores de um DCI (seja CDI ou sistema TRC, câmara única/câmara dupla ou biventricular) compatível com o sistema *CareLink™ Patient Management da Medtronic, Inc.*, seguidos em consulta de *follow-up* remoto prévio à pandemia COVID-19. Como critérios de exclusão, utilizou-se a ausência de transmissões durante o período de seguimento pela plataforma, por morte ou incumprimento do uso da plataforma Carelink™. Assim, após a exclusão de 16 dos doentes do sistema Carelink™ durante o período determinado, a amostra corresponde a 79 doentes com IC, em que os dados *raw* da MR obtidos foram correspondentes a todas as transmissões, como ilustra Figura 4. Com um total de 42 286 transmissões de MR da plataforma de rede Medtronic Carelink™, compreendidos 6 semanas anteriores ao início das restrições mais rigorosas relacionadas ao COVID-19 no início de 2020, determinado o período entre 07/02/2020 até 13/11/2021.

Figura 4- Desenho de estudo



3.4 Recolha de dados

Os dados diários dos dispositivos TRC/ CDI da Medtronic, Inc, Portugal, foram extraídos e disponibilizados pelo servidor base Carelink™ prévios a qualquer análise. Estes dados em bruto de cada transmissão diária de cada amostra foram posteriormente analisados num formato *script Python* especificado. Foram ainda dados obtidos por consulta dos processos clínicos para a caracterização da amostra. Procedeu-se à criação de uma base de dados composta com todas as transmissões de cada indivíduo e à seleção das variáveis de interesse para o presente estudo, nomeadamente nas características da transmissão, características demográficas e clínicas *baseline* da amostra, e dos parâmetros clínicos utilizados como variáveis, presente no Apêndice A.

O fluxo de dados recolhidos contínuo, com transmissões pelo menos diárias que permitem avaliar temporalmente a evolução do estado clínico do doente ao longo do tempo(65). Estes dados de interrogação Carelink™ dos dispositivos CDI/TRC foram extraídos por meio da conversão proprietária da Medtronic, Inc Portugal, num formato analisável, e a mesma disponibilizou esses dados não processados para o presente estudo.

3.5 Variáveis

Os limites e a programação dos DCIs correspondentes não foram modificados em prática no momento da recolha pela plataforma MR. Como por exemplo, o tipo de parâmetros de diagnóstico, método de recolha (tempo e frequência de amostragem) e limites para as observações podem variar entre os fabricantes, os resultados obtidos não são generalizáveis para dispositivos não fabricados pela Medtronic Inc.,Portugal.

Os parâmetros clínicos selecionados em observação nos dispositivos e utilizados como variáveis clínicas no estudo retrospectivo foram os seguintes:

- Impedância intratorácica diária (Ω), a de referência (Ω) e a acumulativa nominal ($> 60\Omega$ - $>200 \Omega$) (índice de fluido- OptiVol™- 2.0 *Fluid Status Monitoring* (disponível apenas em dispositivos TRC-D e TRC-P na amostra)
- Frequência cardíaca diurna (08:00 – 20:00) e noturna (00:00 – 04:00), podendo estes períodos sido adaptados no contexto do seguimento clínico (ex: trabalho por turnos);
- Variabilidade da frequência cardíaca, calculada como o desvio padrão da média dos intervalos de 5 minutos auricular dentro de 24 horas;
- Atividade física, detetada pelo sensor do acelerómetro, expresso em minutos/dia em que o doente se movimentava;

- Tempo de arritmia auricular ou fibrilhação auricular (AT/AF), determinado em milissegundos/dia em fibrilhação auricular ou com frequência auricular elevada.
- Frequência ventricular média durante AT/AF, em bpm.
- Número de sístoles prematuras ventriculares, por hora em 24h.

A escolha destes parâmetros: 1) teve como base a informação disponível através da MR Medtronic CareLink™, selecionado à luz da revisão da literatura; 2) os parâmetros considerados no algoritmo de classificação de risco Triage-HF da Medtronic.Inc, devido à combinação de até nove parâmetros dependendo dos recursos do dispositivo que apresentaram uma alta sensibilidade e especificidade para a previsão a 30 dias de eventos de agudização da IC(65,86); e 3) os parâmetros de diagnóstico do dispositivo e o seu significado fisiológico, que sejam comum ao dispositivo implantado (CDI vs. TRC) para as análises subsequentes, como a percentagem de estimulação biventricular(86).

Foi também realizada uma análise retrospectiva preliminar da base de dados, tendo-se verificado quais os parâmetros clínicos utilizados na literatura em algoritmos multiparâmetros que disponham de observações suficientes para este estudo, estando estes descritos no Apêndice A (12).

Foram respeitados os valores-limite individuais estabelecidos no âmbito do seguimento clínicos e pelo fabricante do modelo e dispositivo implantado (86).

3.6 Plano da análise estatística

Na análise estatística, obtivemos a divisão em períodos correspondentes não só aos confinamentos, como também ao período entre estes, de forma a estudar a variação que cada variável tem em cada um destes intervalos:

- (1) Pré-confinamento: 09/02/2020 até 18/03/2020 (duração de 38 dias);
- (2) 1º Confinamento: 19/03/2020 até 02/05/2020 (duração de 44 dias);
- (3) Pós 1º Confinamento: 03/05/2020 até 14/01/2021 (duração de 256 dias);
- (4) 2º confinamento: 15/01/2021 até 01/03/2021 (duração de 45 dias);
- (5) Pós 2ºconfinamento: 02/03/2021 até 17/04/2021 (duração de 46 dias);
- (6) 3º confinamento: 18/04/2021 até 02/05/2021 (duração de 14 dias);
- (7) Pós-total confinamento: 03/05/2021 até 12/11/2021 (duração de 193 dias).

Para a análise estatística foi realizada a investigação de cada parâmetro individualmente, seguida dos vários parâmetros com a atividade física nos diferentes períodos em análise e a variação dos padrões de evolução das variáveis clínicas (índice de fluído-Optivol™, frequência cardíaca diurna e noturna, VFC e a presença de SPV) ao longo do tempo.

De forma a responder ao objetivo 1) e 2) do estudo e às hipóteses sobre as variações dos vários parâmetros em resposta à variação da atividade física para cada um dos indivíduos da amostra recorreu-se a uma extensiva análise de cada parâmetro individualmente, através de médias e desvio padrões, demonstrando o valor estatisticamente significativo entre todas as combinações de períodos contínuos. E ainda se procedeu à estratificação da amostra por grau de gravidade da classificação da IC, NYHA, a idade presente no início do estudo e o sexo. De modo a dar por terminada esta análise pormenorizada das variáveis em estudo recorreu-se à regressão linear mista e hierarquizada, ao combinar efeitos fixos das variáveis predictoras (atividade) com efeitos aleatórios relacionados ao agrupamento das observações por indivíduo (N=79). Estes resultados por métodos de análise de dados não independentes, multiníveis/hierárquicos, longitudinais ou correlacionados, permite a utilização de uma elevada quantidade de observações por amostra e que podem não ser verdadeiramente independentes.

Para responder por último ao objetivo 3) recorreu-se a um método inovador *greedy* de forma a colmatar as limitações existentes pelas abordagens para quantificação de medidas de atividade devido à natureza da série temporal dos dados, uma vez que a origem complexa do sinal (variáveis em estudo) torna a abordagem linear tradicional muitas vezes inadequada e limitada (10).

Foi adaptado um modelo de segmentação de séries temporais multivariáveis utilizando a distribuição gaussiana, de forma evitar impor barreiras de limites fixos, e de contornar o modelo clássico devido ao problema de quebrar uma série temporal multivariada (vetorial) em segmentos sobre os quais os dados são bem explicados como amostras independentes de uma distribuição gaussiana(92). Esta adaptação do método é *greedy*, onde o *threshold* é feito através de otimização e da escolha da quantidade de pontos de quebra a estimar para o total do período de estudo, mas sem subestimar essa mesma quantidade, o próprio modelo tem a sensibilidade de não acrescentar mais quebras(92).

Em relação ao método adaptado tendo em conta as séries temporais com correlação cruzada com atraso no tempo (*lags*), pode identificar a direccionalidade entre dois sinais, como uma relação líder-seguidor na qual o líder inicia uma resposta que é repetida pelo seguidor(92). Assim, permite encontrar a localização onde os dados em cada segmento podem ser explicados como amostras independentes de uma distribuição gaussiana multivariada(92). A aplicabilidade deste modelo no presente estudo é inovadora na medida em que permite um algoritmo extremamente escalável para detetar pontos de interrupção em séries temporais multivariadas. E ainda, como método que determina automaticamente um número apropriado de pontos de interrupção, bem como os parâmetros do modelo dentro de cada segmento, utilizando a validação cruzada(92). Para garantir robustez, foi calculada a

regressão regularizada por covariância para evitar erros quando há mais dimensões do que amostras num segmento(92).

Com este método foi possível examinar dados de séries temporais de múltiplas variáveis de cada um dos 79 indivíduos com DCIs e com pelo menos 614 dias de medidas ininterruptas registadas pelo dispositivo. Relativamente à análise da amostra, as variáveis em bruto, como a atividade física diária (minutos/dia), incluíram a média, desvio padrão, intervalos de confiança, coeficientes de regressão de séries temporais e associados ao resultado (valor $p < 0,05$). As variáveis categóricas foram descritas pelas suas frequências absolutas (n) e respetivas percentagens (%) e as variáveis contínuas verificando-se a sua distribuição normal, pelo valor mínimo, máximo, média e desvio padrão. Para detetar diferenças de classificação média entre medições repetidas de variáveis não gaussianas numa única amostra utilizou-se o teste ANOVA.

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o Python, versão 3.8.18.

Todas as análises foram feitas com o uso de pacotes de código aberto, incluindo Pandas versão 2.8.2 (<https://pandas.pydata.org>), numpy versão 1.27.0 (<https://numpy.org>), scipy versão 1.21.0 (<https://scipy.org>), ggspy versão 1.21.0 e plotly versão 8.1.0 (<https://plotly.com/python/>).

3.7 Aspetos éticos

Os centros que fazem uso da rede CareLink™ possuem um contrato que permite o uso de dados para fins de pesquisa de acordo com os regulamentos estipulados na Lei de Portabilidade e Responsabilidade do Seguro de Saúde(33).

O estudo foi conduzido de acordo com a Declaração de Helsínquia e cada participante assinou o consentimento informado aquando da sua inserção na rede Carelink™. O respetivo consentimento informado em prática por parte da equipa de Cardiologia do Centro Hospitalar Lisboa Central de Santa Marta encontra-se presente no Anexo I.

3.8 Aprovação da proposta de estudo

Após homologação da proposta de trabalho final de Mestrado em Engenharia Biomédica por parte da respetiva comissão coordenadora do mestrado e do Presidente do Conselho Técnico Científico, o estudo foi aprovado pelo Conselho de Revisão Institucional e/ou Comitê de Ética Médica do Centro Hospitalar Lisboa Central, presente no Anexo II.

Capítulo 4 Resultados e Discussão

A apresentação de resultados é acompanhada da sua discussão. Organiza-se inicialmente com a descrição da amostra, dos parâmetros clínicos e da variação dos mesmos nos diversos períodos de confinamento. Segue-se a análise estatística inferencial com os testes de p através do teste estatístico ANOVA e Wilcoxon, a utilizar no estudo das interações dinâmicas e na obtenção dos *lags*. Por fim, recorreu-se à segmentação da amostra para a relação do comportamento das variáveis com o critério de gravidade NYHA, idade e sexo, ao longo do período de estudo.

4.1 Caracterização da amostra

A amostra é constituída por um total de 79 doentes, com IC portadores de DCIs, após a aplicabilidade dos critérios de inclusão e exclusão. A média de idades foi de 67.7 ± 13.8 anos e maioritariamente do sexo masculino (72.15%). As características da população geral no início do estudo estão resumidas Tabela 2.

Tabela 2- Caracterização dos indivíduos no implante do DCI

	Total
Número total da amostra, n	79
Demográficas	
Idade, média \pm SD	67,8 \pm 13,8
Sexo, Masculino, n (%)	57 (72,2)
Caraterísticas da IC	
Etiologia	
Isquémica, n (%)	33 (41,8)
Cardiomiopatia dilatada, n (%)	32 (40,6)
Cardiomiopatia hipertrófica, n (%)	5 (6,3)
Valvular, n (%)	2 (2,5)
Congénita, n (%)	5 (6,3)
Outras, n (%)	2 (2,5)
Fração de Ejeção, % (média \pm SD)	33,2 \pm 12,3
Classe de gravidade da IC	
NYHA I, n (%)	9 (11,4)
NYHA II, n (%)	42 (53,2)
NYHA III, n (%)	27 (34,2)
NYHA IV, n (%)	1 (1,2)
Tipo de DCI	
CDI, n (%)	49 (62)
TRC-D, n (%)	26 (33)
TRC-P, n (%)	4 (5)
Comorbilidades	
HTA, n (%)	40 (50,6)
DRC, n (%)	18 (22,8)
Diabetes, n (%)	23 (29,1)
Fibrilhação Auricular, n (%)	19 (24,1)
SAOS, n (%)	6 (7,6)
DPOC, n (%)	5 (6,3)

Quando considerada a gravidade da IC, a maioria da amostra localiza-se no Grau II do NYHA (53,2%), e apenas 1 indivíduo na classe IV. A amostra apresentou uma FEVE média de $33,15 \pm 12,32$, ou seja, diminuída ($\leq 35\%$). Quando considerada a etiologia da IC para indicação da implantação do DCI, cerca de 41% dos doentes foi por isquemia do miocárdio e por cardiomiopatia dilatada, e as restantes residuais. Salienta-se ainda que em relação às comorbilidades, mais de 50% apresentavam HTA e os restantes 1/4 com DRC, diabetes *mellitus*, e fibrilhação auricular.

Adicionalmente, o CDI foi o dispositivo mais implantado (62%), seguido do TRC-D (33%) e nos restantes TRC-P.

Tabela 3- Distribuição do número de dias decorrente de transmissões regulares durante o tempo de seguimento do estudo

N =	79
Período de observação do estudo	642 dias
Tempo médio de seguimento,	614±54 dias
Min., dias (%)	263 (41%) dias
Percentile 25, dias (%)	617 (96%) dias
Percentile 50, dias (%)	636 (99.1%) dias
Percentile 75, dias (%)	263 (99.1%) dias

A Tabela 3 descreve como é que a presente amostra se distribuiu durante os períodos de estudo. Os dados são apresentados com a média e as frequências absolutas da distribuição do número de dias, decorrentes das transmissões regulares, durante o tempo de seguimento do estudo. Verifica-se que a grande maioria dos participantes apresentou um seguimento de mais de 600 dias ou > 99% do tempo máximo de seguimento.

Quando examinado a proporção de dias no período de estudo em que houve transmissões diárias verificamos que esta proporção variou entre 70,7% e 88,0%, com uma mediana de 87.9%. Estes valores elevados demonstram a continuidade da recolha de dados pelo método da MR.

Discussão da caracterização da amostra

Pela análise da Tabela 3, o tempo médio de seguimento do estudo foi cerca de 20 meses ± 54 dias, correspondendo a um conjunto de 42 286 transmissões.

- População maioritariamente envelhecida (> 65 anos), masculino, com IC predominantemente de etiologia isquémica e/ou cardiomiopatia dilatada com fração de ejeção diminuída, com prevalência de classe II/ III na classificação NYHA, na sua maioria portadores de CDIs e com fatores de risco associados à HTA, diabetes *Mellitus*, fibrilhação auricular e DRC.
- Amostra esperada com características típicas e representativas da população da IC, comparáveis com outros estudos similares (7,27,67,71,93).

- A relação entre indivíduos que não apresentavam transmissões diárias em relação àqueles que ocorreram transmissões diárias (não existindo nos dados mais que uma transmissão diária) foi de apenas 5%.

4.2 Impacto dos períodos nos parâmetros fisiológicos

[Nesta secção realiza-se o estudo das variáveis em tabelas e gráficos, da análise pormenorizada do comportamento de cada parâmetro individualmente com o seu significado estatístico e a estratificação para o NYHA, sexo e idade, de modo a responder ao meu objetivo 1). Na estratificação da classificação da gravidade IC, o NYHA IV por ser composto por apenas um indivíduo é inserido no NYHA III. E por fim, seguimos para a explicação de hipóteses entre a variação da atividade física com a variação dos parâmetros, através dos modelos de regressão linear múltipla].

Tabela 4- Impacto estatisticamente significativo (0.05) dos confinamentos nos parâmetros fisiológicos

Parâmetro	Pré-confinamento vs Pós-confinamento	1º confinamento vs 2º confinamento	2º confinamento vs 3º confinamento
Atividade física (minu/dia)	p<0.0001	p=0.68	p<0.0001
Frequência cardíaca diurna (bpm)	p=0.0006	p=0.0456	p=0.0094
Frequência cardíaca noturna (bpm)	p<0,0001	p<0,0001	p<0,0001
Variabilidade da frequência cardíaca (ms)	p<0,0001	p=0.99	p=0.39
Valores-p significativos estão indicados a negrito, com intervalo de confiança a 95%, e o valor da diferença das médias foi realizado pelo teste ANOVA.			
Sístoles ventriculares prematuras (n/dia)	p=0.29	p=0.81	p=0.06
Impedância acumulativa (Optivol®) > 60 Ω	p=0.95	p=0.46	p=0.002
Valores-p significativos estão indicados a negrito, com intervalo de confiança a 95%, e o valor da diferença das médias foi realizado pelo teste das comparações emparelhadas Wilcoxon.			

Tabela 5- Impacto estatisticamente significativo entre confinamentos nos parâmetros fisiológicos

Parâmetro	1º confinamento		2º confinamento		3º confinamento	
	Pré confi. - 1ºconfi.	1ºconfi. - Pós 1ªconfi.	pós1ªconfi. - 2ºconfi.	2ºconfi. - pós 2ºconfi.	Pós 2ºconfi. - 3ºconfi.	3ºconfi. - pós confi.
Atividade física (min/dia)	p<0001	p<0001	p<0001	p<0001	p=0.99	p=0.93
Frequência cardíaca diurna (bpm)	p<0001	p<0001	p<0001	p=0.01	p=0.94	p=0.29
Frequência cardíaca noturna (bpm)	p<.0001	p<.0001	p=0.99	p<.0001	p=0.17	p=0.03
Variabilidade da frequência cardíaca (ms)	p<.0001	p=0.97	p=0.80	p=0.62	p=0.97	p=0.28
Valores-p significativos estão indicados a negrito, com intervalo de confiança a 95%, e o valor da diferença das médias foi realizado pelo teste ANOVA.						
Impedância acumulativa (Optivol®) >60Ω	p=0.13	p=0.7	p=0.21	p=0.02	p=0.008	p=0.08
Sístoles prematuras ventriculares (n/dia)	p=0.87	p=0.02	p=0.95	p=0.52	p=0.96	p=0.003
Valores-p significativos estão indicados a negrito, com intervalo de confiança a 95%, e o valor da diferença das médias foi realizado pelo teste das comparações emparelhadas Wilcoxon.						

- Inicialmente estas tabelas foram executadas para comparar as variáveis, através da execução destes testes de hipóteses utilizando a ANOVA, primeiro só entre os confinamentos, e de seguida aproveitando os períodos entre os mesmos, com o intuito de perceber o comportamento pormenorizado de cada variável. Na amostra IT acumulativa existem medições em apenas 30 indivíduos da amostra, e pelo estudo representar as proporções de dias com o valor >60 Ω, utilizou-se o teste estatístico para amostras emparelhadas Wilcoxon, quando os pressupostos para o teste ANOVA não se aplicam, assim como para a variável SPV(n/dia). Com ambas as tabelas podem-se explorar as variáveis individualmente, sempre tendo em conta os períodos em que estas apresentam uma comparação estatisticamente significativa.

4.2.1 Atividade física (minutos/dia)

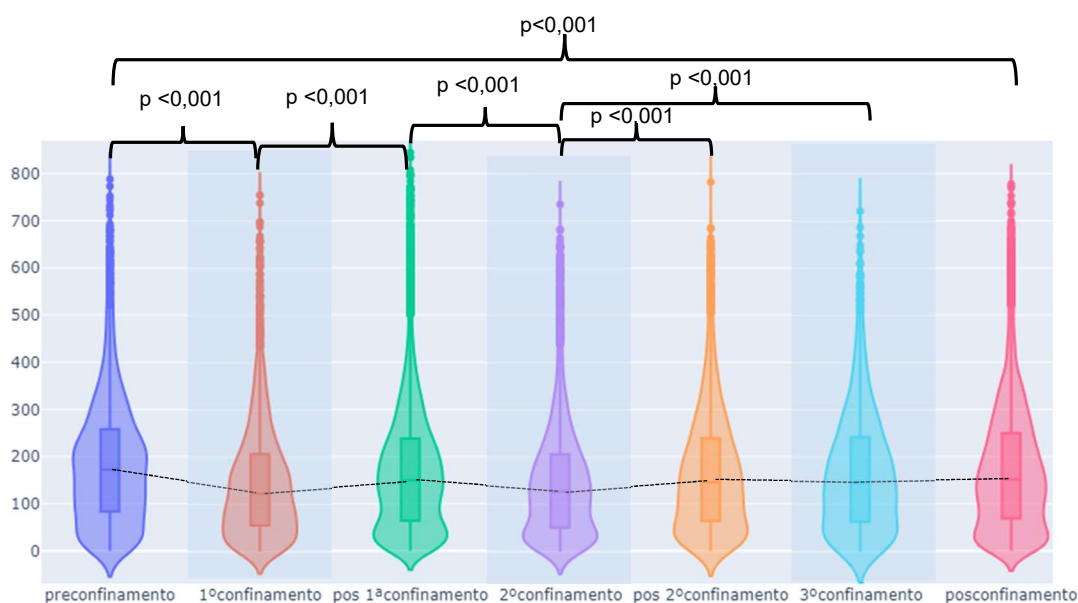


Gráfico 1- Variação da atividade física dos indivíduos com os valores estatisticamente significativos ao longo dos vários períodos de confinamento

Como é perceptível no Gráfico 1, a variação das médias da atividade física diminuiu abruptamente durante o primeiro confinamento, com uma recuperação no período após o primeiro confinamento, seguida de uma nova descida aquando imposto o 2º confinamento e uma nova recuperação no período após 2º confinamento que se mantém até ao período total após os confinamentos. Estes resultados pormenorizados traduzem-se estaticamente significativos até ao período após o 2º confinamento, onde de seguida ocorre a normalização dos níveis de atividade física (valor $p < 0,0001$) presente na Tabela 5.

Os resultados com significado estatístico apenas ocorrem entre o pré-confinamento e pós-confinamento (valor $p < 0,0001$), pois os níveis não retornam totalmente aos valores análogos a esse período, e ainda entre o 2º e o 3º confinamento em que ocorre o aumento dos valores de atividade física comparativamente ao segundo confinamento (valor $p < 0,0001$).

Estes resultados estão parcialmente de acordo com os relatados por Brasca *et al.*, demonstrando a dificuldade na recuperação da atividade física em doentes com baixo nível basal de atividade física. No entanto, os autores utilizaram um período de estudo mais curto e não consideraram a redução da atividade física durante o confinamento como um possível preditor de falha na recuperação do nível de atividade física(8).

