



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

Ana Paula do Prado Cardoso de Souza

**Importância da Variabilidade da Frequência Cardíaca
e dos Gráficos de Recorrência como marcadores de
prognóstico em pacientes de Unidade de Terapia
Intensiva**

São José do Rio Preto

2020

Ana Paula do Prado Cardoso de Souza

**Importância da Variabilidade da Frequência Cardíaca
e dos Gráficos de Recorrência como Marcadores de
Prognóstico em Pacientes de Unidade de Terapia
Intensiva**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu* em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, para obtenção do Título de Mestre.

Área de Concentração: Processo de Trabalho em Saúde.

Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar nos Ciclos de Vida.

Grupo de Pesquisa: Núcleo Transdisciplinar para o Estudo do Caos e da Complexidade.

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

São José do Rio Preto

2020

Ficha Catalográfica

Prado Cardoso de Souza, Ana Paula
Importância da Variabilidade da Frequência Cardíaca e dos Gráficos de
Recorrência como Marcadores de Prognósticos em Pacientes de
Unidade de Terapia Intensiva.
São José do Rio Preto; 2020.
67 p.
Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*
em Enfermagem da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.
Área de Concentração: Processo de Trabalho em Saúde.
Linha de Pesquisa: Processo de Cuidar nos Ciclos de Vida.
Grupo de Pesquisa: Núcleo Transdisciplinar para o Estudo do Caos e
da Complexidade.
Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy
Unidade de Terapia Intensiva, Variabilidade da Frequência Cardíaca,
Domínio Linear, Domínio não Linear, Sistema Nervoso Autônomo,
Teoria do Caos.

BANCA EXAMINADORA

Prof^(a). Dr^(a). Moacir Fernandes de Godoy
Presidente - FAMERP

Prof^(a). Dr^(a). Luiz Fávio Franqueiro
Examinador - Universidade Brasil

Prof^(a). Dr^(a) Vânia Del' Arco Paschoal
Examinadora - FAMERP

Prof^(a). Dr^(a). Valter Luís Pereira Júnior
Suplente - Universidade Brasil

Prof^(a). Dr^(a). Adriana Carta
Suplente - UNIFEV

Prof^(a). Dr^(a) Nádia Antonia Aparecida Polleti
Suplente - FAMERP

São José do Rio Preto, 02/12/2020

DEDICATÓRIA

Ao meu esposo Isaías

Gratidão! Não conseguiria expressar em palavras tudo que ele faz por mim; meu companheiro de todas as horas.

Ao meu filho Pedro

Que ainda em meu ventre me deu forças e se tornou meu maior incentivo e motivo de ser cada dia melhor.

Aos meus pais

Responsáveis pela minha formação acadêmica, profissional e, principalmente, humana, sempre me incentivando com muito amor. Vocês fizeram com que eu acreditasse que esse momento seria possível.

À minha irmã Ana Lúcia, minha avó Aparecida e familiares

Que sempre me incentivaram e acreditaram na minha capacidade.

AGRADECIMENTO ESPECIAL

À Deus

Pela sua presença em minha vida, por me dar forças e me ajudar a superar cada obstáculo em meu caminho.

Ao Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

Meu grande orientador, pessoa admirável por seu conhecimento e imensa humildade em ensinar. Muito obrigada pela confiança de ter acreditado e tornado este objetivo possível.

Ao Prof. Dr. Valter Luís Pereira Júnior

Meu maior incentivador, sempre enaltecendo minha capacidade profissional e me ajudando a tornar esse sonho possível.

Aos Pacientes

Sem eles, nada seria possível.

AGRADECIMENTOS

À Santa Casa de Fernandópolis e à Equipe da UTI

Por permitirem que este trabalho fosse realizado em suas dependências e pela compreensão da equipe médica, de enfermagem e fisioterapeutas que sempre me receberam de braços abertos e facilitaram as longas horas que estive no setor.

À equipe IACor - Instituto Avançado do Coração

Onde me torno cada dia melhor, agradeço a oportunidade de trabalhar com profissionais tão dedicados! Meu agradecimento aos médicos **Dr. Rodrigo Araújo, Dr. José Alberto Rios, Dr. Zigomar Cury e Dr. Luiz Flávio Franqueiro** pelo incentivo e pela compreensão das minhas ausências. Agradeço a toda equipe do instituto: **Priscila Santos, Noemi