Como esperado, no presente estudo, a atividade física média diária diminuiu durante o período de confinamento em linha com artigos anteriores e com maior tempo de estudo em comparação com os anteriores(8).

As Tabelas 4 e 5 permitem conferir uma consistência de resultados, na medida que no estudo de testes de hipóteses (só entre os três períodos de confinamento, não tendo em conta

os períodos entre os mesmos), não se verificavam diferenças significativas devido à amostra apresentar uma pseudonormalização dos valores entre os confinamentos. Para de seguida reverter, ao decair os valores de atividade quando é imposto um novo confinamento, apesar de no terceiro confinamento o mesmo já não se verificar possivelmente devido às medidas de restrição mais ligeiras do mesmo, ou mesmo à própria adaptação à amostra por parte de novas medidas, representadas graficamente inferiormente(1,8,11).

Segundo a recente publicação de Galand *et al.*, demonstrou-se que tanto o nível médio de atividade por dia como a VFC decaíram repentinamente após a imposição do confinamento(94).

O decréscimo significativo ao longo dos dias do nível de atividade medido pelos DCIs, conduz provavelmente a uma hospitalização por IC, ao contrário quando estes níveis aumentam correlacionam-se com uma melhoria no estado de IC do doente(69).

Esta segmentação realizada através do NYHA demonstra-se a mais pertinente devido à influência que este mesmo critério tem na mobilidade da amostra envolvida (3,31,95,96).

Um estudo demonstrou que doentes com classes mais altas da NYHA obtiveram significativamente mais alertas(72).

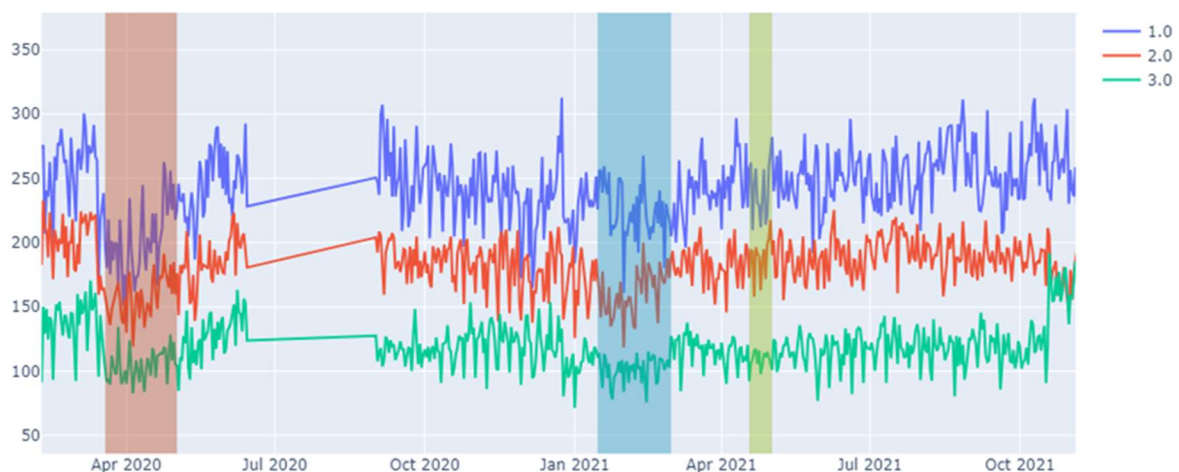


Gráfico 2-- Segmentação da média de atividade física por gravidade da IC (pelo NYHA) com os períodos de confinamento, respetivamente (vermelho, azul e verde).

Pela análise do Gráfico 2, poderemos verificar que o NYHA de Grau I, menos gravidade da IC é o nível que mantém maior Grau de atividade física em comparação ao Grau III. Quando imposto o primeiro confinamento verificou-se uma queda abrupta em todos os níveis. Em relação ao período posterior aos confinamentos, registou-se uma recuperação da atividade física no Grau I da classificação NYHA enquanto no Grau III não acompanha esse nível de recuperação, ocorrendo de forma mais lenta.

Durante o primeiro período de análise do estudo, prévio à imposição das medidas de restrição pelo COVID-19, a atividade física nos indivíduos do sexo masculino encontrava-se superior ao do sexo feminino, em concordância com o estudo de Al Fagih *et al.*(84).

Quando imposto o primeiro confinamento verificou-se uma queda abrupta com iguais repercussões do nível de atividade física em ambos os sexos(28,84).

Em relação ao período posterior aos confinamentos, registou-se uma recuperação mais acentuada no sexo masculino em comparação com o sexo feminino que não acompanha esse nível de recuperação, ocorrendo de forma mais gradual.

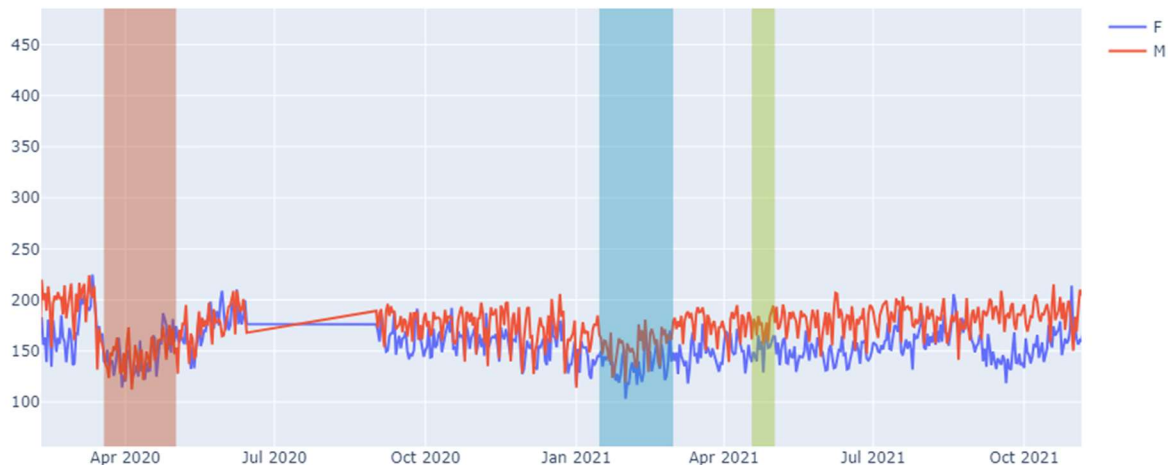


Gráfico 3- Segmentação da média de atividade física por sexo (masculino (vermelho) e feminino (azul)) com os períodos de confinamento, respetivamente (vermelho, azul e verde).

Pela análise da Gráfico 3 poderemos verificar que o sexo masculino é aquele que apresenta uma redução mais acentuada da atividade física em comparação com o sexo feminino quando imposto o primeiro confinamento, em concordância com o encontrado no estudo de Malanchini *et al.*(1).

A redução da atividade física verifica-se de forma mais acentuada no sexo masculino por este apresentar níveis de atividade basais mais elevados, em comparação ao sexo feminino que se apresentam mais inativas fisicamente do que os homens, idêntico ao apresentado nas restantes coortes de doentes IC no contexto pandémico (1,6,7,28,68,97,98).

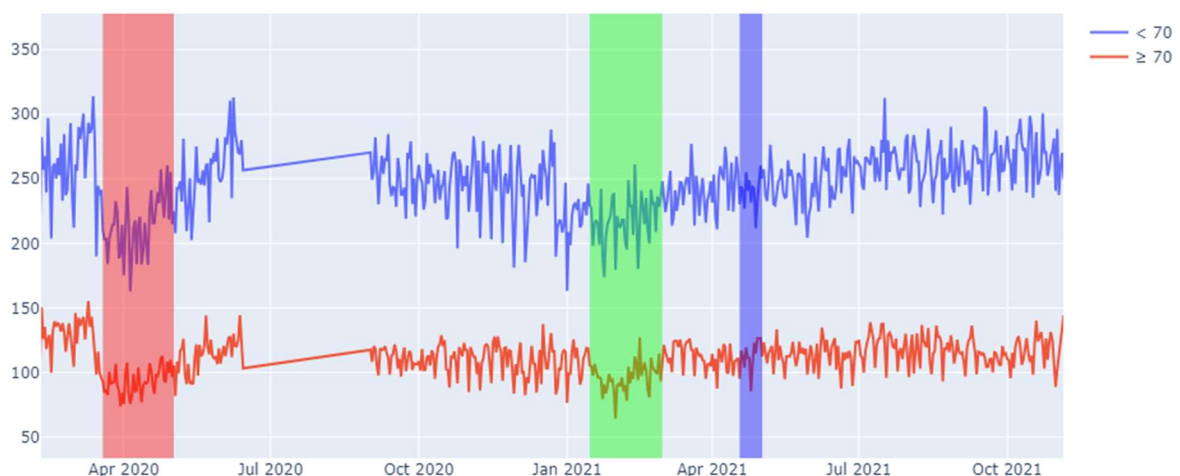


Gráfico 4- Segmentação da média de atividade física por idade (>=70 anos (vermelho), <70 anos (azul)), com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.

Pela análise do Gráfico 4, ao contrário do espectável tantos os doentes mais jovens como os mais idosos (≥ 70 anos) retomaram rapidamente o seu antigo nível de atividade física em tempos de restrições atenuadas, demonstrando capacidade diminuída de retornar aos níveis pré-pandêmicos pelos doentes com idade superiores a 70 anos, permanecendo bastante menos ativos mesmo em períodos após os confinamentos, comparativamente aos indivíduos com idades < 70 anos(1). A redução da atividade física afetou tanto doentes com idade inferior a 70 anos quanto aqueles com idade ≥ 70 anos.

Com estudos resultados contraditórios por parte de estudos realizados num curto período de estudo contemplando apenas o 1º confinamento, em que relatou reduções da atividade física mais proeminente em doentes com idade $< a 70$ anos em comparação com doentes mais velhos(28).

4.2.2 Frequência Cardíaca

4.2.2.1 Frequência cardíaca diurna e noturna

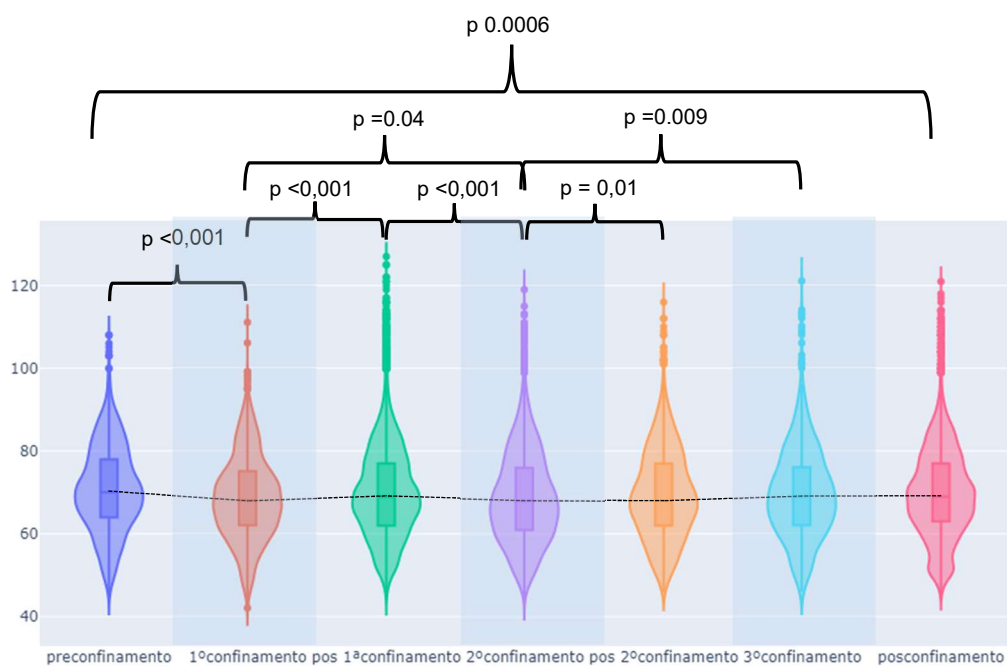


Gráfico 5- Variação da frequência cardíaca diurna dos indivíduos, com os valores estatisticamente significativos ao longo dos vários períodos de confinamento

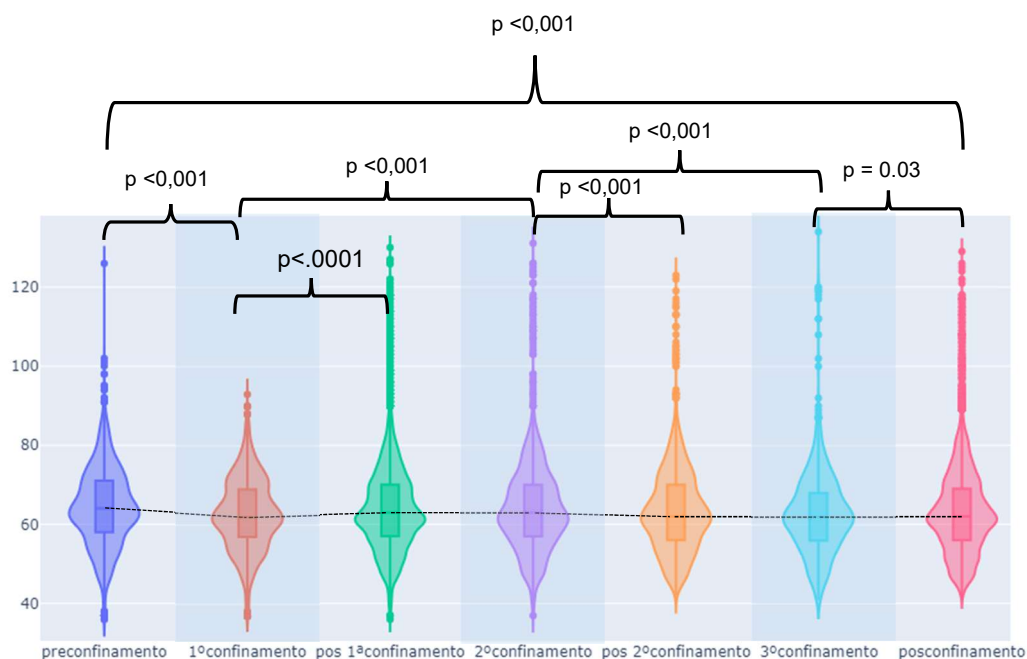


Gráfico 6- Variação da frequência cardíaca noturna dos indivíduos, com os valores estatisticamente significativos ao longo dos vários períodos de confinamento

No que diz respeito às frequências cardíacas, tanto a média da frequência cardíaca diurna e noturna suportaram uma diminuição progressiva ao longo da fase pandémica.

Na FC diurna representada no Gráfico 5, os resultados estatisticamente significativos entre o pré e pós confinamento, (valor $p < 0.0006$), e mais pormenorizado esta diminuição da frequência revelou-se estatisticamente significativa entre o pré-confinamento e o primeiro confinamento e ainda entre o período pós confinamento e a instalação do segundo confinamento (valor $p < 0.0001$), presente na Tabela 5.

Com resultados estatisticamente significativos na FC noturna entre o pré-confinamento e o pós-confinamento, e ainda entre o 1º, 2º e o 3º confinamento, como demonstrado na Gráfico 6. Mediante a análise mais pormenorizada tendo em conta os períodos entre confinamentos, esta apenas se revelou estatisticamente significativa nos períodos entre o pré confinamento, o 1ºconfinamento e os adjacentes, não após este, até surgir o 2ºconfinamento. Voltando a ter resultados significativos em relação entre o 2ºconfinamento e o seu período de recuperação, como o 3º confinamento e o período posterior ao mesmo, como apresenta a Tabela 5.

Apesar da diminuição de ambas as frequências cardíacas em fase pandémica contradizerem o esperado, visto que segundo Sandercock *et al.*, e Sidharth *et al.*, a baixa tolerância ao exercício e o aumento da atividade adrenérgica podem constituir possíveis explicações para a associação entre a FC elevada e o aumento da mortalidade por causas não cardíacas em doentes IC (94,95). Vários outros estudos associaram a redução significativa da frequência cardíaca, tanto diurna como noturna, sugerindo potencialmente um

sistema nervoso simpático menos “próarritmogênico” induzida pela inatividade da imposição do primeiro confinamento a nível mundial (1,4,11,92,96). Embora os mecanismos precisos continuem a ser elucidados, a diminuição da diferença entre a FC diurna e noturna descritas na Tabela 5, no 1º e 2º confinamento corroboram e revelam um pior prognóstico no quadro da IC (93,94,95).

Em relação à análise do estudo da FC diurna e noturna, estas têm definidas uma FC de base programadas que pode variar de valor dentro da amostra, tanto na FC diurna como na noturna, e o esforço físico induzido conduz a um aumento da FC em doentes com competência cronotrópica mantida, e em doentes incompetentes cronotrópicos com modos de estimulação de frequência adaptativa ativa(28).

Assumindo ainda, que a presente amostra, segundo as recomendações atuais da otimização terapêutica encontram-se com terapêutica beta-bloqueante, que consequentemente influenciam o controlo da frequência cardíaca noturna e diurna(31).

Pela análise da Gráfico 5, Gráfico 6, e do Apêndice C, podemos diferir uma diminuição induzida pela inatividade dos períodos de confinamento, tanto da FC diurna quanto da FC noturna em toda a amostra.

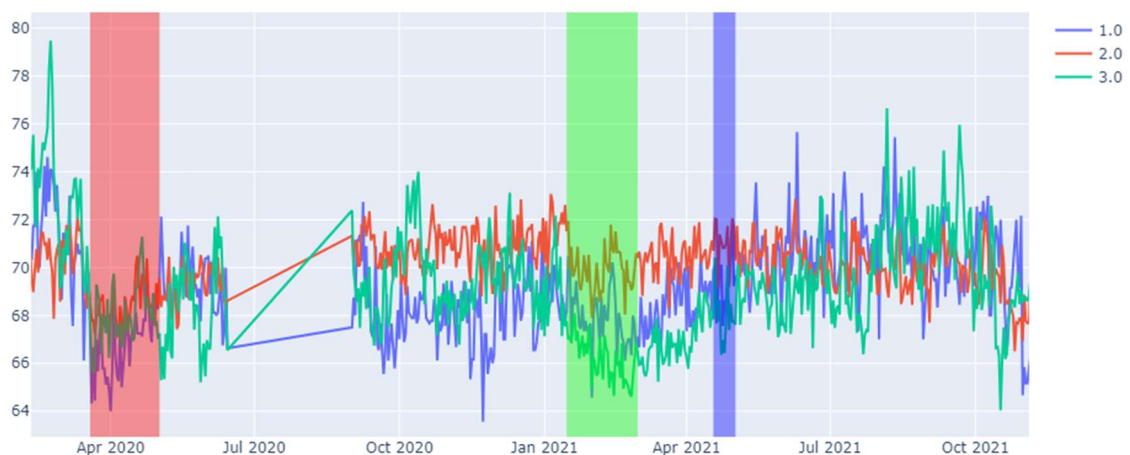


Gráfico 7- Segmentação por grau NYHA da variável FC diurna, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul

Já pelo Gráfico 7 podemos verificar que o maior impacto foi nos indivíduos que apresentam um menor grau NYHA, com indivíduos mais jovens que apresentam maior mobilidade e maiores variações da FC em comparação com os restantes graus. Visto que a FC diurna reflete o tempo ativo, o grau NYHA I é aquele que inverte o padrão para FC diurnas mais baixas podendo refletir a ausência de exercício (FC diurnas mais elevadas), e a FC diurna menor por se encontrar mais tempo em repouso, e só gradualmente após todos os períodos de confinamento volta ao padrão inicial.

Quando comparadas o NHYA II com o III, apesar de o NHYA II apresentar um máximo mais elevado, apresenta também um mínimo de FC menor em comparação com o NHYA III,

o que poderá justificar um maior controlo através da terapêutica beta-bloqueante em estadios mais avançados e ainda pela diferença amostral entre o NHYA II e o III (53% vs 36%).

Pela análise do Gráfico 8 , poderemos verificar que o sexo feminino apresenta uma maior frequência cardíaca diurna, em comparação ao sexo masculino(99).

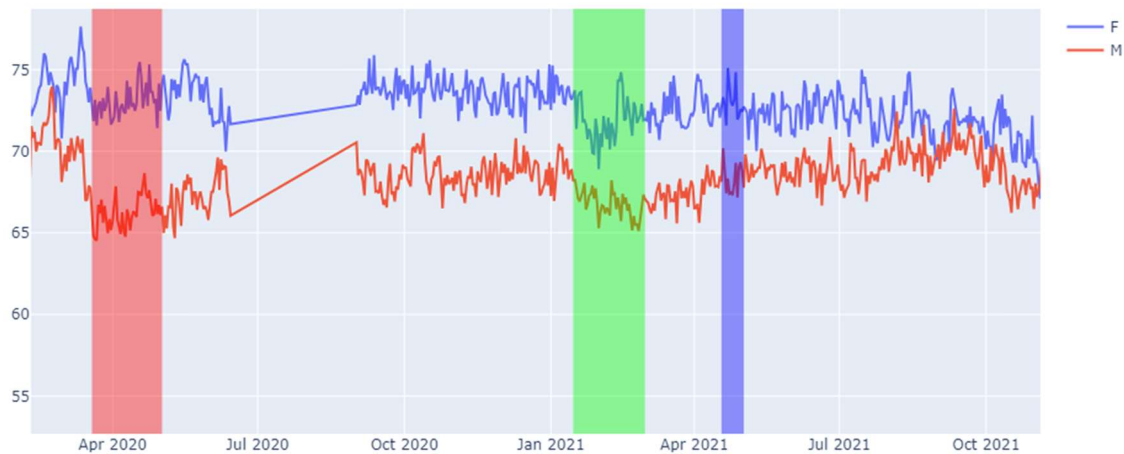


Gráfico 8-Segmentação por sexo (masculino (vermelho) e feminino (azul)) da variável FC diurna, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul



Gráfico 9- Segmentação da média de FC diurna por idade (≥ 70 anos (vermelho), < 70 anos (azul)), com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.

O Gráfico 9, demonstra uma maior FC diurna por parte dos indivíduos com idade < 70 anos, portanto o que poderá ser explicado pela maior atividade diurna que estes exercem, no entanto, poderemos verificar graficamente uma queda abrupta desta mesma variável na amostra com idades ≥ 70 anos tanto no primeiro confinamento como no segundo confinamento, podendo explicar uma drástica modificação dos seus hábitos/ rotinas diárias na mobilidade, mas de louvar o aumento gradual que os mesmos obtiveram desde do 2º

confinamento até ao período do fim do estudo com o pós- confinamento, contrário a uma gradual queda nas idades inferiores a 70 anos.

No que diz respeito à FC noturna, uma fraca atividade conduz ao aumento da frequência cardíaca noturna. A elevada FC noturna em repouso está interligada a um marcador de desequilíbrio do sistema nervoso autónomo e longitudinalmente associada ao aumento do risco de IC. Em adultos jovens saudáveis, o treino aeróbico reduz a frequência cardíaca em repouso, principalmente por meio do aumento do débito cardíaco vagal, atenuando essa associação (100).

Num estudo realizado por Rosero *et al.*, os doentes com menor atividade apresentavam frequências cardíacas de repouso significativamente mais altas(101).

A FC de repouso é influenciada pelas propriedades intrínsecas do nódulo sinusal e do tónus do sistema nervoso. Os indivíduos com maior FC de repouso apresentam pior classe funcional da NYHA(97). Cada aumento de 5 batimentos por minuto (bpm) na FC de repouso foi associado a um risco 5% de maior eventos clínicos adversos (97).

A FC de repouso é considerada um fator de risco modificável, pois tratamentos farmacológicos que diminuem a FC também reduzem eventos cardiovasculares em doentes com IC(97).

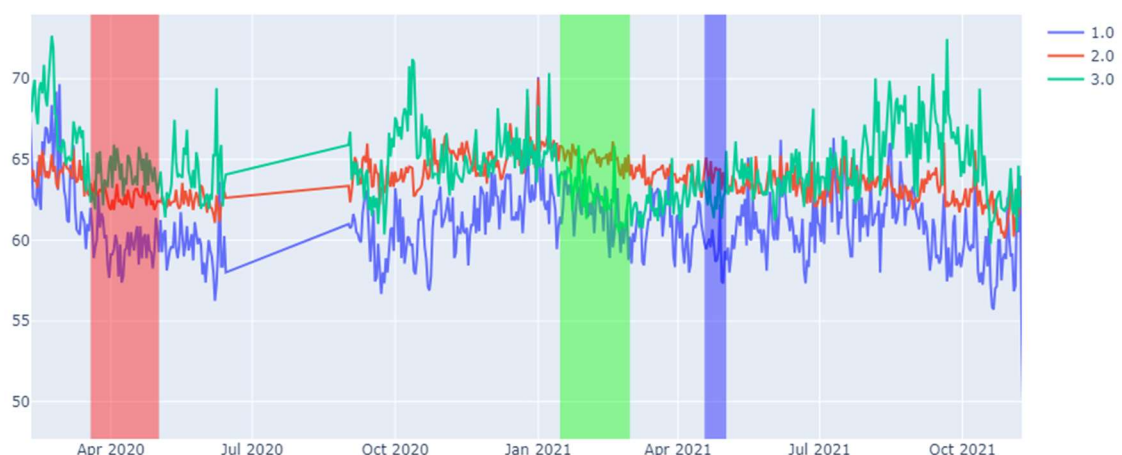


Gráfico 10- Segmentação por graus NYHA da variável FC noturna, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.

De igual forma à análise anterior da FC diurna, o Gráfico 10 assemelha-se com a anterior, pelo menor intervalo de frequências cardíacas noturnas no NYHA I, com um menor máximo e maior mínimo em comparação com o grau NYHA II. Quando comparados, o NYHA II com o III, apesar de o NYHA II apresentar um máximo mais elevado, apresenta também um mínimo de FC menor em comparação com o NYHA III.

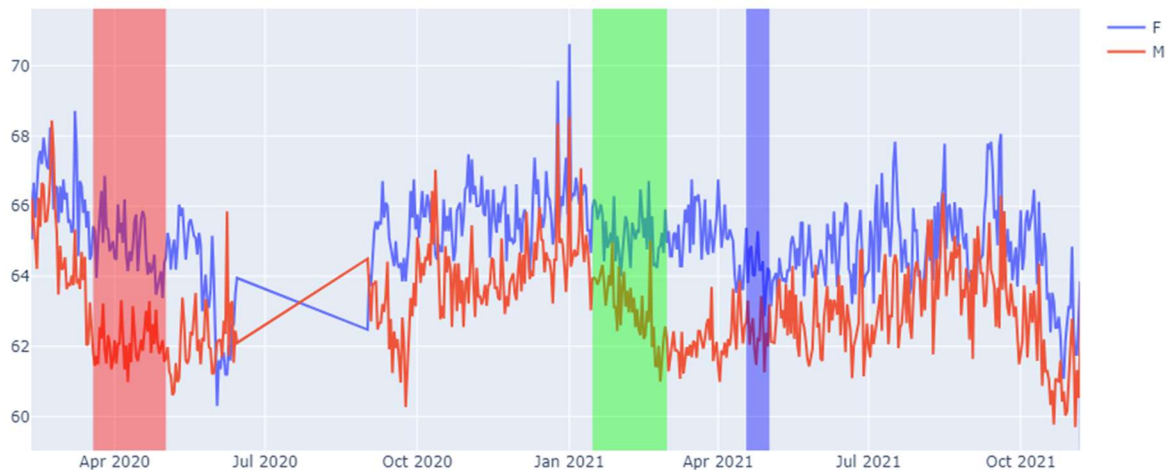


Gráfico 11-Segmentação por sexo (masculino (vermelho) e feminino (azul)) da variável FC noturna, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.

Pela análise do Gráfico 11, poderemos verificar que o sexo feminino apresenta uma FC noturna, ou de repouso superior ao do sexo masculino(97).

Deste modo, ocorreu uma diminuição induzida pela inatividade física tanto na FC diurna como na FC noturna em toda a amostra nos primeiros dois confinamentos, como referido pela bibliografia supracitada(1). Pelo contrário aos resultados obtidos pelo estudo de Malanchini *et al.*, a inatividade física durante o período de confinamento afetou a FC noturna dos indivíduos com idade \geq a 70 anos, como demonstrado pelo Gráfico 12(1). Ainda assim, os indivíduos com idade $<$ 70 anos e com níveis de condicionamento físico mais elevados exibem uma menor resposta da FC aos períodos de confinamento, podendo ser justificado pela menor resposta do stress psicológico relatado por Huang *et al.*(1).

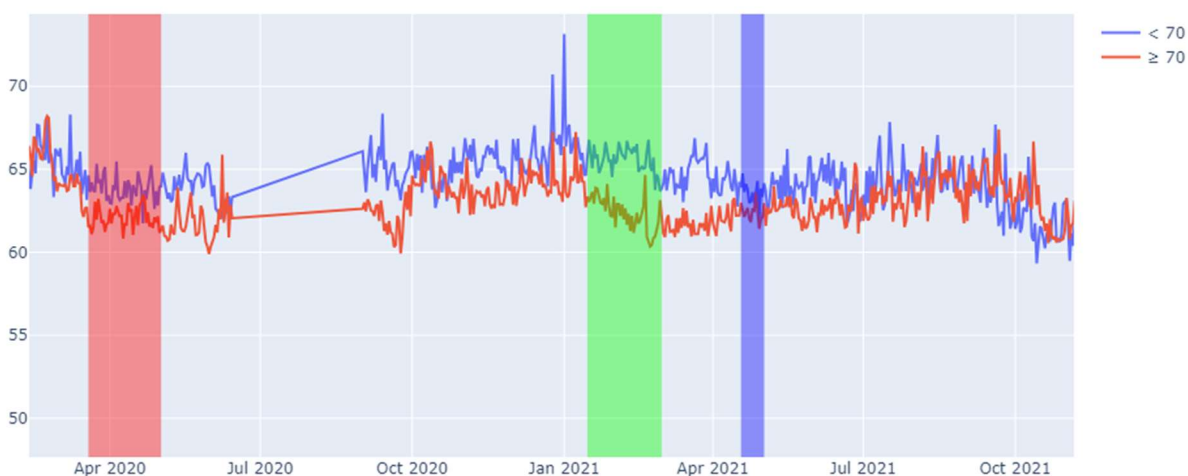


Gráfico 12- Segmentação da média de FC noturna por idade (\geq 70 anos (vermelho), $<$ 70 anos (azul)) com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.

4.2.3 Variabilidade da frequência Cardíaca

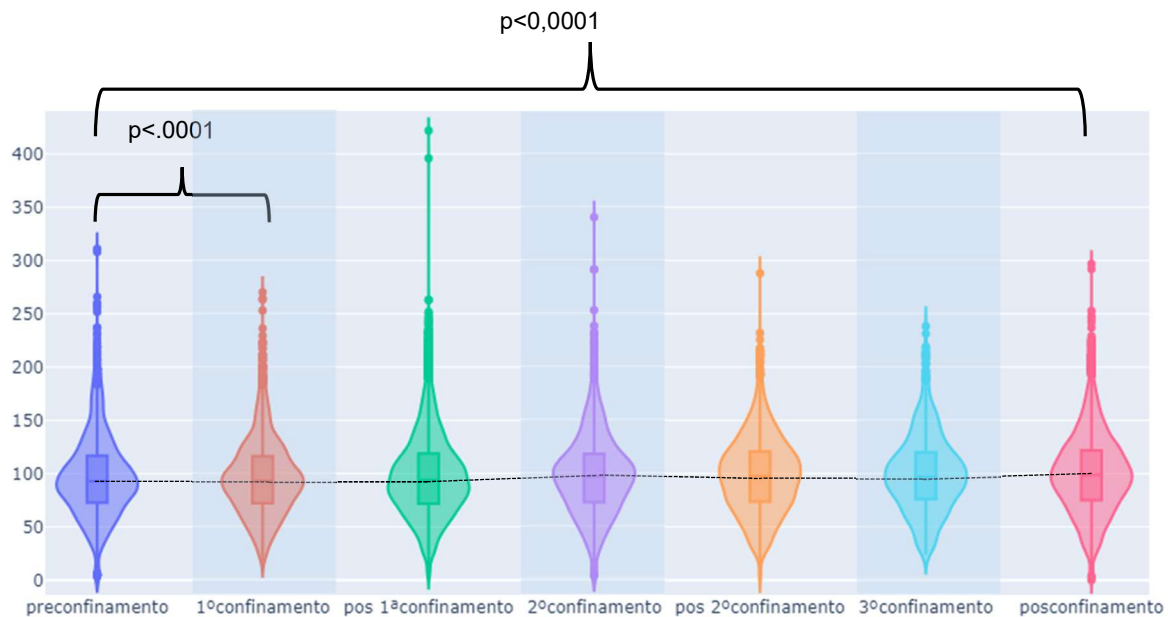


Gráfico 13- Variação da variabilidade da frequência cardíaca dos indivíduos, ao longo dos vários períodos de confinamento

Com resultados similares, a VFC apresenta uma descida com o primeiro confinamento representado no Gráfico 13. Segundo Cowie *et al.*, um aumento no tônus simpático, a atividade vagal cardíaca reduzida, a disfunção neuroendócrina e o aumento de citocinas contribuem para a diminuição da VFC devido a uma disfunção do sistema nervoso autônomo e a mesma tem sido associada à gravidade da IC e a resultados adversos em estudos com doentes com prevalência de IC(67,102,103).

Com um aumento gradual logo posterior ao período adjacente ao 1º confinamento até ao período pós confinamento, acompanhado de resultados significativamente estatístico entre o pré e o após confinamento ($p < 0,0001$), visível na Tabela 4 e com os mesmos entre o pré-confinamento e o primeiro confinamento ($p < 0001$) na Tabela 5.

Com resultados semelhantes a Diemberger *et al.*, onde encontraram uma redução durante o confinamento seguido de um aumento no período pós-confinamento em comparação entre o período pré-confinamento e o 1ºconfinamento, alcançou significância estatística(11).

Com igual corroboração na tendência da VFC a alterar-se de acordo com as modificações da atividade física e da VFC(11).

Considerando a tendência global da atividade física e da VFC, este fenómeno parece estar associado a um impacto negativo direto da pandemia e das limitações associadas às medidas de confinamento(11).



Gráfico 14-Segmentação por graus NYHA da variável variabilidade da FC, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.

Pela leitura do Gráfico 14 poderemos analisar que os doentes que apresentam um maior nível de atividade física/ menor grau NYHA (Grau I) são aqueles que tem maior VFC, o que corrobora com o encontrado na bibliografia(103).

Um diminuto nível de variação na frequência cardíaca (<50 ms) foi correlacionado com a previsão de disfunção ventricular, que se observa na mancha mais densa daqueles que estão perto dos zero minutos de atividade física. Uma menor VFC poderá ser uma variável substituta para níveis mais baixos de atividade associados ao agravamento da IC(103).

Assim, em comparação com o apresentado Gráfico 14, com a segmentação dos graus NYHA, verificamos que o NYHA I apresenta baixos valores de VFC, apesar de iniciar-se com valores > a 50 ms, em comparação com os restantes. No entanto o NYHA II apresenta valores mais elevado de VFC em comparação com o NYHA I e III.

A VFC pareceu aumentar em doentes com IC em estadios mais avançados (NYHA III e IV), contrariamente nos estadio I e II em que ocorre a diminuição da mesma, indicando uma maior capacidade de adaptação do sistema nervoso autónomo (97).

Num estudo de Bertagnin *et al.*, relatou uma ligeira diminuição na VFC e da frequência cardíaca em repouso no total da amostra, sem a subdivisão em grupos, no entanto apresenta uma amostra representativa do presente estudo com o predomino do sexo masculino e uma média de idade de 68.9 anos, (<70 anos).

A incompetência cronotrópica é definida como a incapacidade do coração de aumentar sua FC proporcionalmente ao exercício e à necessidade metabólica. A influência da incompetência cronotrópica é comum em doentes com IC e mesma está associada à redução da capacidade de exercício. Além disso, a sua prevalência é mais elevada em doentes sob terapêutica beta-bloqueante, condicionando a avaliação da VFC (104,105).

Outras condições, como os doentes em fibrilhação auricular, assim como na presença de ritmo em *pacings* auricular que o presente estudo, dado ser retrospectivo, não avaliou, influenciam diretamente este parâmetro.

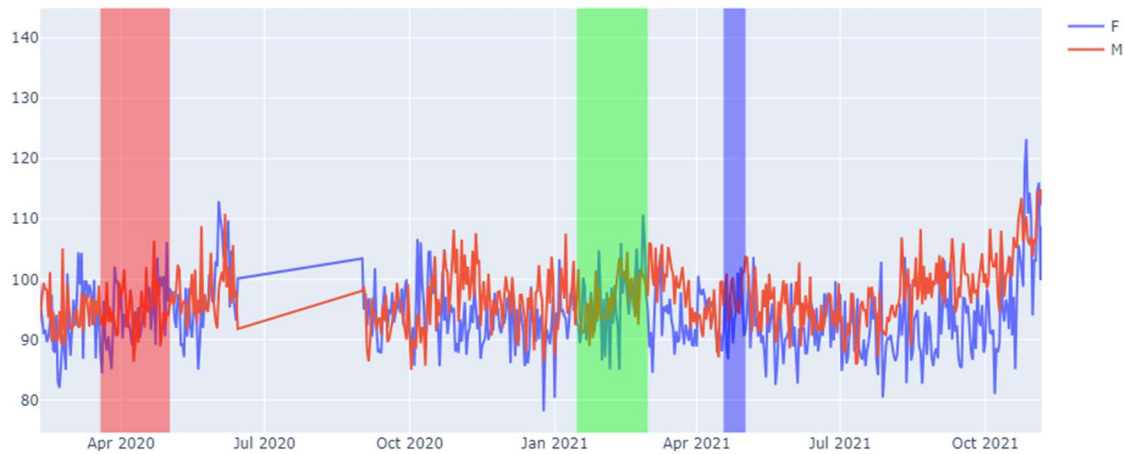


Gráfico 15-Segmentação por sexo (masculino (vermelho) e feminino (azul)) da variável variabilidade da FC, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.

Pela análise do Gráfico 15 , poderemos verificar que o sexo masculino é aquele que apresenta uma maior VFC, em comparação ao sexo feminino. No entanto verificamos que nos períodos de confinamento essa mesma diferença torna-se inferior, e ocorre uma sobreposição das curvas nestes mesmos períodos(48).

Deste modo, a diminuição significativa da VFC em doentes com incompetência cronotrópica (menor atividade) pode apresentar uma possível justificação para a diferença de valores expectáveis no NYHA I em comparação com os seguintes.



Gráfico 16- Segmentação da média de variabilidade da FC por idade (≥ 70 anos (vermelho), < 70 anos (azul)) com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.

Como esperado, os doentes mais jovens demonstraram variações mais altas da frequência cardíaca em comparação com os restantes, segmentado no Gráfico 16.

Com um aumento significativo da VFC em doentes com idade superior a 70 anos de idade durante os confinamentos por COVID-19, contrariamente ao encontrado na amostra dos indivíduos com idades < 70 anos.

Estes resultados nos idosos (≥ 70 anos) são possivelmente explicados num estudo de Malanchini *et al.*, e Huang *et al.*, em que os níveis habituais mais baixos de atividade física e o efeito do stress psicológico resultante do isolamento social e do medo de ser infetado(1).

Os efeitos relacionados ao stresse na FC podem ser atenuados em doentes jovens que demonstraram ter um estilo de vida fisicamente mais ativo(1).

Em discordância com estudos prévios, como o de Perego *et al.*, realizado entre doentes hospitalizados e não hospitalizados, os doentes hospitalizados apresentaram concomitantemente, um número significativamente maior de dias com reduzida atividade física, reduzida VFC e uma elevação da FC noturna (12,29,39). Ainda assim estes estudos não foram realizado em fase pandémica e referem ainda que é as mudanças abruptas na atividade, nas FCs noturnas ou na VFC, que devem ser incorporadas como um indicador de sinal clínico de descompensação da IC, apesar dos limites absolutos(12,29).

Contra o espectável, e em concordância referentes a estudos ao mesmo período pandémico verificou-se uma diminuição da FC noturna, e a diferença significativa entre as FCs, consequentemente na variabilidade da mesma(1).

4.2.4 Impedância intratorácica - Índice de fluido intratorácico

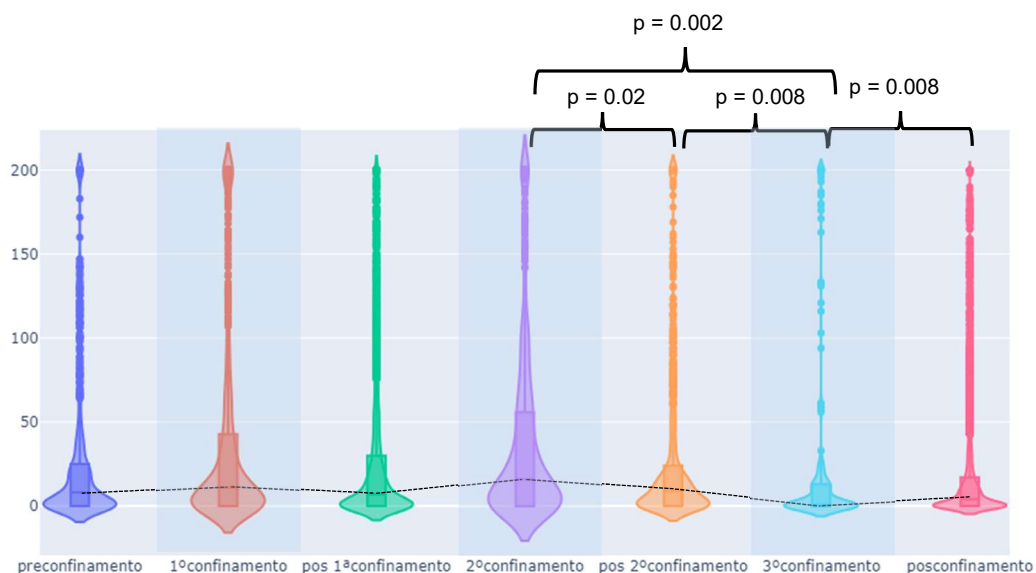


Gráfico 17- Variação do índice de fluido intratorácico dos indivíduos, ao longo dos vários períodos de confinamento

A impedância intratorácica acumulativa só se encontra disponível para os TRCs, não sendo possível a medição desta variável nos portadores de CDI (condicionado pela geração

dos modelos). Neste caso único, o estudo estatístico desta variável encontra-se apenas para uma amostra de 30 indivíduos.

Ao nível da impedância intratorácica acumulativa, não foi considerado valores inferiores a 60Ω , por este ser o limiar considerado significativo.

Os valores médios foram calculados e comparados entre os períodos com o teste de pares combinados de Wilcoxon, não podendo garantir os pressupostos para a realização do teste estatístico ANOVA:

Ao utilizar o teste estatístico para amostras emparelhadas, Wilcoxon, visto que este tem em conta a proporção de dias em que existe valores >60 , entre períodos adjacentes encontram-se resultados estatisticamente significativos ($N=30$)

Pelos valores descritos na Tabela 4 e Tabela 5, a IT acumulativa comportou-se de forma mais gradual, sendo que os resultados das comparações por período só ocorrem quando imposto o 2º confinamento. Na Tabela 4, com os resultados mais gerais, correspondente apenas aos períodos de confinamento, verifica-se resultados estatisticamente significativo entre o 2º confinamento e o 3º confinamento. Adicionalmente, na comparação entre períodos adjacentes, como presente na Tabela 5, uma análise mais detalhada, os resultados significativos ocorrem não só entre períodos de confinamento mas também nos períodos após os mesmos e até ao período pós-confinamento (11,106).

Posto isto, com uma clara afirmação na variável representativa e precisa no estudo da acumulação de fluidos intratorácicos, através da IT acumulativa ou do índice de fluido OptiVol™, referente à acumulação das diferenças consecutivas do dia-a-dia entre a IT diária e de referência(1,4)

Contrariamente às restantes variáveis, com um comportamento mais tardio em relação aos valores significativos da atividade física, sugerem que esta variável poderá sofrer alterações mais tardiamente em comparação com as variáveis já analisadas, visto que os resultados estatísticos surgem quando ocorre gradualmente a recuperação para os valores basais da atividade física.



Gráfico 18- Segmentação por graus NYHA da variável impedância acumulativa, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.

Em relação à IT acumulativa, pela análise do Gráfico 18 após a segmentação pela classificação de gravidade NYHA, verificamos que o menor grau, I, não apresenta valores de IT, pois aqueles que apresentam uma maior atividade são aqueles que apresentam ausência de valores significativos de IT acumulativa, o que corrobora com a bibliografia encontrada(67,93). Encontrando-se apenas no NYHA II e III valores elevados de IT acumulativa ($\geq 60\Omega$)(67).



Gráfico 19- Segmentação por sexo masculino (vermelho) e feminino (azul), da variável IT acumulativa, com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.

Pela análise do Gráfico 19 poderemos verificar que o sexo masculino tem uma maior resposta nos períodos de confinamento ao aumento da IT acumulativa, e que em condições entre estes períodos o sexo feminino apresenta um valor mais elevado de IT acumulativa(107).

Além disso, podemos observar os diversos picos de aumentos do índice de IT acumulativa e segundos os estudos referem também que os indivíduos prestes a descompensar da IC apresentaram taxas significativamente mais altas e com uma percentagem significativamente maior de dias com o índice de fluidos de IT acima do limiar programado (60Ω)(1,29).



Gráfico 20- Segmentação da média da IT acumulativa por idade (≥ 70 anos (vermelho), < 70 anos (azul)) com os períodos de confinamento, respetivamente a vermelho, verde e azul.

Deste modo, observamos o aumento da IT nos períodos de confinamento apenas no sexo masculino, e a sua diminuição no sexo feminino, enquanto na subdivisão por grau de gravidade, em ambos os NYHA II como no III, ocorreu o aumento da mesma.

Pela análise do Gráfico 20 constatamos um aumento significativo da IT em ambos os subgrupos etários, com um aumento superior dos indivíduos com idades < 70 no primeiro confinamento. Invertendo no segundo confinamento em que o aumento da IT acumulativa é mais marcada no grupo ≥ 70 anos e até ao final do período de estudo verifica-se uma diminuição dos valores de impedância acumulativa na amostra < 70 anos e um padrão crescente na amostra ≥ 70 anos(108).

Por último, as variações da IT acumulativa observadas no presente estudo, não se verificaram nos restantes estudos realizados, podendo justificar-se pelo menor tempo de estudo(1,6). Com o presente estudo da variável, podemos averiguar um aumento estatisticamente significativo a partir do 2ºconfinamento e nos períodos contíguos. Quando a amostra total dos 30 indivíduos, com as médias dos valores abaixo do valor com significado clínico ($5\Omega - 150\Omega$) verifica-se o aumento desta variável com os confinamentos, tanto na estratificação por subgrupos etários, como no sexo masculino (contrariamente ao sexo feminino), como na classificação NYHA II e III/IV.

Estes resultados das variações dos vários parâmetros de MR foram avaliados apenas durante períodos de observação limitados, decorrente principalmente da primeira vaga de confinamento, sendo neste caso a difícil comparação com os restantes estudos executados de forma a tirar conclusões sobre os efeitos a longo prazo dos confinamentos recorrente da COVID-19 mundialmente.

No entanto é necessário ter em conta a ausência de evidências de infecção por COVID-19 entre os doentes analisados.

4.2.5 Frequência de sístoles prematuras ventriculares (n/dia)

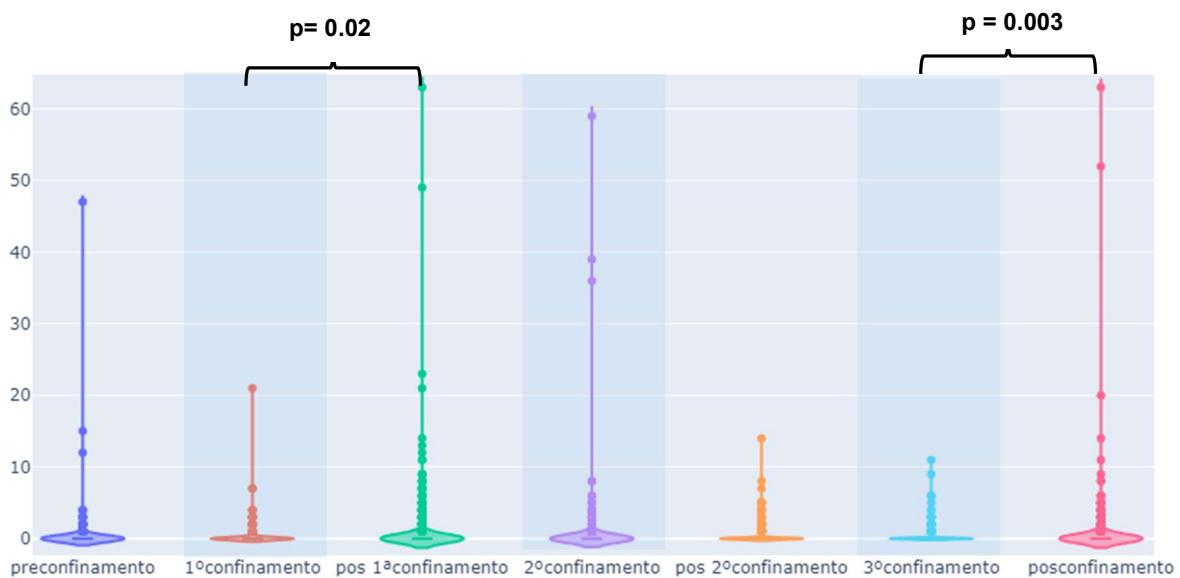


Gráfico 21- Variação da contagem das sístoles prematuras ventriculares/dia dos indivíduos, ao longo dos vários períodos de confinamento

Pela Tabela 4, e por fim pela confirmação na Tabela 5, esta variável apresentou diferenças estatisticamente significativas entre o 1ºconfinamento e o pós-1ºconfinamento e mais tardiamente no 3ºconfinamento com o período após confinamento. Em relação à variável correspondendo ao número de SPV por dia verificou-se pelo Gráfico 21 algumas diferenças visuais, mas não correlacionadas pelos períodos de confinamento (apenas no 2º confinamento), comportando-se de igual forma com a variável IT acumulativa, o aumento dos valores parecem surgir após o primeiro confinamento e mantendo-se elevados no 2º confinamento, normalizando nos períodos posteriores para ocorrer novamente um aumento tardio no aumento da contagem das SPV/ dia no período pós confinamento.

Os resultados apresentados estão de acordo não apenas com os achados do presente estudo supracitados, mas também com as hipóteses original dos restantes autores citados(11).

4.2.6 Carga arritmica auricular

Em relação a variável do tempo médio em AT/AF, o seu valor residual não aparenta representar um significado estatístico. Adicionalmente, o facto de a variável apresentar os valores em milissegundos e não ser identificado neste estudo a presença de fibrilhação auricular prévia ao confinamento, procedeu-se à exclusão desta variável na continuidade do estudo estatístico.

Segundo um estudo de Simovic *et al.*, ao investigar os dados de transmissões obtidos por MR durante o COVID-19 permitiram corroborar com o aumento significativo da IT, diminuição da atividade física, e refutar o incremento de 33% nos episódios de fibrilhação auricular em doentes com DCIs(16).

Os Gráfico 22, Gráfico 23 e Gráfico 24, demonstram o “peso” que cada um dos confinamentos obteve em cada uma das variáveis em estudo, as cores azuis, representam o pré-confinamento e a imposição do confinamento, já as vermelhas representam a fase durante a imposição do confinamento e o período posterior, respetivamente por confinamento cada gráfico.

As cores fortes representam os valores estatisticamente significativos em cada uma das variáveis, o eixo dos X, representam a variação dessa variável, portanto quando se encontram na parte positiva é porque a variável sofreu aumento e no quartil inferior verificou-se a descida da mesma.

O que podemos concluir da análise representativa e progressiva destes três gráficos é que à medida que ocorre um novo confinamento as cores tornam-se mais baças o que significa apesar da sua variação, está não é estatisticamente significativa, e a mesma não é tão evidente (as barras são menores).

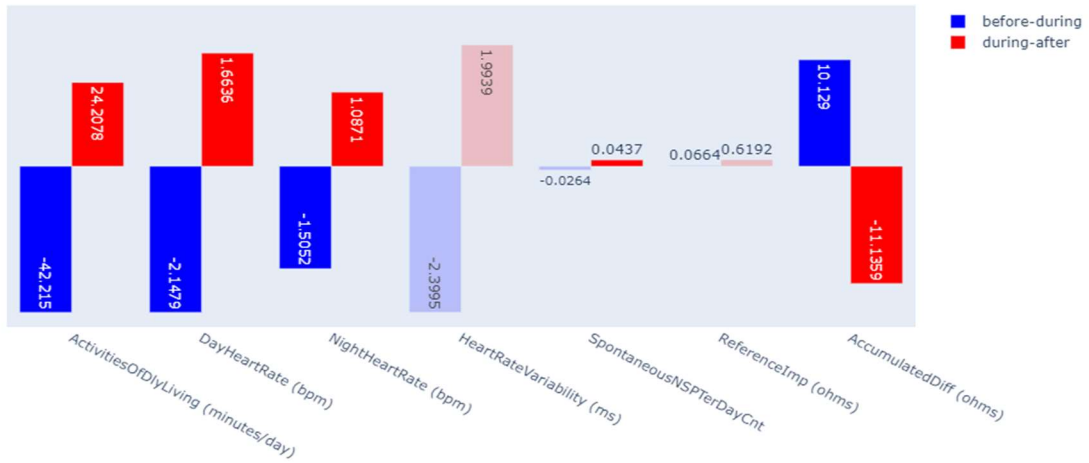


Gráfico 22- Valores p significativos e as suas variações por parâmetros no 1º confinamento

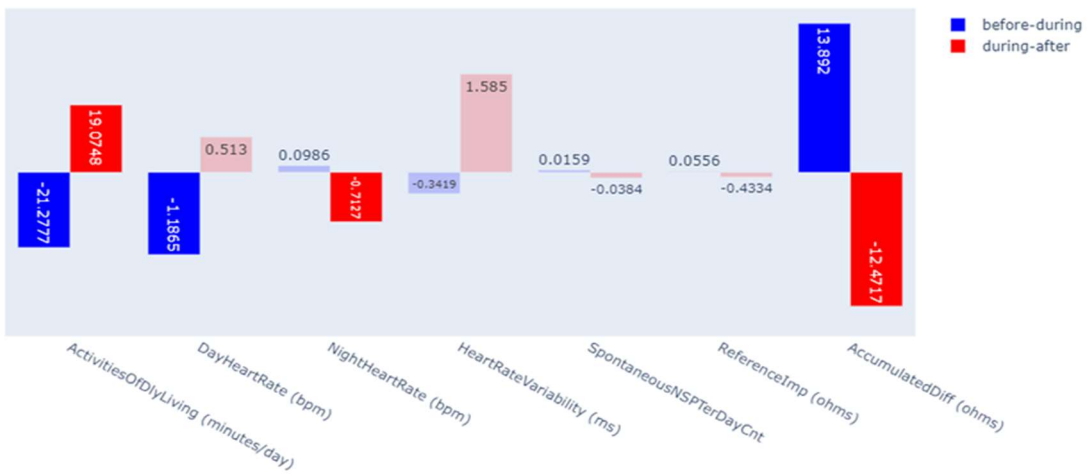


Gráfico 23- Valores p significativos e as suas variações por parâmetros no 2º confinamento

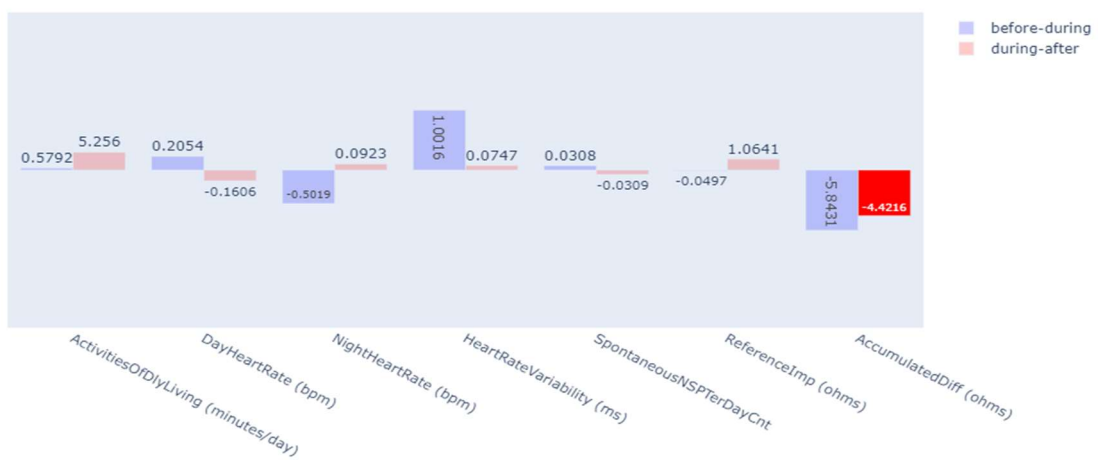


Gráfico 24- Valores p significativos e as suas variações por parâmetros no 3º confinamento

Discussão do comportamento das variáveis

- A análise descritiva do comportamento e da variação dos parâmetros fisiológicos obtidos por MR permitiram criar gráficos e compreender a variação que estas variáveis suportaram, no caso das restrições de mobilidade impostas pelo COVID-19 refletindo-se no nível da atividade física.
- Nos períodos de confinamento, verificou-se a diminuição tanto a frequência cardíaca noturna, diurna e a VFC têm o mesmo comportamento, concluindo que foram estes parâmetros que obtiveram maior correlação com a diminuição da atividade física. Estas barras são mais elevadas no período pré-confinamento com a imposição do confinamento(vermelhas), em comparação com as barras durante o confinamento e após este (azuis).
- Em relação à variável da IT acumulativa parece ter uma resposta mais tardia às alterações da atividade física, sendo mais marcada as alterações significativas no 2ºconfinamento, e a única que tem alterações significativas durante e após o 3º confinamento, e ainda nas sístoles prematuras ventriculares (n/dia)
- Podemos concluir, que a carga de AT/AF, foram excluídas da análise por de informação da proporção de indivíduos já com história de arritmia auricular.

4.3 Associação entre parâmetros

De modo a responder à minha questão de investigação e ao objetivo 2), ou seja, se a atividade física se observa correlacionada com as variáveis em estudo (FC diurna, FC noturna, VFC, IT acumulativa e contagem de SPV/dia), foram realizados modelos de regressão linear mistos, tendo em conta a hierarquia. Ao adicionar fatores ao modelo, estes fatores podem atenuar, reforçar ou fazer perder a associação observada no modelo da regressão linear mista hierarquizados. Estas observações estão apresentadas nas Tabela 6 e Tabela 7, analisando se as variáveis dependentes permitem ser um factor explicativo no modelo desenvolvido.

Na Tabela 6 é adicionado ao modelo linear bivariado, os vários fatores explicativos de forma isolada para perceber se associam aos vários parâmetros em análise. Tal verifica-se para o sexo, a idade por décadas, a classificação de gravidade da IC (NYHA) de forma continua e de seguida de forma ordinal. Pode-se observar a associação entre os vários fatores e parâmetros, sendo várias destas associações com elevada significância estatística e com valores de R^2 assinalável.

Os valores p observados para as associações entre o sexo, a idade e o NYHA, e os diversos parâmetros encontra-se sempre inferior a 0.05. Deste modo é rejeitada a hipótese

nula. No entanto, além do baixo valor do coeficiente para a atividade assinalar mudanças na variável dependente, tanto na FC diurna, noturna e na variabilidade da FC

Tabela 6- Modelos de regressão linear bivariados

Parâmetro	Frequência Cardíaca diurna (dia+l _{ag})		Frequência Cardíaca noturna (dia+l _{ag})		Variabilidade Frequência Cardíaca (dia+l _{ag})		Impedância acumulativa (Optivol®) (dia+l _{ag})		Sístoles prematuras ventriculares (dia+l _{ag})	
	OR; p	R ²	OR; p	R ²	OR; p	R ²	OR; p	R ²	OR; p	R ²
Lag	1 dia		5 dias		2 dias		10 dias		25 dias	
Atividade física (hora/dia)	0.6 [0.6;0.6] p<0.001	2.4%	0.05 [0.06; 0.12] p<0.001	-	0.8 [0.66; 1.08] p<0.001	2.1%	0.6 [-0.12;1.3] p=0.102	-	-0 [-0; 0] p=0.715	-
Sexo masculino vs feminino	0.01 [0.01;0.01] p<0.001	72%	0.001 [0.001;0.002] p<0.001	71%	0.014 [0.011;0.017] p<0.001	63%	0.001 [-0.011;0.013] p=0.87	70%	-0.0 [-0.0;0.0] p=0.71	7.3%
Idade, Por cada 10 anos	0.01 [0.01;0.01] p < 0.001	72%	0.001 [0.001;0.002] p < 0.001	71%	0.014 [0.011;0.018] p < 0.001	63%	0.001 [-0.011;0.013] p=0.87	70%	-0.0 [-0.0;-0.0] p=0.56	7.3%
NYHA										
contínuo	0.01 [0.01;0.01] p < 0.001	70%	0.001 [0.001;0.002] p < 0.001	71%	0.014 [0.011;0.017] p < 0.001	63%	0.002 [-0.01;0.013] p=0.79	70%	-0.001 [-0.01;0.01] p=0.694	7.3%
2 vs 1	0.01 [0.01;0.01], p < 0.001	74%	0.003 [0.002;0.004] p < 0.001	74%	0.018 [0.013;0.022] p < 0.001	62%	-	-	0.001 [-0.01;0.01] p=0.54	9.4%
3/4 vs 1	0.01 [0.01;0.01] p < 0.001	64%	-0.001 [-0.002;0.001] P=0.33	68%	0.011 [0.006;0.016] p< 0.001	67%	-	-	-0.001 [-0.001; -0.001] p=0.01	<1%

Na Tabela 7 cada um dos parâmetros são adicionados de formas sucessivas, inicialmente através dos fatores sociodemográficos (como o sexo e a idade por década) e de seguida com o fator NYHA. Relativamente ao fator NYHA procedeu-se logo de forma categórica- ordinal, pois esta ordem demonstrou ser o mais relevante, visto que a associação entre os vários parâmetros e o NYHA I (menos grave) versus o grau II (mais grave que o grau I), ou o NYHA I (menos grave) versus grau o III/IV (o mais grave de todos)

Estes parâmetros foram adicionados por ordem ao modelo inicial, sem ajuste, de forma a perceber se no final com todos os fatores adicionados melhoram o modelo antes dos ajustes, e pelos aumentos do R² parecem corresponder ao pressuposto, ao reforçar o modelo mantendo o valor p significativo (p<0.001).

Nestas três variáveis o R² é muito baixo, tendo um fraco valor explicativo na correlação entre estas e a atividade física, igualmente com baixos coeficientes apresentados. Deste modo são de baixo valor para explicar como os parâmetros das variáveis que medem o impacto na variação média da variável atividade física. No entanto quando introduzido fatores no modelo, como o sexo, a idade, e a classificação NYHA, estes permitem prever melhor o modelo, visualizando com o aumento do índice de correlação, em que neste caso permite explicar 73% da variância.

Tabela 7- Modelos de regressão linear ajustados

Associação entre atividade física (minutos/dia) e os vários parâmetros					
Parâmetro	Sem ajuste	Ajustado para			
		Sociodemográficas (Idade, Sexo)	Sociodemográficas + clínicas	Gravidade (NYHA)	
				2 vs 1	3 vs 1
Frequência Cardíaca diurna (dia+l _{ag})	0.010 [0.009;0.010] p<0.001 2.4%	0.010 [0.009;0.010], p < 0.001 72%	0.010 [0.009;0.010], P < 0.001 70%	0.011 [0.010;0.012], P < 0.001 74%	0.009 [0.007;0.010], P < 0.001 64%
Frequência Cardíaca noturna (dia+l _{ag})	0.001 [0.001; 0.002] p<0.001	0.001 [0.001;0.002] p<0.001 71%	0.001 [0.001;0.002], p < 0.001 71%	0.003 [0.002;0.004] p < 0.001 74%	-0.001 [-0.002;0.001], p=0.259 68%
Variabilidade Frequência Cardíaca (dia+l _{ag})	0.014 [0.011; 0.018] p<0.001 2.1%	0.014 [0.011;0.017], p < 0.001 63%	0.014 [0.010;0.017], p < 0.001 63%	0.018 [0.014;0.022], p < 0.001 62%	0.010 [0.005;0.015], p < 0.001 67%
Sístoles prematuras ventriculares (n/dia) (dia+l _{ag})	-0.000 [-0.000; 0.000] p=0.715	-0.000 [-0.000;0.000], p 0.560 7.3%	-0.000 [-0.000;0.000], p 0.562 7.3%	0.000 [-0.0;0.0], p=0.649 9%	-
Impedância acumulativa (Optivol®) (Ω) (dia+l _{ag})	0.010 [-0.002;0.022] p=0.102	[-0.012;0.012], p=0.974 17%	0.000 [-0.012;0.012], p=0.981 17%	-	-

O coeficiente de associação observado entre a variável atividade física (minutos/dia) entre 0.01 a 0.001 e os vários parâmetros, assinala a mudança esperada na variável dependente por cada minuto por dia na variável atividade. Esta associação permanece relativamente constante, mesmo quando ajustada para as variáveis sociodemográficas e clínicas.

Em relação às variáveis impedância acumulativa e na contagem das sístoles prematuras ventriculares, ambas as Tabela 6 e Tabela 7 não demonstram existir evidência estatística para sugerir que a variável atividade física tem um efeito significativo. Apesar de quando utilizado os modelos ajustados com o cruzamento da idade, sexo e com a diferença entre o NYHA III e o NYHA I, ocorre um valor de p significativo de 0.010, mas sem classificação de correlação pelo R²

- Como se pode observar após a análise de cada parâmetro com o grau de atividade física, a distribuição dos diferentes parâmetros não é idêntica sendo que se observa uma maior semelhança entre a atividade física e a VFC. De acordo com os resultados, através dos modelos de regressão linear mistos, bivariado e ajustados, podemos constatar a associação da diminuição da

atividade física com a FC diurna, a FC noturna e a variabilidade da frequência cardíaca.

- Conclui-se que o efeito do ajuste foi importante e que a relação é mediada pelos fatores (idade, sexo e NYHA), que são fatores dependentes para a variação da atividade física. Tendo sido obtidos por volta dos 70% de explicação dessa variância nas variáveis FC diurna, FC noturna e na variabilidade da FC.
- A pouca variação da atividade física com estes fatores pode ser justificada pela unidade da mesma apresentar-se nos modelos de regressão ajustados em minutos por dia, e nos bivariado aumentarem devido à passagem da unidade para horas/dia.

4.4 Estudo da interação dinâmica entre os parâmetros fisiológicos significativos

Após analisar as alterações observadas nos diferentes períodos de confinamento nas variáveis em estudo, prosseguimos com a aplicação do método da segmentação gaussiana *greedy*. Este método, aplicado a séries temporais, identifica pontos onde a aproximação ao modelo gaussiano é otimizada, isto é onde a média e o desvio padrão são mais consistentes com o modelo (92). A premissa é que através destes dados de variáveis clínicas, estas mantêm uma oscilação mais ou menos normais e que afetadas pela diferença da atividade física ao longo destes confinamentos conduzindo a momentos de mudança de comportamento gaussiano. O método examina essas oscilações ao longo do tempo ao longo da serie temporal das várias variáveis clínicas e determina os momentos de tempo em que o comportamento se altera(92). O método é *greedy* porque ele tenta sempre escolher o ponto de divisão onde os dados, uma vez separados, apresentam as melhores distribuições para os dados visualizados(92).

A segmentação de séries temporais utilizando as gaussianas, evita impor limites mais fixos(92). Na análise semanal, o *threshold* é determinado por meio da otimização e a escolha recaiu aproximadamente entre um número de períodos entre 6 a 8 pontos de quebra a estimar por indivíduo. No entanto, o modelo é capaz de identificar se está a ocorrer a subestimação desse mesmo número. O critério utilizado na procura das sequências temporais que o método utiliza, é a diferença no padrão do sinal em estudo, mais precisamente na alteração em degrau do nível da atividade física dos indivíduos.

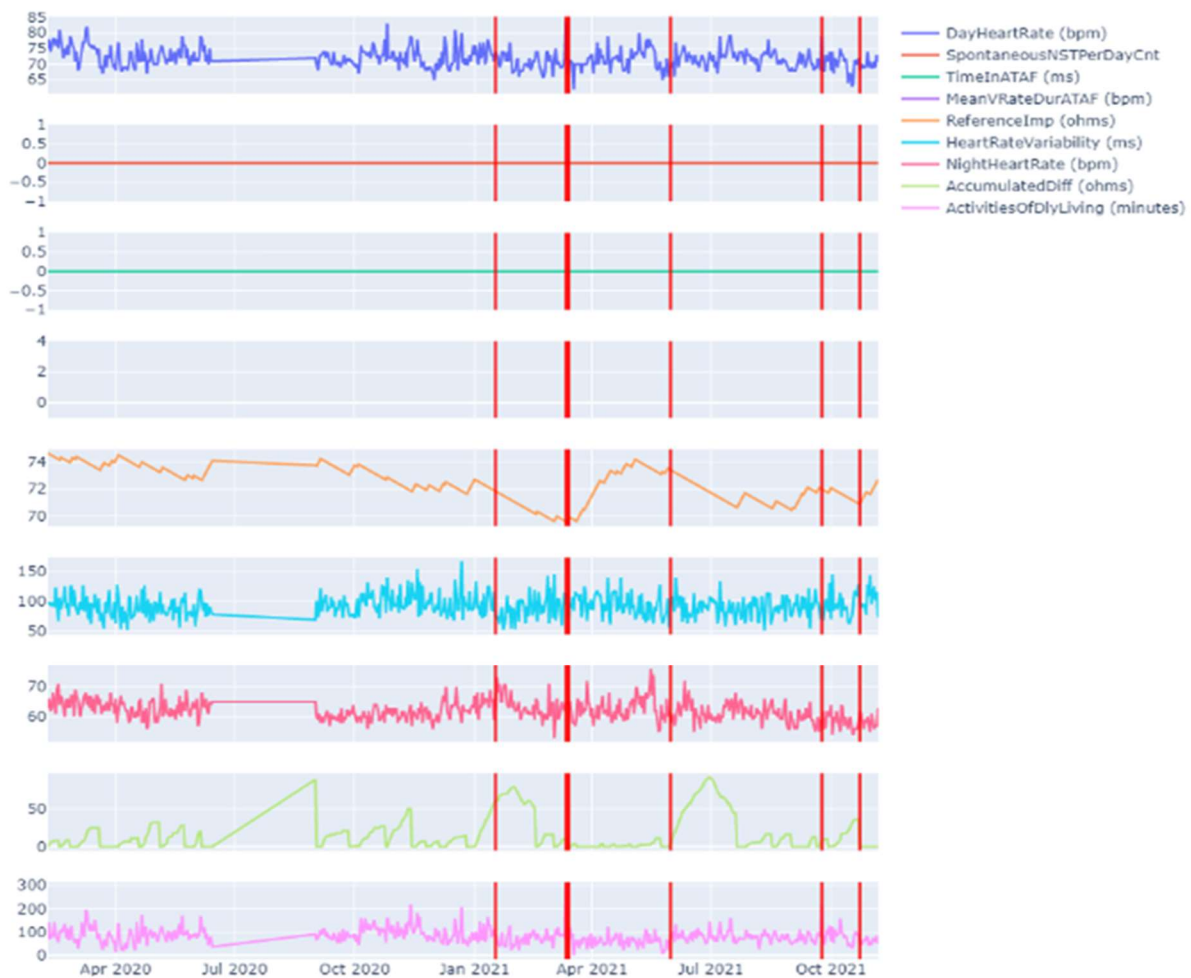


Gráfico 25- Gráfico de tendências das variáveis de MR criado segundo o modelo gaussiano. Com o algoritmo, a detecção de quebras (linhas vermelhas) impulsionado no sinal da atividade física (rosa-claro) com cruzamento nas restantes variáveis em estudo, nomeadamente na IT acumulativa (verde-claro), na FC noturna (rosa-escuro), na VFC (azul-claro), IT de referência (cor de laranja) e na FC diurna (azul-escuro), e com ausência de valores nas variáveis AT/AF (verde-escuro) e nas SPV (vermelho).

A modelação da atividade física através da distribuição normal da variável aleatória quando esse modelo começa a ser muito distinto separa noutra secção.

Pela análise dos 79 gráficos criados individualmente para a amostra demonstra-se que em média ocorreram entre 4 a 6 momentos de alterações dos padrões dos níveis de atividade física ao longo de todo o período de estudo, estas variações correspondem tanto a descidas como para os aumentos do nível de atividade física, correspondendo às linhas vermelha, representado no exemplo do Gráfico 25.

Assim sendo com a aplicabilidade deste método, e de modo a permitir aferir e condensar toda essa informação das localizações das dispersões destas quebras procedeu-se à criação de um gráfico de distribuição da densidade na parte superior no Gráfico 26.

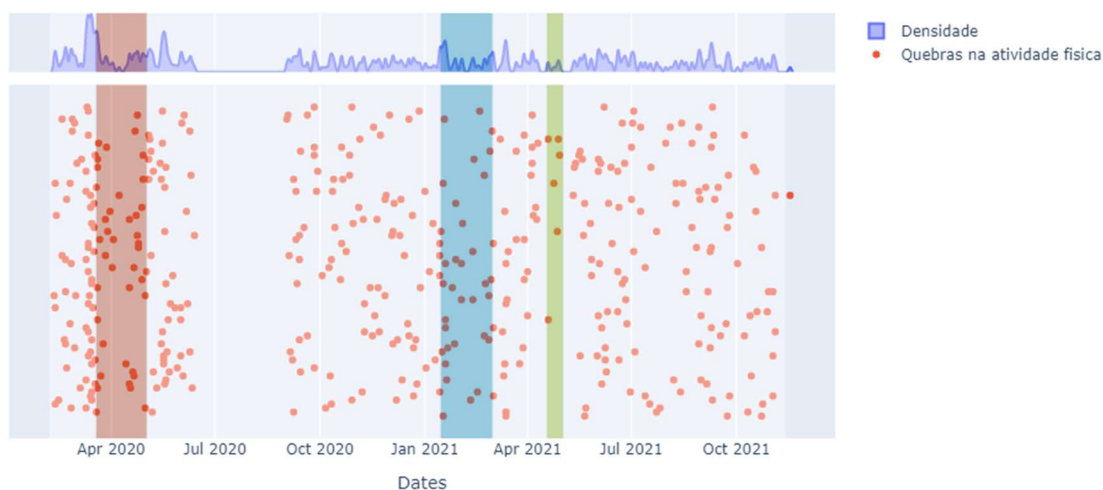


Gráfico 26- Distribuição das quebras detetadas pelo modelo gaussiano (limitado em 6 momentos) na amostra.

Apesar de toda a dispersão existente e esperada pela heterogeneidade da amostra, pelo grau de NYHA, idade, sexo, entre outros; poderemos verificar graficamente pelo aumento da densidade e acumulação dos pontos vermelhos que a alteração do comportamento de atividade ocorreu em maior densidade na amostra total um pouco prévio ao início do 1º confinamento, e posterior ao mesmo, confirmando os resultados supracitados.

As mudanças do padrão posterior ao levantamento das restrições correspondem ao aumento do nível de atividade física, com a dispersão entre outubro de 2020 até ao novo imposto do 2º confinamento. Este novo padrão, semelhante ao do primeiro confinamento, em que ocorre novamente uma nova acumulação da mudança de comportamento do nível de atividade física logo no início deste e posterior ao fim do mesmo(71). Tornando-se a verificar maior dispersão das quebras de atividade física congruentes com a heterogeneidade da amostra(71).

Não obstante das diferenças na atividade física geral poderem ser atribuídas a variações sazonais, o declínio na atividade coincide com o anúncio das recomendações de distanciamento social e das restrições de mobilização da população, podendo afirmar que os confinamentos revelaram um impacto direto nas variações da atividade pelo alinhamento dos *breakpoints* com os períodos de confinamento, representado Gráfico 26 (68,71).

Esta distribuição apresenta uma clara identificação das circunstâncias do confinamento obrigatório, mas revela também a autogestão por parte da amostra em fase pandémica, isto ao representar a modificação do comportamento de atividade, um pouco prévio ao 1º confinamento devido às informações sobre a pandemia nos meios sociais, e os grandes picos depois de retorno são sempre após o término do levantamento das restrições de mobilização(1,11,109–111).

Depois de tais resultados, e partindo que os períodos de confinamento proporcionaram uma situação temporária e bem definida de diminuição da atividade física, foi possível estabelecer a nível temporal a relação unidirecional entre a alteração do nível da atividade física e os parâmetros estudados com impacto significativo.

No estudo das interações dinâmicas entre variáveis, exploramos a hipótese de como as alterações no padrão de atividade física poderão ter influência nas restantes variáveis, sendo possível através de séries temporais multivariadas com correlação cruzada, os *lags*.

Estes *lags* advém de um critério de escolha para o nível de significância, utilizando os valores normalizados. Se a correlação de pico estiver no centro (*offset=0*), isso indica que as duas séries temporais estão mais sincronizadas naquele momento.

Partindo do pressuposto que os períodos de confinamento proporcionaram uma situação temporária e bem definida de alteração nos níveis de atividade física, foi possível estabelecer a nível temporal a relação unidirecional entre essa alteração e os restantes parâmetros estudados com impacto significativo.

Assente o gráfico dos *breakpoints* e da distribuição da densidade das várias quebras de atividade de todos os doentes, e onde o zero representa todas as quebra de todos os doentes. No eixo do X nesses gráficos é o *lags* [quantos dias depois (positivo) ou antes (negativo)] descrevendo quando ocorre a mudança da variável em relação à mudança da variável atividade. No eixo dos y constatamos o grau de significância dessa correlação, e distinguindo através do núcleo de pontos muito concentrado num determinado valor de *lags* com uma correlação alta ou com uma mancha mais dispersa para outros valores de *lags* com correlações mais baixas.

O gráfico ideal abrangido um núcleo com mais pontos concentrados e uma cor mais quente (vermelho, laranjas amarelos), com um cone mais vertical de maior correlação, e onde há menos pontos dispersos.

Curvas mais difusas, achatadas, mais horizontal revelam a ausência de concordância entre os indivíduos naqueles *lags*, logo não existe uma relação muito forte entre a alteração da atividade e aquela variável, com comparações relativas entre as variações com menos densidade, a cor mais fria (azul).

Em distribuições com pouca dispersão e com valores diferentes entre cada variável já demonstram que existem desfasamento das respostas fisiológicas à variação da atividade física com as correlações normalizadas tem as quebras com a variável estudada e mesmo com menor correlação têm mais concordância de valores.

Através dos gráficos de *lags* obtidos não nos é possível conferir a nível do grau de correlação (forte ou fraca) entre variáveis, apenas permitir aferir que sendo uma curva mais vertical, tem mais correlação e menor dispersão com a atividade física do que em comparação a uma outra variável.

A determinação do atraso temporal através de correlação cruzada, ao recorrer às series temporais dos intervalos, antes e depois do *breakpoint* da atividade física e realizar a correlação cruzada entre as duas de modo que a partir desse sinal atinge o valor mais plausível para o *lag*.

Alguns exemplos dos resultados do estudo da relação temporal com a correlação máxima de cada variável com a quebra da atividade física, encontram-se no Apêndice B.

Os resultados desse estudo da relação temporal com a correlação máxima de cada variável com a quebra da atividade física, encontram-se nos Gráfico 27, Gráfico 28, Gráfico 29, Gráfico 30 e Gráfico 31.

Em relação ao tempo obtido das interações dinâmicas em resposta às variações da atividade física, corresponderam entre 0 dias a um máximo de 20 dias, o que corrobora nas evidências descritas no tempo médio de alerta, que se inicia varias semanas anteriores ao processo de descompensação da IC aquando da presença de alteração dos parâmetros fisiológicos obtidos pelos DCIs(65,67–69,76,86).

Alertas gerados por algoritmos ocorrem numa média de 42 a 61 dias antes dos eventos, permitindo antecipar a sintomatologia do doentes e medidas preventivas para reduzir hospitalizações. As investigações baseadas em algoritmos através de avaliações contínuas de pares de intervalos consecutivos de 30 dias foi desenvolvido combinando múltiplas variáveis de diagnóstico(65,67–69,86).

Estudos anteriores demonstraram que os parâmetros de diagnósticos medidos por DCIs, tais como o elevado índice de fluido intratorácica, o aumento da carga de fibrilhação auricular, o histogramas das frequências cardíacas, como a FC noturna elevada , a reduzida VFC e a atividade do doente podem identificar quando os doentes estão em risco para eventos agudos de IC e poderia potencialmente ser utilizados unilateralmente ou em combinação por hierarquia para a gestão informada do doente(12,39).

Estas ferramentas promovem uma gestão proativa e baseada na prevenção da IC através de indicadores objetivos mais precoces e mais precisos do agravamento da IC(72)

Num estudo de revisão da literatura identificou que dos 4 estudos, 3 expuseram que os doentes apresentavam riscos significativamente maiores de hospitalizações relacionadas com a IC se experimentassem uma alteração em um ou mais desses parâmetros que excedesse o limite normal predeterminado (27,72)

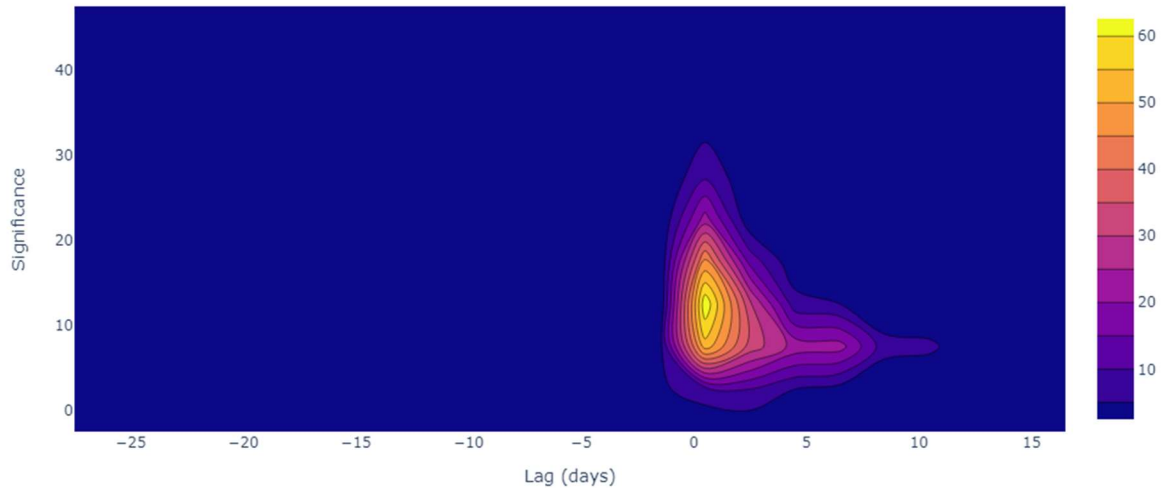


Gráfico 27- Distribuição do lag da variável frequência cardíaca diurna (bpm)

Pela análise do Gráfico 27, a alteração da FC diurna ocorre logo após um dia da alteração do nível de atividade física.

A FC diurna varia *em lag* entre o 0 e o 1 quer dizer que este responde logo à variação da atividade física. Estes resultados são sustentados por D'Onofrio *et al.*, onde a componente da frequência cardíaca apresenta um peso de 25%, seguida da FC noturna de 20%, VFC de 13% e só posteriormente com percentagens menores na IT acumulativa com 12% e por fim das SPV/ dia com 8%(86).

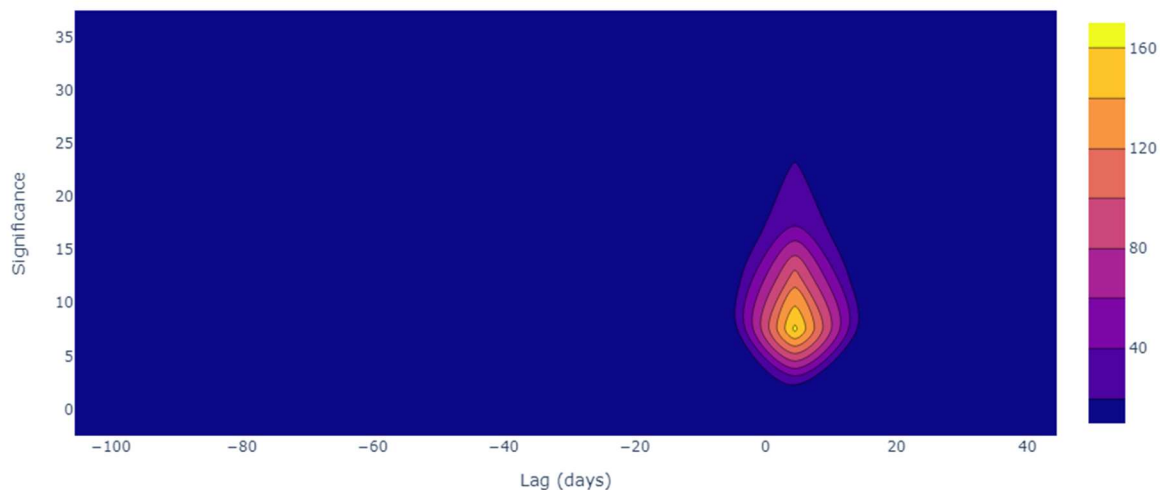


Gráfico 28 - Distribuição do lag da variável frequência cardíaca noturna (bpm)

Pela análise do Gráfico 28, a alteração da FC noturna ocorre após cinco dias da modificação do nível de atividade física.

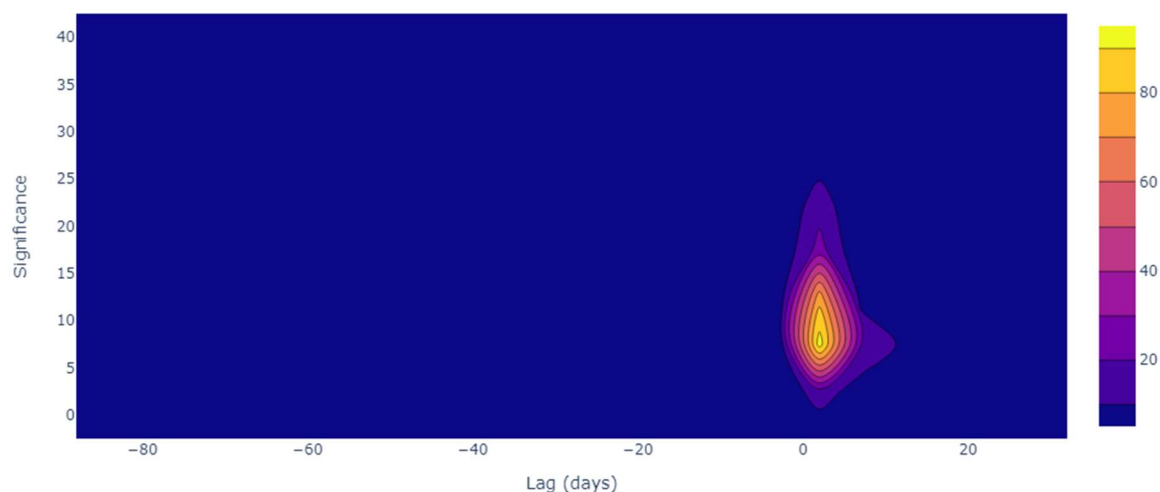


Gráfico 29- Distribuição do lag da variável variabilidade da frequência cardíaca (ms)

Pela análise do Gráfico 29, a alteração da variabilidade da FC ocorre após dois dias da redução da atividade física. Na maioria dos estudos encontraram uma tendência de diminuição precoce da VFC como sinal precoce de descompensação(48,81,103,105,112).

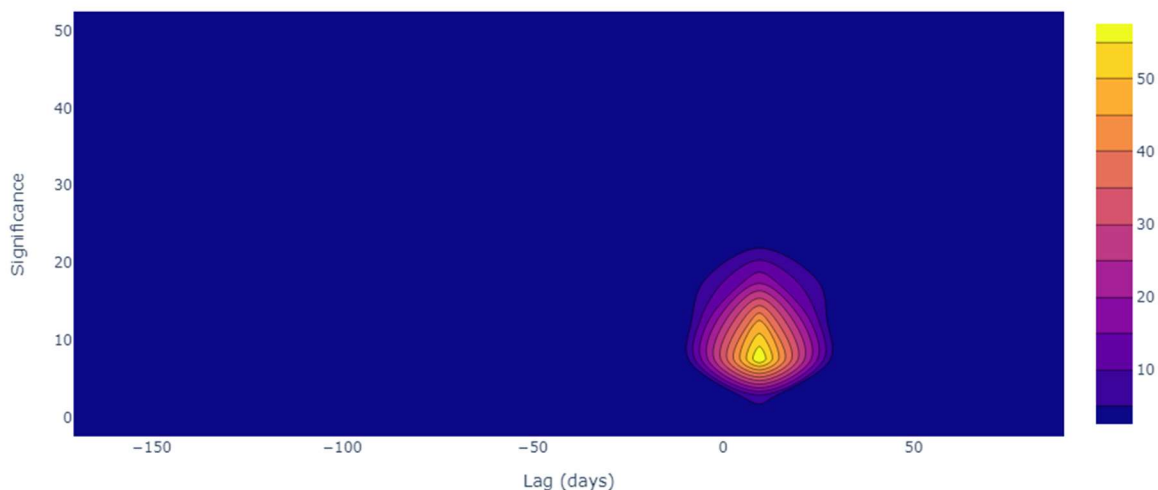


Gráfico 30- Distribuição do lag da variável impedância intratorácica acumulativa (Ω)

Pela análise do Gráfico 30, a alteração da IT acumulativa ocorre após dez dias da modificação do nível de atividade física, de acordo com o tempo descrito na bibliografia do aumento da impedância intratorácica varia de 2 a 23 dias antes da hospitalização(108).

Em relação à IT acumulativa este *lag* localiza-se entre os 14 a 20 dias, expondo a demora da variável em resposta à variação da atividade física, este afastamento pode demonstrar uma menor correlação da variável com a variação da atividade física.

Nos *lags* da IT estes não dizem respeito aos valores, mas sim à 1ª derivada das diferenças sucessivas, e só posteriormente é que realizamos o *lag* dessa variação, se é ou não correlacionável com a atividade física, isto devido ao tipo de curva representada pela impedância acumulativa.

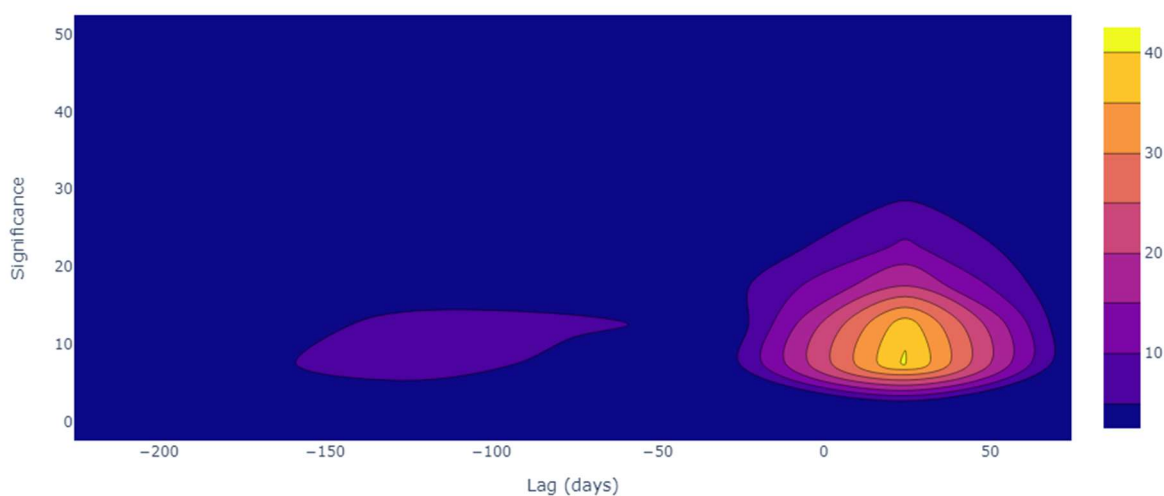


Gráfico 31- Distribuição do lag da variável sístoles prematuras ventriculares(n/dia)

Pela análise do Gráfico 31, a alteração da contagem das SPV por dia ocorre mais tardiamente após vinte e cinco dias do nível de atividade física.

Nos lags apresentados, os pontos afastados são considerados *outliers* e, portanto, não foram considerados, pelo próprio método forçar uma correlação, principalmente visível na variável da contagem das SPV por dia em que os números negativos não podem existir, e o que interessa é a nuvem densa.

No eixo dos y representa o grau de significância dessa correlação, e assim estes vários gráficos permitem aferir que as alterações com correlação máxima ocorrem nos primeiros 10 dias após a quebra na atividade física, sendo a primeira variável a demonstrar modificações na FC diurna, seguida da VFC, e posteriormente na FC noturna. Mais tardiamente na IT acumulativa com menor grau de significância e nas SPV.

Capítulo 5

Conclusões

A presente análise explorou o impacto das medidas de restrição advindas da pandemia COVID-19 nos parâmetros de MR em doentes com CDI e TRC. A capacidade exclusiva de recolha destes parâmetros fisiológicos dos portadores de DCIs de doenças crónicas, que facilmente sofrem descompensações, como os apresentados retrospectivamente, permitiu fornecer uma janela objetiva sobre as variações ocorridas em condições específicas/inesperadas nesses doentes.

Conclui-se que, nos períodos de confinamento em estudo, as alterações dos parâmetros fisiológicos são sensíveis à resposta das variações nos níveis da atividade física, mais concretamente na FC diurna e noturna, e na variabilidade da frequência cardíaca.

Por outro lado, as variáveis da impedância intratorácica e a contagem de SPV/dia, apesar de apresentarem valores estatisticamente significativos entre o período de estudo, principalmente até o período após o 2º confinamento, não demonstraram correlação com a variação da atividade física.

Deste modo a monitorização remota vem, uma vez mais, demonstrar o seu papel fundamental no seguimento dos doentes em situações inesperadas. Esta possibilita aos portadores de dispositivos cardíacos implantáveis, segurança e eficiência de cuidados através das transmissões diárias e alertas automáticos, permitindo a deteção e a identificação de alterações dos padrões fisiológicos interpessoais (76,77,86).

A interação dinâmica entre vários sinais pode caracterizar ainda mais a trajetória do doente, exigindo medidas longitudinais e não apenas leituras únicas. O desafio é integrar dados populacionais e contínuos ao nível individual. E ainda, preditores reais com colinearidade mínima devem ser combinados, incluindo diferentes sensores fisiológicos, características de linha de base estáticas e com biomarcadores(25).

A oportunidade de estudo em portadores de DCIs em que se obtém dados longitudinais frequentes de diagnósticos relacionados com o estado clínico da IC são de interesse considerável quando combinados com abordagens de modelagem meta-analítica e multinível para caracterizar os fenótipos dos doentes(25).

A presente análise evidencia o efeito da pandemia de COVID-19 nos vários parâmetros registados pelos DCIs numa coorte de doentes, do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central- Hospital Santa Marta, comparando os dados registados durante as três fases de confinamento por COVID-19 sendo este estudo reproduzível para ser realizado a nível multicêntrico.

Embora os estudos existentes se limitem à primeira vaga da pandemia de COVID-19, o presente estudo abrange um longo período de dados, incluindo os períodos de atenuação

das restrições, um segundo e terceiro período de confinamento, refletindo a modificação ocorrida nos vários parâmetros analisados com a evolução da pandemia COVID-19 ao longo do ano.

Estes resultados apresentados focam a correlação positiva existente entre a atividade física e a progressão da IC, em que, mesmo que, os curtos períodos de inatividade física podem resultar num declínio funcional.

5.1 Limitações

O presente estudo apresenta como limitação major o fato de ser um estudo unicêntrico, resultando numa amostra limitada, sem aleatorização, de desenho retrospectivo em que pode ter sido afetado por fatores não controlados. Apenas um único fator que afete a atividade física dos doentes pode afetar os dados em qualquer ponto durante o período do estudo.

Além disso, foram utilizados os dados de dispositivos de um único fabricante, com o intuito de uniformizar o modo como as medições dos parâmetros fisiológicos eram realizadas, podendo variar de fabricante para fabricante, e de modelo para modelo(8).

O presente estudo não teve em conta os dados relativos à terapêutica e sua modificação, eventos cardiovasculares, valor atual de NYHA, exames complementares de diagnóstico, como a fração de ejeção do VE, valores de pressão arterial, procedimentos como cardioversões/ablação, e de marcadores analíticos, como o BNP-peptídeo natriurético cerebral, taxas de internamento e readmissões impossibilitaram um estudo mais pormenorizado(1,76).

Deste modo, a generalidade das conclusões é limitada pela ausência de dados clínicos, aos quais indicassem o estado da IC durante o tempo de estudo.

A escolha das variáveis em estudo passou por essa ponderação, e aquela que poderá ter um peso nos resultados seria nas arritmias auriculares ou ventriculares com a opção de vários modos de resolução das mesmas, devido a ausência de informação sobre a programação do dispositivo CDI e da obtenção de dados sobre as zonas de deteção/tratamento das arritmias auriculares (por exemplo ATPs).

Não há informações sobre o tipo e intensidade da atividade ou quaisquer outros fatores que possam ter afetado o nível de atividade em doentes individuais. Outra limitação é a ausência de informações sobre a potencial infeção por coronavírus nos doentes do estudo.

Além disso, é importante ressaltar que o período analisado não compreende possíveis variações sazonais, comparativamente com o mesmo período no ano de 2019, por exemplo.

Apesar de uma visão muito ampla e imparcial dos dados derivados dos dispositivos de um portal de monitorização remota, havia informações clínicas limitadas ou covariáveis que não estavam prontamente disponíveis para melhorar a compreensão dos mecanismos

subjacentes que levam a (ou confundem) tais observações, E por fim, os critérios de elegibilidade pouco restritos resultaram em heterogeneidade na população em estudo.

No entanto, todos os doentes efetuaram transmissões com regularidade, sugerindo que grande parte da coorte estava em casa e não hospitalizada durante o período do estudo.

Estas diferenças entre os resultados obtidos pelos lags e o descrito da bibliografia poderá ser justificado pelo *lags*, ao corresponderem a uma resposta fisiologia à diminuição da atividade física e não diretamente à descompensação da IC.

5.2 Considerações futuras

Em estudos futuros, poder-se-á alargar este tipo de análise a outros centros, bem como incluir os restantes grupos de fabricantes, de modo a validar a sensibilidade e especificidades destes resultados. Estes resultados ao identificar e selecionar grupos de doentes poderão ter um especial interesse para a sua inserção em programas personalizados de reabilitação cardíaca e seguidos por monitorização remota de modo a complementar o estudo com novos dados(5,100,113).

Embora a pandemia do COVID-19 tenha efeitos prejudiciais inegáveis mundialmente, deve-se reconhecer que essa pandemia duradoura foi um catalisador para a implementação da MR. A utilização de tratamento de dados através do *Python* permite a análise de um elevado número de dados que a princípio parecem clinicamente irrelevantes, mas que na verdade estão profundamente correlacionados com resultados clinicamente significativos.

A rápida evolução da telemedicina na pandemia de COVID-19 foram uma combinação perfeita para fomentar o desenvolvimento, a validação e a aplicação clínica deste tipo de métodos e algoritmos.

6. Bibliografia

1. Mascioli G, Lucca E, Napoli P, Giacomelli D. Impact of COVID-19 lockdown in patients with implantable cardioverter and cardiac resynchronization therapy defibrillators: insights from daily remote monitoring transmissions. *Heart Vessels*. 2021;(0123456789). doi: <https://doi.org/10.1007/s00380-021-01843-w>
2. Doukky R, Mangla A, Ibrahim Z, Poulin MF, Avery E, Collado FM, et al. Impact of physical inactivity on mortality in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2016;117(7):1135–43. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.12.060>
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726.
4. Bertagnin E, Greco A, Bottaro G, Zappulla P, Romanazzi I, Russo MD, et al. Remote monitoring for heart failure management during COVID-19 pandemic. *IJC Hear Vasc*. 2021;32:100724. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100724>
5. Yanagi H, KONISHI H, Yamada S, Kitagaki K, Nakanishi M, Harada T, et al. Effects of exercise training on physical activity in heart failure patients treated with cardiac resynchronization therapy devices or implantable cardioverter defibrillators. *J Rehabil Med*. 2020;52(10).
6. Cunha PS, Laranjo S, Lourenço A, Rodrigues L, Cardoso I, Portugal G, et al. Lockdown measures for COVID-19 outbreak and variation in physical activity in patients with heart failure and cardiac implantable devices. *IJC Hear Vasc*. 2021;37(July):100906.
7. Schmitt J, Wenzel B, Brüsehaber B, Anguera I, de Sousa J, Nölker G, et al. Impact of lockdown during COVID-19 pandemic on physical activity and arrhythmia burden in heart failure patients. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2022 Apr 17;45(4):471–80. doi: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/pace.14443>
8. Brasca FMA, Casale MC, Canevese FL, Tortora G, Pagano G, Botto GL. Physical Activity in Patients With Heart Failure During and After COVID-19 Lockdown: Single-Center Observational Retrospective Study. *JMIR Cardio*. 2022;6(1):1–8.
9. The Heart Failure Policy Network. Heart failure and COVID-19. 2020. 1–22 p.
10. Marzec L, Raghavan S, Banaei-Kashani F, Creasy S, Melanson EL, Lange L, et al. Device-measured physical activity data for classification of patients with ventricular arrhythmia events: A pilot investigation. *PLoS One*. 2018;13(10):1–14.

11. Diemberger I, Vicentini A, Cattafi G, Ziacchi M, Iacopino S, Morani G, et al. The impact of covid-19 pandemic and lockdown restrictions on cardiac implantable device recipients with remote monitoring. *J Clin Med*. 2021;10(23).
12. Ferrick AM, Raj SR, Deneke T, Kojodjojo P, Lopez-Cabanillas N, Abe H, et al. 2023 HRS/EHRA/APHRS/LAHR expert consensus statement on practical management of the remote device clinic. *Hear Rhythm*. 2023; doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.03.1525>
13. Cao M, Stolen CM, Ahmed R, Schloss EJ, Lobban JH, Kwan B, et al. Small decreases in biventricular pacing percentages are associated with multiple metrics of worsening heart failure as measured from a cardiac resynchronization therapy defibrillator. *Int J Cardiol*. 2021;335:73–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.03.073>
14. Sharma V, Rathman LD, Small RS, Whellan DJ, Koehler J, Warman E, et al. Stratifying patients at the risk of heart failure hospitalization using existing device diagnostic thresholds. *Hear Lung J Acute Crit Care*. 2015;44(2):129–36.
15. European Society of cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. *Eur Heart J*. 2020;1–115.
16. Simovic S, Providencia R, Barra S, Kircanski B, Guerra JM, Conte G, et al. The use of remote monitoring of cardiac implantable devices during the COVID-19 pandemic: an EHRA physician survey. *EP Eur*. 2021;
17. Costa P. Monitorização Remota Aplicada ao Seguimento de Doentes com Dispositivos Electrónicos Cardiovasculares Implantáveis. 2010.
18. Saner H, Van Der Velde E. EHealth in cardiovascular medicine: A clinical update. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23(2_suppl):5–12.
19. Halimi F, Cant F. Remote monitoring for active cardiovascular implantable electronic devices: A European survey. *Europace*. 2010;12(12):1778–80.
20. Lazarus A. Remote, wireless, ambulatory monitoring of implantable pacemakers, cardioverter defibrillators, and cardiac resynchronization therapy systems: Analysis of a worldwide database. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30(SUPPL. 1):2–12.
21. Chronaki CE, Vardas P. Remote monitoring costs, benefits, and reimbursement: A European perspective. *Europace*. 2013;15(SUPPL.1):59–64.
22. Mcdaniel, Orazio DD. Remote Management of Cardiac Patients: The Forefront of a New Standard. *Mod Healthc*. 2011;

23. Brasca FM, Perego GB. Remote monitoring of implantable electronic devices to predict heart failure decompensation. *Expert Rev Med Devices*. 2021;18(sup1):9–12. doi: <https://doi.org/10.1080/17434440.2021.2018298>
24. Fonseca C, Brito D, Cernadas R, Ferreira J, Franco F, Rodrigues T, et al. For the improvement of Heart Failure treatment in Portugal - Consensus statement. *Rev Port Cardiol*. 2017;36(1):1–8.
25. Hawkins NM, Virani SA, Sperrin M, Buchan IE, McMurray JJV, Krahn AD. Predicting heart failure decompensation using cardiac implantable electronic devices: a review of practices and challenges. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):977–86.
26. Chiu CSL, Timmermans I, Versteeg H, Zitron E, Mabo P, Pedersen SS, et al. Effect of remote monitoring on clinical outcomes in European heart failure patients with an implantable cardioverter-defibrillator: secondary results of the REMOTE-CIED randomized trial. *EP Eur*. 2021;1–12.
27. Imberti JF, Tosetti A, Mei DA, Maisano A, Boriani G. Remote monitoring and telemedicine in heart failure: implementation and benefits. *Curr Cardiol Rep*. 2021;23(6).
28. Huttelmaier MT, Gabel A, Seewald M, Jungbauer C, Frantz S, Störk S, et al. Impact of coronavirus disease (COVID-19) pandemic on physical activity of patients with cardiac implantable electronic devices—A remote monitoring study. *PLoS One*. 2022;17(8 August):1–14.
29. Perego GB, Landolina M, Vergara G, Lunati M, Zanotto G, Pappone A, et al. Implantable CRT device diagnostics identify patients with increased risk for heart failure hospitalization. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008;23(3):235–42.
30. Theuns DAMJ, Radhoe SP, Brugts JJ. Remote monitoring of heart failure in patients with implantable cardioverter-defibrillators: Current status and future needs. *Sensors*. 2021;21(11).
31. Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, Allen LA, Byun JJ, Colvin MM, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2022.
32. Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Católica Portuguesa (UCP). CONSENSO ESTRATÉGICO PARA A INSUFICIÊNCIA CARDÍACA EM PORTUGAL. 2020.

33. Tang WHW, Warman EN, Johnson JW, Small RS, Heywood JT. Threshold crossing of device-based intrathoracic impedance trends identifies relatively increased mortality risk. *Eur Heart J*. 2012;33(17):2189–96.
34. Tomasoni D, Adamo M, Anker MS, von Haehling S, Coats AJS, Metra M. Heart failure in the last year: progress and perspective. *ESC Hear Fail*. 2020;7(6):3505–30.
35. Inglis SC, Clark RA, Dierckx R, Prieto-Merino D, Cleland JGF. Structured telephone support or non-invasive telemonitoring for patients with heart failure. *Heart*. 2017;103(4):255–7.
36. Abraham WT, Perl L. Implantable Hemodynamic Monitoring for Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(3):389–98. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.052>
37. Fonseca C, Brás D, Araújo I, Ceia F. Insuficiência cardíaca em números: estimativas para o século XXI em Portugal. *Rev Port Cardiol*. 2018 Feb;37(2):97–104. doi: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S087025511730745X>
38. Cowie MR, Anker SD, Cleland JGF, Felker GM, Filippatos G, Jaarsma T, et al. Improving care for patients with acute heart failure: before, during and after hospitalization. *ESC Hear Fail*. 2014;1(2):110–45.
39. Whellan DJ, Ousdigian KT, Al-Khatib SM, Pu W, Sarkar S, Porter CB, et al. Combined Heart Failure Device Diagnostics Identify Patients at Higher Risk of Subsequent Heart Failure Hospitalizations. Results From PARTNERS HF (Program to Access and Review Trending Information and Evaluate Correlation to Symptoms in Patients With Hear. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(17):1803–10.
40. de Cock CC, Elders J, van Hemel NM, van den Broek K, van Erven L, de Mol B, et al. Remote monitoring and follow-up of cardiovascular implantable electronic devices in the Netherlands: An expert consensus report of the netherlands society of cardiology. *Netherlands Hear J*. 2012;20(2):53–65.
41. Sousa CVR de. Monitorização remota de doentes com dispositivos cardíacos eletrónicos implantáveis. 2012.
42. Dubner S, Auricchio A, Steinberg JS, Vardas P, Stone P, Brugada J, et al. ISHNE / EHRA CONSENSUS PAPER ISHNE / EHRA expert consensus on remote monitoring of cardiovascular implantable electronic devices (CIEDs). *Europace*. 2012;3:278–93.
43. Kusumoto F, Goldschlager N. Remote monitoring of patients with implanted cardiac devices. *Clin Cardiol*. 2010;33:10–7.

44. Cock CC, Elders J, van Hemel NM, van den Broek K, van Erven L, de Mol B, et al. Remote monitoring and follow-up of cardiovascular implantable electronic devices in the Netherlands: An expert consensus report of the Netherlands Society of Cardiology. *Netherlands Hear J*. 2012;20(2):53–65.
45. Trohman RG, Huang HD, Sharma PS. The miniaturization of cardiac implantable electronic devices: Advances in diagnostic and therapeutic modalities. *Micromachines*. 2019;10(10):1–11.
46. Bunney PE, Zink AN, Holm AA, Billington CJ, Kotz CM. Comparative Effectiveness of Cardiac Resynchronization Therapy Among Patients With Heart Failure and Atrial Fibrillation: Findings From the NCDR ICD Registry. *Physiol Behav*. 2017;176(3):139–48.
47. Gold MR. The Implantable Cardioverter Defibrillator. *Card Pacing ICDs*, Fourth Ed. 2007;357:380–414.
48. Adamson PB, Kleckner KJ, VanHout WL, Srinivasan S, Abraham WT. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate variability in patients with symptomatic heart failure. *Circulation*. 2003;108(3):266–9.
49. Glikson M, Nielsen JC, Kronborg MB, Michowitz Y, Auricchio A, Barbash IM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2021;42(35):3427–520.
50. Abraham WT, Durand JB, Seger J, Spencer W, Killip D, et al. Rationale and design of a randomized clinical trial to assess the safety and efficacy of cardiac resynchronization therapy in patients with advanced heart failure: The multicenter InSync randomized clinical evaluation (MIRACLE). *J Card Fail*. 2000;6(4):369–80.
51. Lucà F, Cipolletta L, Di Fusco SA, Iorio A, Pozzi A, Rao CM, et al. Remote monitoring: Doomed to let down or an attractive promise? *IJC Hear Vasc*. 2019;24:100380. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2019.100380>
52. Oliveira M, Fernandes M, Primo J, Reis H, Nicola P. Monitorização à distância versus seguimento convencional presencial em portadores de dispositivos cardíacos implantados: racional e desenho do estudo PORTLink (PORTuguese Research on Telemonitoring with CareLink). *Rev Port Cardiol*. 2013;32(12):957–64.
53. Burri H, Senouf D. Remote monitoring and follow-up of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Europace*. 2009;11(6):701–9.
54. Cronin EM, Varma N. Remote monitoring of cardiovascular implanted electronic

- devices: a paradigm shift for the 21st century. *Expert Rev Med Devices*. 2012;9(4):367–76.
55. Cronin EM, Ching EA, Varma N, Martin DO, Wilkoff BL, Lindsay BD. Remote monitoring of cardiovascular devices: A time and activity analysis. *Hear Rhythm*. 2012;9(12):1947–51.
 56. Cavaco D. Seguimento de cardioversores desfibriladores implantáveis: na consulta ou à distância? *Rev Port Cardiol*. 2013;32(12):965–6.
 57. Crossley GH, Boyle A, Vitense H, Chang Y, Mead RH. The CONNECT (Clinical Evaluation of Remote Notification to Reduce Time to Clinical Decision) trial: The value of wireless remote monitoring with automatic clinician alerts. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(10):1181–9.
 58. Oliveira M. Monitorização à distância em portadores de dispositivos cardíacos electrónicos implantados. *Assoc Port Portadores Pacemakers e CDI's*. 2016;(27).
 59. Mabo P, Victor F, Bazin P, Ahres S, Babuty D, Da Costa A, et al. A randomized trial of long-term remote monitoring of pacemaker recipients (The COMPAS trial). *Eur Heart J*. 2012;33(9):1105–11.
 60. Slotwiner D, Varma N, Akar JG, Annas G, Beardsall M, Fogel RI, et al. HRS expert consensus statement on remote interrogation and monitoring for cardiovascular implantable electronic devices. *Hear Rhythm*. 2015;12(7):e69–95.
 61. Malloy LE, Gingerich J, Olson MD, Atkins DL. Remote monitoring of cardiovascular implantable devices in the pediatric population improves detection of adverse events. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(2):301–6.
 62. Desai AS. Home Monitoring Heart Failure Care Does Not Improve Patient Outcomes: Looking Beyond Telephone-Based Disease Management. *Circulation*. 2012;125(6):828–36.
 63. Cheung CC, Deyell MW. Remote Monitoring of Cardiac Implantable Electronic Devices. *Can J Cardiol*. 2018;34(7):941–4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2018.01.003>
 64. Piro A, Magnocavallo M, Della Rocca DG, Neccia M, Manzi G, Mariani MV, et al. Management of cardiac implantable electronic device follow-up in COVID-19 pandemic: Lessons learned during Italian lockdown. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2020;31(11):2814–23.
 65. Ahmed FZ, Sammut-Powell C, Kwok CS, Tay T, Motwani M, Martin GP, et al. Remote

- monitoring data from cardiac implantable electronic devices predicts all-cause mortality. *EP Eur.* 2021;1–11.
66. Zanotto G, D'Onofrio A, Della Bella P, Solimene F, Pisanò EC, Iacopino S, et al. Organizational model and reactions to alerts in remote monitoring of cardiac implantable electronic devices: A survey from the Home Monitoring Expert Alliance project. *Clin Cardiol.* 2019;42(1):76–83.
 67. Cowie MR, Sarkar S, Koehler J, Whellan DJ, Crossley GH, Tang WHW, et al. Development and validation of an integrated diagnostic algorithm derived from parameters monitored in implantable devices for identifying patients at risk for heart failure hospitalization in an ambulatory setting. *Eur Heart J.* 2013;34(31):2472–80.
 68. Ahmed FZ, Taylor JK, Green C, Moore L, Goode A, Black P, et al. Triage-HF Plus: a novel device-based remote monitoring pathway to identify worsening heart failure. *ESC Hear Fail.* 2020;7(1):107–16.
 69. Kelly JP, Ballew NG, Lin L, Hammill BG, Stivland TM, Jones PW, et al. Association of Implantable Device Measured Physical Activity With Hospitalization for Heart Failure. *JACC Hear Fail.* 2020;8(4):280–8.
 70. Choudhary G, Narayan Singh S. Prediction of heart disease using machine learning algorithms. *Proc Int Conf Smart Technol Comput Electr Electron ICSTCEE 2020.* 2020;197–202.
 71. Rosman L, Lampert R, Sears SF, Burg MM. Measuring physical activity with implanted cardiac devices: A systematic review. *J Am Heart Assoc.* 2018;7(11).
 72. Blair TL. Device Diagnostics and Early Identification of Acute Decompensated Heart Failure A Systematic Review. 2014;29(1).
 73. Medtronic. Clinical Application of the HF Diagnostic Trends- A three-step approach to patient management. 2008.
 74. Adamson PB, Smith AL, Abraham WT, Kleckner KJ, Stadler RW, Shih A, et al. Continuous autonomic assessment in patients with symptomatic heart failure: Prognostic value of heart rate variability measured by an implanted cardiac resynchronization device. *Circulation.* 2004;110(16):2389–94.
 75. Van Gelder IC, Rienstra M, Crijns HJGM, Olshansky B. Rate control in atrial fibrillation. *Lancet.* 2016;388(10046):818–28. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31258-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31258-2)

76. Bekfani T, Fudim M, Cleland JGF, Jorbenadze A, von Haehling S, Lorber A, et al. A current and future outlook on upcoming technologies in remote monitoring of patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2021;23(1):175–85.
77. Yu CM, Wang L, Chau E, Chan RHW, Kong SL, Tang MO, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: Correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation.* 2005;112(6):841–8.
78. Hindricks G, Taborsky M, Glikson M, Heinrich U, Schumacher B, Katz A, et al. Implant-based multiparameter telemonitoring of patients with heart failure (IN-TIME): a randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2014 Aug;384(9943):583–90.
79. Arya A, Block M, Kautzner J, Lewalter T, Mörtel H, Sack S, et al. Influence of Home Monitoring on the clinical status of heart failure patients: Design and rationale of the IN-TIME study. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(11):1143–8. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejheart.2008.08.004>
80. Heist EK, Herre JM, Binkley PF, Van Bakel AB, Porterfield JG, Porterfield LM, et al. Analysis of different device-based intrathoracic impedance vectors for detection of heart failure events (from the detect fluid early from intrathoracic impedance monitoring study). *Am J Cardiol.* 2014;114(8):1249–56.
81. Fantoni C, Raffa S, Regoli F, Giraldi F, La Rovere MT, Prentice J, et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46(10):1875–82. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2005.06.081>
82. WHO. WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *Routledge Handbook of Youth Sport.* 2016. 1–582 p.
83. Shoemaker MJ, Curtis AB, Paul R, Dickinson MG, Polso A, Sinha K. Longitudinal Daily Activity Patterns in Individuals With Heart Failure: Derivation and Association With Prognosis and Clinical Characteristics. *Cardiopulm Phys Ther J.* 2013;24(4):25–33.
84. Al Fagih A, Al Onazi M, Al Basiri S, Al-Kaf F, Dagriri K, Al Hebaishi Y, et al. Remotely monitored inactivity due to COVID-19 lockdowns: Potential hazard for heart failure patients. *Saudi Med J.* 2020;41(11):1211–6.
85. Palmisano P, Guerra F, Ammendola E, Ziacchi M, Pisanó ECL, Dell'Era G, et al. Physical activity measured by implanted devices predicts atrial arrhythmias and patient outcome: Results of IMPLANTED (Italian Multicentre Observational Registry on Patients With Implantable Devices Remotely Monitored). *J Am Heart Assoc.*

- 2018;7(5):1–10.
86. D'onofrio A, Solimene F, Calò L, Calvi V, Viscusi M, Melissano D, et al. Combining home monitoring temporal trends from implanted defibrillators and baseline patient risk profile to predict heart failure hospitalizations: results from the SELENE HF study. *Europace*. 2022;24(2):234–44.
 87. Cabanelas N. Follow-up de dispositivos cardíacos electrónicos implantáveis na era pós-Covid : Recomendações da APAPE. 2020;
 88. Society HR. HRS COVID-19 Task Force Update: April 15, 2020 Cardiac Implantable Electronic Device (CIED) Management Goal. Vol. 2. 2020. doi: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-76>
 89. Mugnai G, Volpiana A, Cavedon S, Paolini C, Perrone C, Bilato C. Boosting telemedicine through remote monitoring of cardiac electronic devices during the italian covid-19 outbreak. *Cardiol J*. 2021;28(2):336–8.
 90. Kolk MZH, Frodi DM, Andersen TO, Langford J, Diederichsen SZ, Svendsen JH, et al. Accelerometer-assessed physical behavior and the association with clinical outcomes in implantable cardioverter-defibrillator recipients: A systematic review. *Cardiovasc Digit Heal J* . 2022;3(1):46–55. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cvdhj.2021.11.006>
 91. Ferrick AM, Co-chair F, Raj SR, Co-chair F, Deneke T, Vice-chair FE, et al. 2023 HRS / EHRA / APHRS / LAHRS expert consensus statement on practical management of the remote device clinic. *Hear Rhythm*. 2023; doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2023.03.1525>
 92. Hallac D, Nystrup P. Greedy Gaussian Segmentation of Multivariate Time Series. 2018;(April):1–30.
 93. Manlucu J, Sharma V, Koehler J, Warman EN, Wells GA, Gula LJ, et al. Incremental Value of Implantable Cardiac Device Diagnostic Variables Over Clinical Parameters to Predict Mortality in Patients With Mild to Moderate Heart Failure. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(14):1–9.
 94. Galand V, Hwang E, Gandjbakhch E, Sebag F, Marijon E, Boveda S, et al. Impact of COVID-19 on the incidence of cardiac arrhythmias in implantable cardioverter defibrillator recipients followed by remote monitoring. *Arch Cardiovasc Dis*. 2021;114(5):407–14.
 95. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Colvin MM, et al. 2017 ACC / AHA / HFSA Focused Update of the 2013 ACCF / AHA Guideline for the Management

- of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(6):776–803.
96. Málek F, Veselý J, Pudil R, Špinar J, Málek I, Špinarová L, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) with the special contribution of the Hear. *Cor Vasa.* 2022;64:4–55.
 97. Santos M, West E, Skali H, Forman DE, Nadruz W, Shah AM. Resting Heart Rate and Chronotropic Response to Exercise: Prognostic Implications in Heart Failure Across the Left Ventricular Ejection Fraction Spectrum. *J Card Fail.* 2018;24(11):753–62. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2018.09.015>
 98. Malanchini G, Malacrida M, Ferrari P, Leidi C, Ferrari G, Racheli M, et al. Impact of the Coronavirus Disease-19 Outbreak on Physical Activity of Patients With Implantable Cardioverter Defibrillators. *J Card Fail.* 2020;26(10):898–9. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2020.08.005>
 99. Li P, Yu L, Li Y, Karmakar C, Liu C. Increased beat-to-beat variation in diastolic phase percentages in patients with congestive heart failure. *Proc Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc EMBS.* 2017;1328–31.
 100. Lindgren M, Börjesson M. The importance of physical activity and cardiorespiratory fitness for patients with heart failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;176.
 101. Rosero SZ, Younis A, Jones P, McNitt S, Goldenberg I, Zareba W, et al. Utility of cardiovascular implantable electronic device–derived patient activity to predict clinical outcomes. *Hear Rhythm.* 2021;18(8):1344–51. doi: <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2021.04.013>
 102. Shah SA, Kambur T, Chan C, Herrington DM, Liu K, Shah SJ. Relation of short-term heart rate variability to incident heart failure (from the multi-ethnic study of atherosclerosis). *Am J Cardio.* 2013;112(4):533–40. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.04.018>
 103. Sandercock GRH, Brodie DA. The role of heart rate variability in prognosis for different modes of death in chronic heart failure. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 2006;29(8):892–904.
 104. Fei L, Keeling PJ, Sadoul N, Copie X, Malik M, Mckenna WJ, et al. Decreased heart rate variability in patients with congestive heart failure and chronotropic incompetence. *PACE - Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19(4 I):477–83.
 105. Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Szelemej R, Piepoli M, Adamopoulos S, et al.

- Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1997;79(12):1645–50.
106. Mitter SS, Alvarez-Garcia J, Miller MA, Moss N, Lala A. Insights From HeartLogic Multisensor Monitoring During the COVID-19 Pandemic in New York City. *JACC Hear Fail.* 2020;8(12):1053–5.
 107. Miyoshi A, Nishii N, Kubo M, Okamoto Y, Fujii S, Watanabe A, et al. An improved algorithm calculated from intrathoracic impedance can precisely diagnose preclinical heart failure events: Sub-analysis of a multicenter MOMOTARO (Monitoring and Management of OptiVol Alert to Reduce Heart Failure Hospitalization) trial study. *J Cardiol.* 2017;70(5):425–31. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2017.05.004>
 108. De Simone V, Guardalben S, Guarise P, Padovani N, Giacomelli D, Zanotto G. Home Monitoring trends during COVID-19 infection. *J Arrhythmia.* 2021;37(1):240–5.
 109. Mukhtar S. Psychological health during the coronavirus disease 2019 pandemic outbreak. *Int J Soc Psychiatry.* 2020;66(5):512–6.
 110. Pedrosa AL, Bitencourt L, Fróes ACF, Cazumbá MLB, Campos RGB, de Brito SBCS, et al. Emotional, Behavioral, and Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic. *Front Psychol.* 2020;11(October):1–18.
 111. Chagué F, Boulin M, Eicher JC, Bichat F, Saint Jalmes M, Cransac-Miet A, et al. Impact of lockdown on patients with congestive heart failure during the coronavirus disease 2019 pandemic. *ESC Hear Fail.* 2020;7(6):4420–3.
 112. Santos N, Oliveira M, Da Silva N, Cunha PS, Feliciano J, Toste A, et al. Utilidade da monitorização da variabilidade da frequência cardíaca na detecção precoce da descompensação da insuficiência cardíaca [44]. *Rev Port Cardiol.* 2011;30(5):559–63.
 113. Sassone B, Mandini S, Grazzi G, Mazzoni G, Myers J, Pasanisi G. Impact of COVID-19 Pandemic on Physical Activity in Patients with Implantable Cardioverter-Defibrillators. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(5):285–6.

7. Anexos

Anexo I - Proposta de Tese Final Mestrado homologada



CTC.MD.01.04: PROPOSTA FINAL DE TRABALHO DE MESTRADO
CONSELHO TÉCNICO-CIENTÍFICO

ÁREA DEPARTAMENTAL DE ENGENHARIA QUÍMICA

Exmo. Presidente do Conselho Técnico - Científico

ASSUNTO: PROPOSTA DE TRABALHO FINAL DE MESTRADO (TFM)

Nos termos do regulamento do ciclo de estudos conducente ao grau de mestre do ISEL, a respetiva comissão coordenadora do mestrado, submete à V/ consideração a proposta de TFM:

Ano letivo: 2021/2022

Nome do aluno (a): Ana Catarina Gonçalves Pinto de Carvalho		n.º: 48786
Mestrado em: Engenharia Biomédica		Tipo de TFM ⁽¹⁾ : D × TP × ENP <input type="checkbox"/>
Título: Estudo do impacto da pandemia COVID-19 em doentes com Insuficiência Cardíaca portadores de CDI/ CRT		
<p>Resumo:</p> <p>Dado o contexto de pandemia que vivemos é necessário perceber o impacto que o lockdown teve na população de doentes insuficientes cardíacos com dispositivos cardíacos implantáveis, através da monitorização remota destes dispositivos. Deste modo, o presente estudo surge em parceria com o Hospital de Santa Marta através da análise de parâmetros fisiológicos antes, durante e depois dos períodos de confinamento que irá permitir compreender e examinar de forma mais clara, o sentido, a magnitude, o gradiente e a temporalidade da relação entre a variação da atividade física e dos vários parâmetros em análise, quer na fase de diminuição abrupta, quer na fase de recuperação em contexto de mundo real.</p>		

Nome(s) do(s) orientador(es)	Doutoramento/ Título Especialista	Afiliação
Prof. Dr. André Lourenço	Doutorado	ISEL
Dr. Pedro Silva Cunha	Licenciado	Hospital Santa Marta

<p>Coordenador do Mestrado</p>  <p>ISEL, 18/maio/2022</p>	<p>Parecer do Conselho Coordenador de Área Departamental a <u>02 / 06 / 22</u></p> <p>Presidente de Área Departamental</p>  <p>ISEL, <u>02 / 06 / 22</u></p>	<p>Homologado</p> <p>Presidente do Conselho Técnico-Científico</p> <p>Assinado por: JOÃO ALFREDO FERREIRA DOS SANTOS Num. de identificação: 06254943 Data: 2022-07-05 17:00:06+01'00'</p> <p>ISEL, ___ / ___ / ___</p>
--	---	--

⁽¹⁾ Dissertação (D), Trabalho de Projeto (TP) ou Estágio de Natureza Profissional (ENP)

Declaração de Princípios de Privacidade para Doentes que utilizem os Serviços Carelink da Medtronic na Europa

SUMÁRIO

A Medtronic compromete-se a garantir a privacidade e segurança dos seus dados pessoais e a observar toda a legislação e regulamentação aplicáveis no tratamento de dados pessoais. Esta Declaração enuncia, pormenorizadamente, o modo como a Medtronic fará o tratamento dos seus dados pessoais, no âmbito dos Serviços Medtronic CareLink[®]. Ainda o informa do modo como a Medtronic assegura a salvaguarda dos seus dados pessoais. Além disso, define as circunstâncias em que a Medtronic pode transferir os seus dados pessoais para países onde o tratamento dos mesmos pode não ser tão bem protegido pela lei, designadamente para os EUA. A Medtronic leva a protecção dos seus dados pessoais a sério e procura assegurar que todo o tratamento é realizado legalmente, de forma justa, adequada e de acordo com as informações contidas nesta Declaração.

É importante que leia e entenda a presente Declaração, pois iremos solicitar que a assine de forma a confirmarmos o seu consentimento para o tratamento dos seus dados. Caso exista alguma coisa nesta Declaração que não compreenda ou com a qual não concorde, por favor discuta-a com o seu Médico antes de assinar, ou solicite ao seu Médico que lhe forneça os contactos de um representante da Medtronic.

As declarações seguintes resumem o processo de tratamento de dados que a Medtronic irá realizar. Informações mais detalhadas podem ser encontradas nas páginas seguintes desta Declaração. Ao assinar a presente Declaração, declara que está de acordo com a recolha, processamento e utilização dos seus dados pessoais nos termos estabelecidos na mesma.

Pode, a qualquer momento, recusar ou mesmo interromper a sua participação nos Serviços Carelink[®] da Medtronic, sem afectar a qualidade dos seus cuidados de saúde ou a relação com o seu Médico, embora já não possa mais usufruir dos Serviços.

- Autorizo que os meus dados pessoais, que sejam necessários no âmbito dos Serviços, sejam recolhidos dos meus registos médicos, do dispositivo cardíaco implantado e de mim próprio pelo meu Médico, e utilizados e processados (manualmente e por computador) pela Medtronic de acordo com e para os fins estabelecidos nesta Declaração. Esses dados pessoais incluem o meu nome e morada, nome e endereço do meu médico, dados sobre o tipo de dispositivo cardíaco Carelink[®] utilizado e o seu estado (parâmetros do dispositivo, quando deve o dispositivo cardíaco CareLink[®] reagir e de que forma), estado de funcionamento do dispositivo cardíaco Carelink (se os eléctrodos estão correctamente ligados ao dispositivo cardíaco; verificar a impedância dos eléctrodos), dados sobre o funcionamento do meu coração, recolhidos pelo meu monitor Carelink[®] (fornecimento de um electrocardiograma com duração de 10 segundos, lista de episódios do doente (condições do coração que são detectadas e medidas pelo dispositivo cardíaco implantado), programação de alertas do doente, histórico da actividade de estimulação cardíaca, informação do doente introduzida no dispositivo cardíaco (nome; nome do médico...) e taxas de sucesso da terapêutica administrada pelo dispositivo cardíaco implantado. Para o efeito, liberto o(a) meu (minha) Médico(a) da obrigação de sigilo profissional de manter a confidencialidade da minha informação médica.

- Concordo que – tal como previsto mais pormenorizadamente na presente Declaração – a Medtronic possa igualmente utilizar e aceder aos meus dados pessoais armazenados na



Paulo Espiga
Assinatura Eletrónica
Qualificada
2023/02/27 16:42:11
+0000

EXTRATO ATA N.º 7/2023

Assunto: INV 386 - submissão de dossier final de projeto de investigação, para autorização do Conselho de Administração

Para os devidos efeitos, transcreve-se a deliberação do Conselho de Administração do Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, E.P.E., de 17/02/2023, constante da ata n.º 7, referente ao assunto em epígrafe.

INV 386 - submissão de dossier final de projeto de investigação, para autorização do Conselho de Administração

O Conselho de Administração autoriza, nos termos do parecer da Área de Gestão Financeira e de Contabilidade e desde que não implique custos para o CHULC

CHULC, 22/2/2023

P'lo Conselho de Administração

Documento n.º: Extrato n.º 4/57/2023



COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE

Parecer

Data: 11-01-2023

Processo nº 1312/2022

Título: "A interação dinâmica dos parâmetros fisiológicos em doentes insuficientes cardíacos portadores de CDI/CRT durante a pandemia COVID-19"

Relator: Diana Antunes, Dra.

Rececionado pedido de parecer relativamente ao projeto de investigação "A interação dinâmica dos parâmetros fisiológicos em doentes insuficientes cardíacos portadores de CDI/CRT durante a pandemia COVID-19" a ser realizado no Serviço de Cardiologia do Hospital de Santa Marta, pela investigadora Dra. Ana Catarina Carvalho. Este PI fará parte da elaboração de uma tese de mestrado obtenção graduada de Mestre em Engenharia Biomédica pelo Instituto Superior de Engenharia de Lisboa, na área profissional de Técnica de Diagnóstico e Terapêutica, sendo coordenado pelo Dr. Pedro Cunha, assistente hospitalar especialista em Cardiologia a desempenhar funções no Hospital de Santa Marta.

O objetivo principal deste PI será avaliar o efeito temporal das variações na atividade física nos doentes insuficientes cardíacos portadores de CDI/CRT com parâmetros fisiológicos disponibilizados pela monitorização remota em fase pandémica COVID-19. Trata-se de estudo retrospectivo, analítico e longitudinal de amostragem sistemático de doentes com insuficiência cardíaca com dispositivos cardíacos cardio-implantados CDI/CRT's do sistema de monitorização remota CARELINK dos dispositivos MEDTRONIC seguidos em consulta de follow-up remoto no Hospital de Santa Marta entre fevereiro de 2020 a novembro de 2021.

Serão incluídos doentes com mais de 18 anos, com diagnóstico de insuficiência cardíaca portadores de dispositivos cardíacos implantados CDI/CRT seguidos em consulta de follow-up remoto. A informação será consultada através do processo clínico, SClínico e plataforma Carelink, e os dados recolhidos serão a análise temporal de dados cardiológicos, variabilidade da frequência cardíaca, média da FC, média da FC noturna, impedância torácica, prevalência de arritmias auriculares e ventriculares.

Os dados serão recolhidos e registados em base de dados com um código criado de forma a não ser identificado a sua identidade a preservar sempre a anonimização dos participantes. No protocolo do estudo é referido que terá sido obtido consentimento informado aquando da inclusão do utente na consulta de follow-up remoto, no entanto por se tratar de estudo retrospectivo não foi prevista a obtenção de consentimento informado específico. Foi apresentado formulário de notificação de utilização de dados pessoais pelo Gabinete de Registo e Apoio aos Projetos, do Centro de Investigação, com apreciação global como "Estudo em conformidade com o RGPD".

Foram disponibilizados os respetivos pareceres hierárquicos. Este projeto não apresentará custos para o Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central.

O estudo não levanta questões do ponto de vista ético, respeitando as normas de boa prática clínica, pelo que esta Comissão entende emitir parecer favorável à sua realização

O Vice-Presidente da Comissão de Ética

(João Alves)

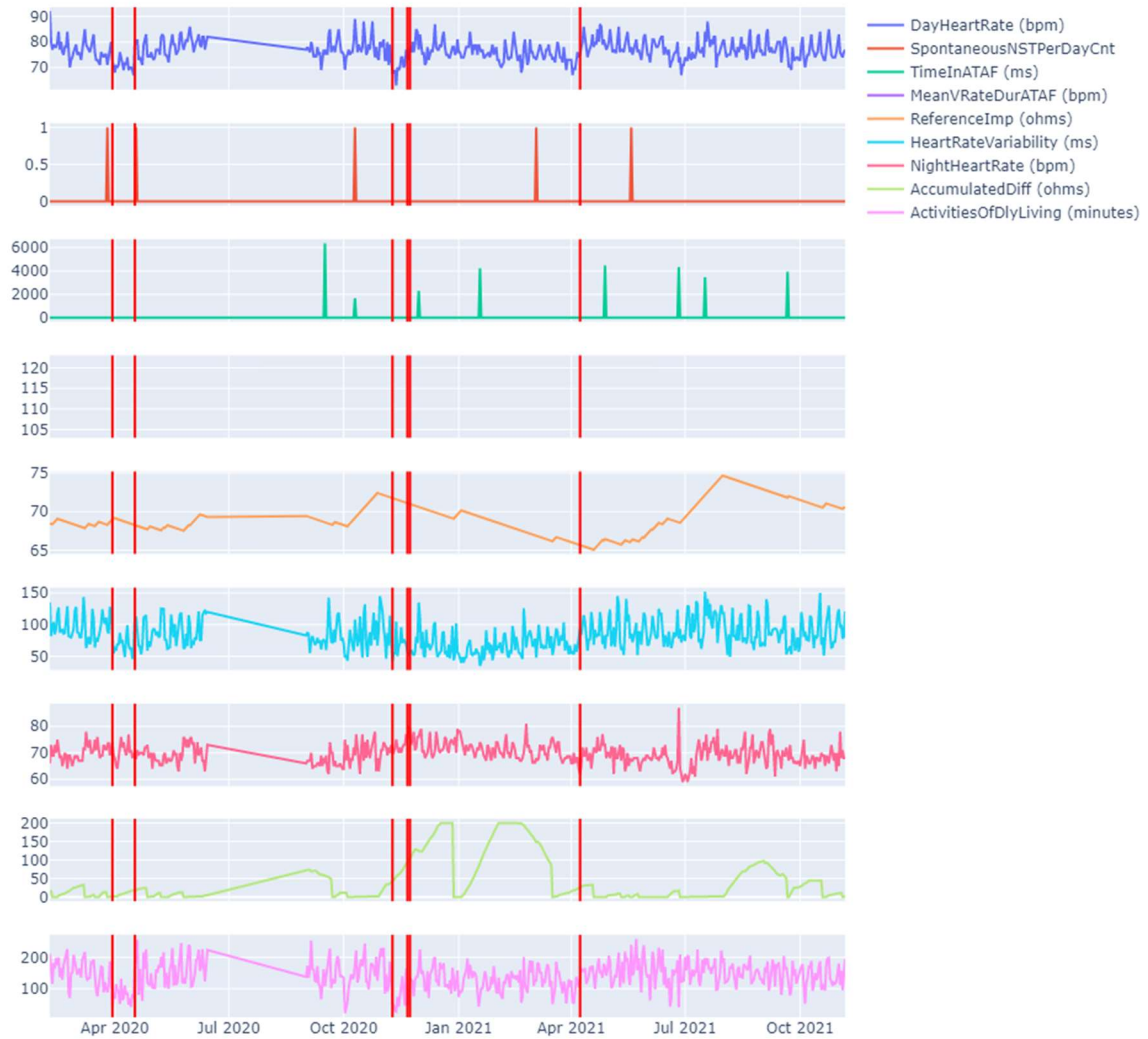
8. Apêndices

Apêndice A- Dicionário de variáveis

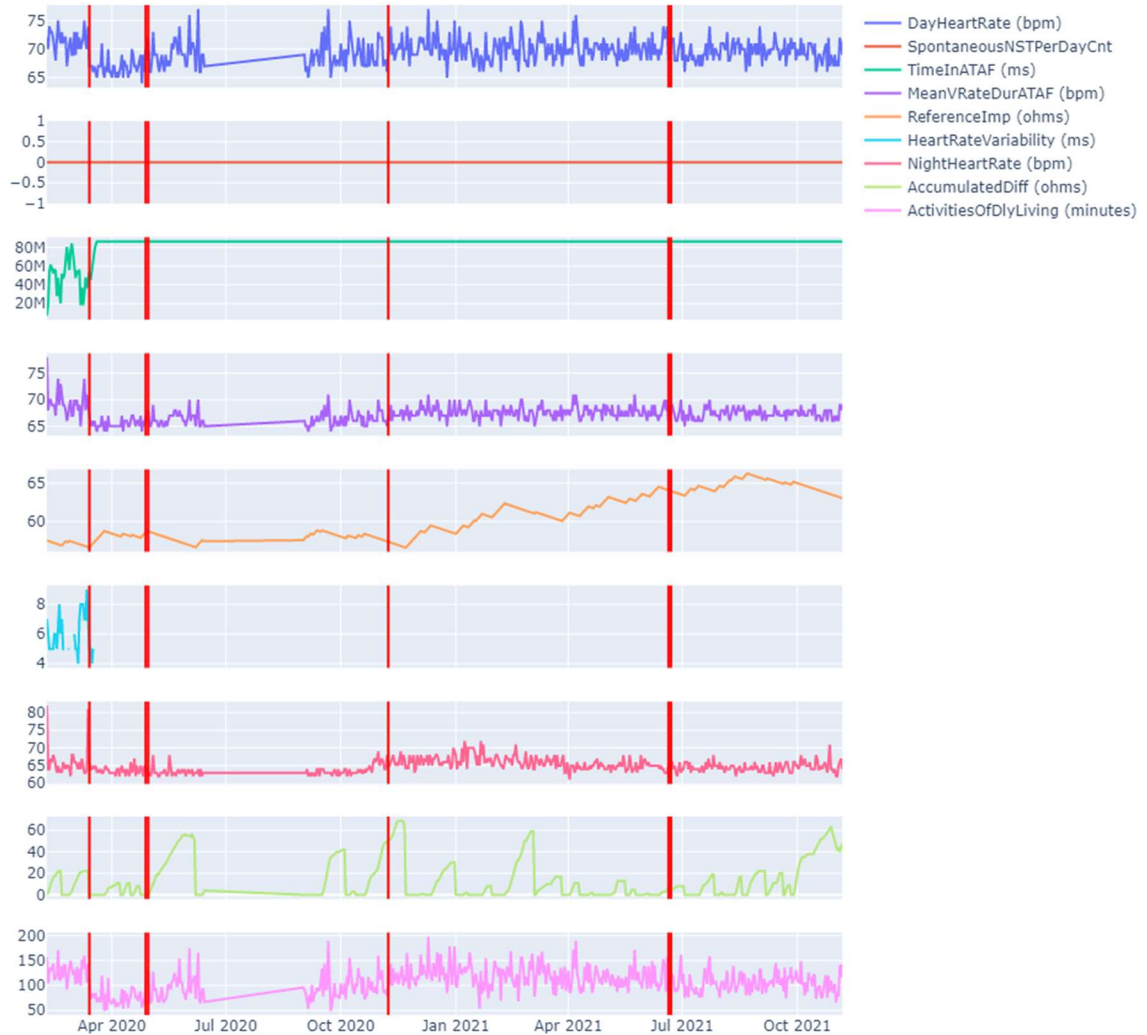
Variável	Valor Cardíaco	Descrição	Condição, - Escala de medição
TRANSMISSÃO			
	Número de série do DCI	Identificador exclusivo do participante	
	Data da transmissão	A data em que a tendência foi registada e atualizada com base na transmissão automática e diária dos dados RM	Contínua
PARTICIPATION / DEMOGRAPHIC DATA			
		Data de Nascimento	Contínua, Métrica
		Sexo	Discreta, Nominal
		Data da implantação do dispositivo	Contínua
DADOS CLÍNICOS			
INSUFICIÊNCIA CARDÍACA			
Etiologia:		Isquêmica, n (%) Cardiomiopatia dilatada, n (%) Valvular, n (%) Congênita, n (%) Cardiomiopatia hipertrófica, n (%)	Discreta, Nominal
Fração de ejeção (média ± SD)		Fração de ejeção, % (média ± SD)	Contínua
NYHA baseline		Classe NYHA no implante do DCI, n (%) I II III IV	Discreta, Ordinal
PARÂMETROS CLÍNICOS			
FREQUÊNCIA CARDÍACA			
	Frequência cardíaca diurna (bpm)	Frequência cardíaca média diária definida como o período de 12 horas, das 8h00 às 20h00, conforme indicado pelo relógio do dispositivo.	Contínua

	Frequência cardíaca noturna (bpm)	Frequência cardíaca noturna média definida como o período de quatro horas, da meia-noite às 4h, conforme indicado pelo relógio do dispositivo.	Contínua
	Variabilidade da frequência cardíaca (ms)	A VFC contínua foi medida como o desvio padrão da mediana dos intervalos Auriculares de 5 minutos (SDAAM) detetados pelo dispositivo.	Contínua
IMPEDÂNCIA INTRATORÁCICA			
	Impedância diária (Ω)	Medição diária da impedância torácica média.	Contínua
	Impedância de referência (Ω)	Representativo de uma linha de base, e da impedância torácica volumétrica. É ajustado com base nas variações nas medições diárias da impedância intratorácica.	Contínua
	Impedância acumulativa(Ω)	Representante de um índice diário de fluidos. É a diferença entre a impedância torácica basal e a medição diária real. o índice de fluido de impedância intratorácica acima do limite programado (60 Ω)	Contínua
ATIVIDADE FÍSICA			
	Atividades da vida diária (minutos/dia)	Minutos ativos por dia com base no sensor piezoelétrico - acelerômetro de resposta de frequência do dispositivo.	Contínua
EVENTOS / RESULTADOS CLÍNICOS			
ARRITMIA AURICULAR			
	Tempo em AT/AF (ms)	Duração cumulativa de um(s) episódio(s) de AT/AF, em milissegundos, ocorridos naquele determinado dia.	Se presente- Contínua
	Média da FC durante AT/AF (bpm)	FC ventriculares médias durante episódios diários de arritmia auricular.	Se presente- Média- Contínua
ARRITMIA VENTRICULAR			
	Contagem de Sístoles prematuras ventricular/dia	Contagem diária de SPV.	Contínua

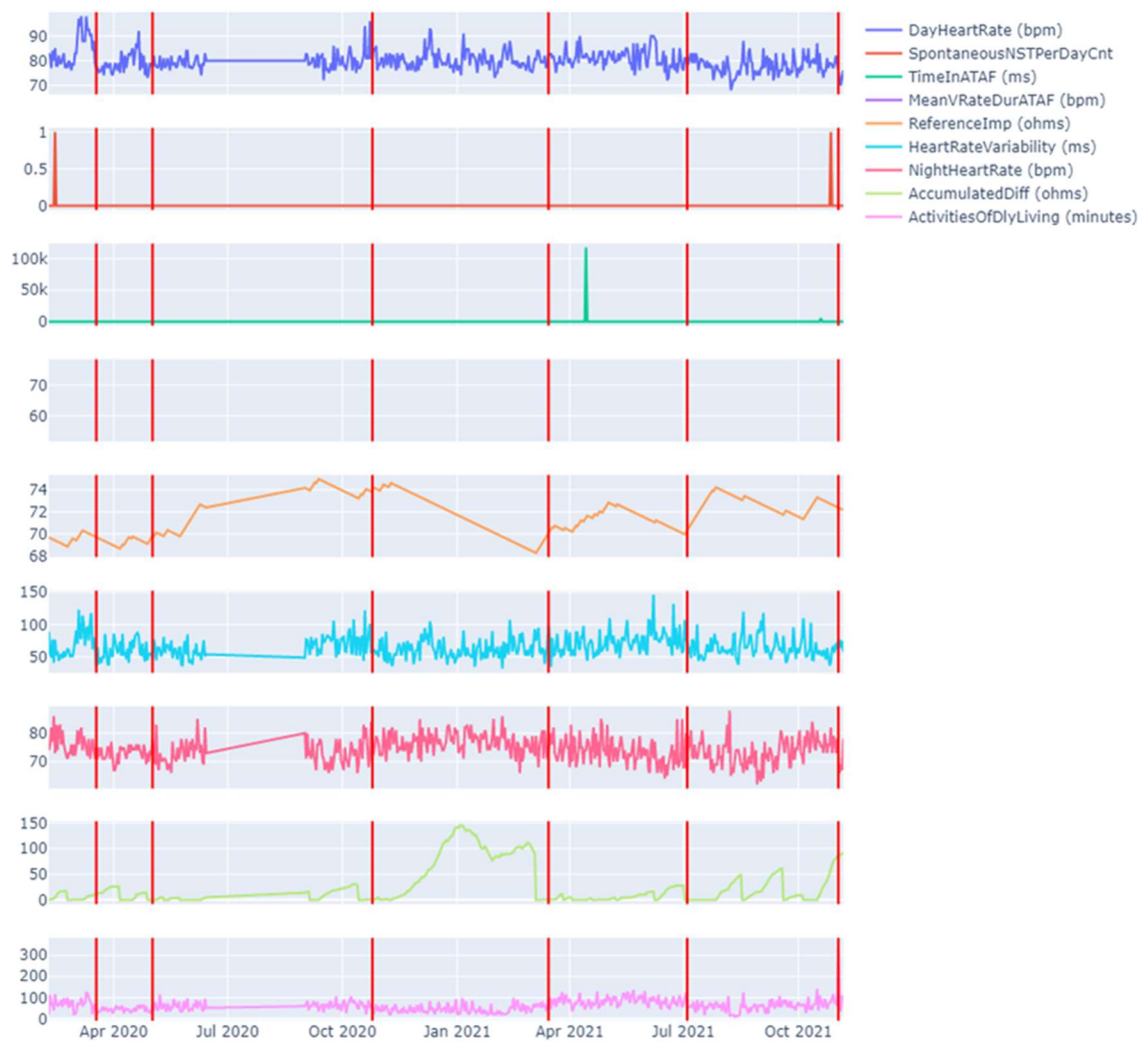
Apêndice B- Exemplos de Gráficos de tendências das variáveis de MR, dos indivíduos que evidenciaram maior variabilidade em cada uma das variáveis em estudo, criados segundo o modelo gaussiano



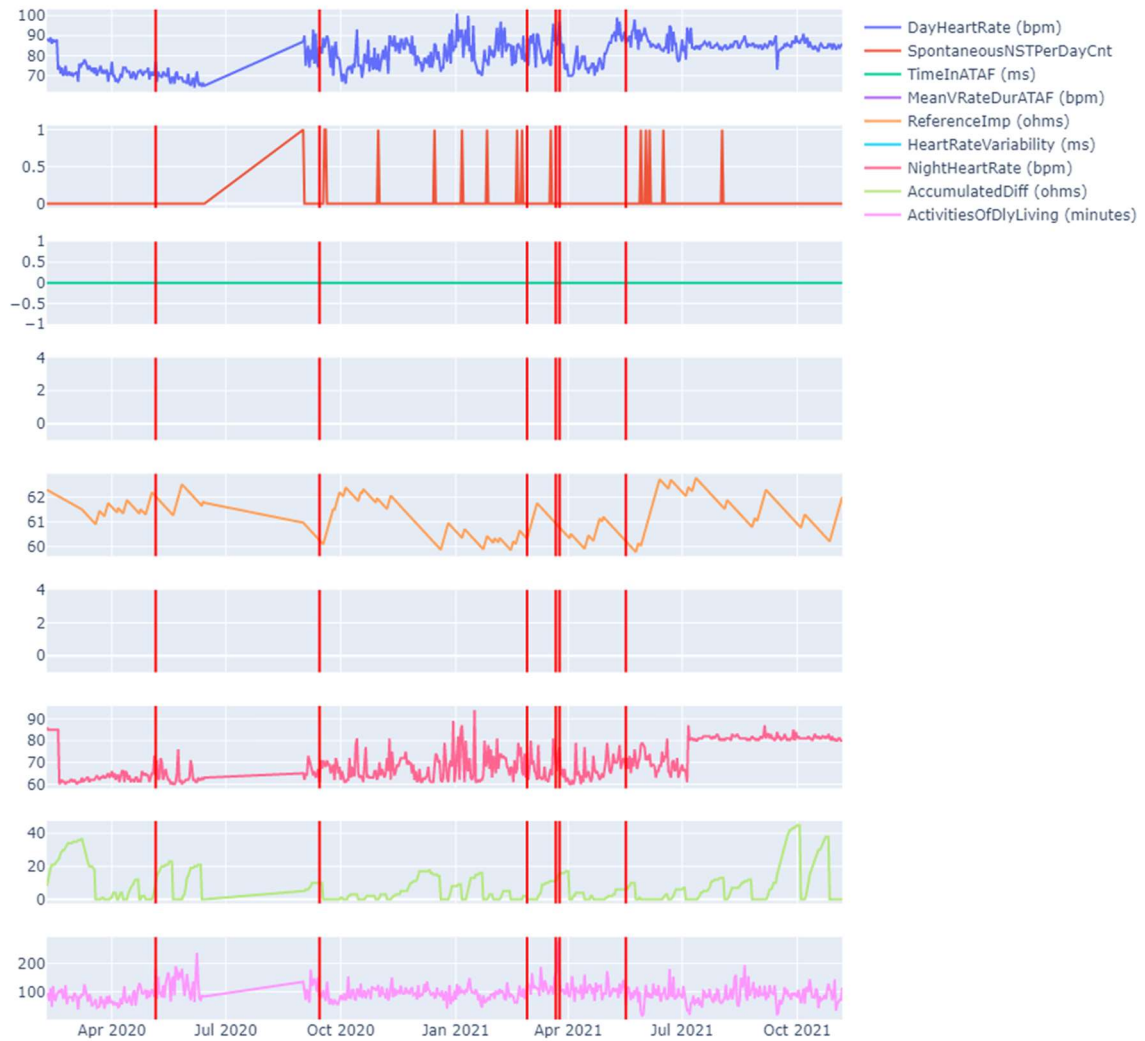
Notem-se que neste, um dos 79 modelos criados pelo modelo gaussiano, que identifica os *breakpoints*, marcados verticalmente pelas linhas vermelhas, da mudança na variável atividade física representada pela última curva (rosá-claro), coincidentes com o aumento da curva da variável IT acumulativa (verde-claro) após o 4º *breakpoint* mais intenso.



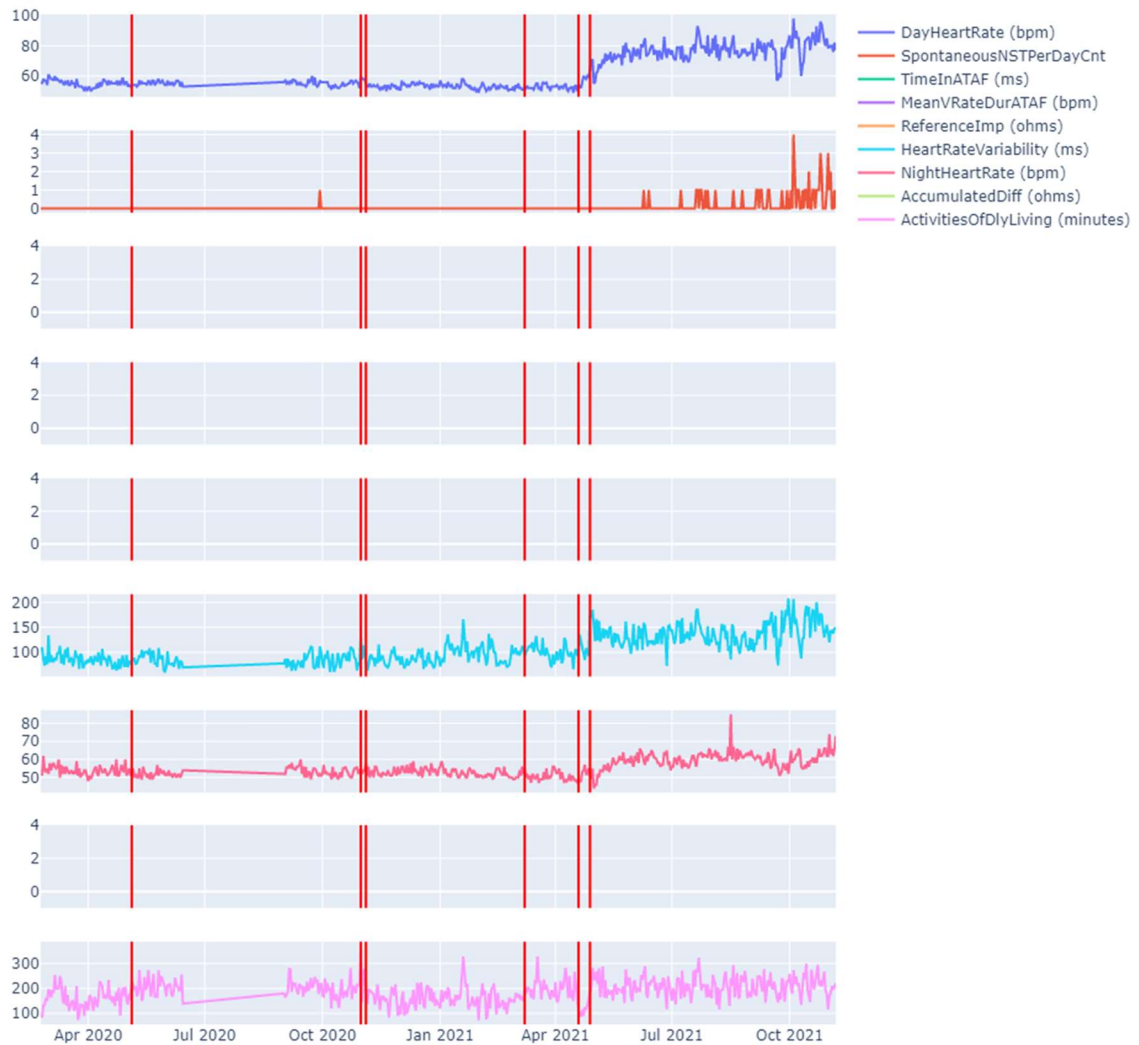
Notem-se que neste, um dos 79 modelos criados pelo modelo gaussiano, que identifica os breakpoints, marcados verticalmente pelas linhas vermelhas, da mudança na variável atividade física representada pela última curva (rosaclear), coincidentes com o aumento gradual da IT acumulativa após o 2º e o 3º breakpoint um aumento para o valor máximo no tempo em AT/AF (verde-escuro) após o 2º *breakpoint*.



Notem-se que neste, um dos 79 modelos criados pelo modelo gaussiano, *que* identifica os breakpoints, marcados verticalmente pelas linhas vermelhas, da mudança na variável atividade *física* representada pela *última* curva (*rosa-claro*), *coincidentes com* o aumento da curva da variável IT de referência (cor de laranja) após o 2º breakpoint e só após o 3º breakpoint verificou-se o aumento da IT acumulativa (verde-claro).



Notem-se que neste, um dos 79 modelos criados pelo modelo gaussiano, que identifica os *breakpoints*, marcados verticalmente pelas linhas vermelhas, da mudança na variável atividade física representada pela última curva (rosa-claro), coincidentes com o aumento da curva da variável SPV/ dia (vermelha) após o 2º *breakpoint*, assim como da variável FC diurna (Azul-escuro). E ainda, na diminuição e instabilidade na variável FC noturna (rosa-escuro) que só normaliza no períodos pós-confinamento.



Notem-se que neste exemplo, um dos 79 modelos criados pelo modelo gaussiano, que identifica os *breakpoints*, marcados verticalmente pelas linhas vermelhas, da mudança na variável atividade física representada pela última curva (rosa-claro), coincidentes com o aumento tardio das variáveis FC diurna (azul-escuro), SPV/dia (vermelho), da VFC (azul-claro) e da FC noturna (rosa-escuro) após o 5º *breakpoint*.

Apêndice C- Tabela com os valores do impacto dos períodos em estudo nos diferentes parâmetros fisiológicos

		Nº observações	N	Mean	SD
SPV(n/dia)	pré confinamento	2910	73	0.0	0.2
	1ºconfinamento	3347	73	0.0	0.1
	pós 1ºconfinamento	13225	73	0.0	0.3
	2ºconfinamento	3404	73	0.1	0.5
	pós 2ºconfinamento	3478	73	0.0	0.2
	3ºconfinamento	1109	73	0.1	0.5
	pós confinamento	12646	73	0.0	0.2
Impedância acumulativa- (Optivol®) (Ω)	pré confinamento	1157	30	23.2	37.6
	1ºconfinamento	1364	30	36.7	52.7
	pós 1ºconfinamento	5455	30	25.3	20.8
	2ºconfinamento	1395	30	40.1	50.0
	pós 2ºconfinamento	1426	30	27.0	42.1
	3ºconfinamento	434	30	21.0	49.0
	pós confinamento	5193	30	15.6	13.1
FC noturna (bpm)	pré confinamento	2986	77	63.9	8.3
	1ºconfinamento	3449	77	62.5	8.2
	pós 1ºconfinamento	13863	77	63.67	9.34
	2ºconfinamento	3510	77	63.6	10.1
	pós 2ºconfinamento	3588	77	62.9	9.4
	3ºconfinamento	1092	7	62.5	9.9
	pós confinamento	13329	77	63.2	9.2
FC diurna (bpm)	pré confinamento	2873	74	70.3	9.3
	1ºconfinamento	3317	74	68.2	9.1
	pós 1ºconfinamento	13329	74	69.9	9.6
	2ºconfinamento	3375	74	68.7	10.3
	pós 2ºconfinamento	3450	74	69.2	9.8
	3ºconfinamento	1050	74	69.4	10.2
	pós confinamento	12766	74	69.9	9.6
Atividade da vida diária (minutos/dia)	pré confinamento	2987	79	190.3	124.3
	1ºconfinamento	3449	79	148.6	110.6
	pós 1ºconfinamento	13863	79	173.3	120.8
	2ºconfinamento	3510	79	152.2	115.3
	pós 2ºconfinamento	3588	79	170.7	122.4
	3ºconfinamento	1092	79	171.8	121.0
	pós confinamento	13329	79	173.4	117.4
Variabilidade da FC (ms)	pré confinamento	2547	63	100.9	31.5
	1ºconfinamento	2900	63	98.0	31.8
	pós 1ºconfinamento	11606	63	98.7	32.4
	2ºconfinamento	2949	63	98.5	32.2
	pós 2ºconfinamento	2979	63	99.2	31.2
	3ºconfinamento	898	63	99.9	33.1
	pós confinamento	10834	63	97.6	31.7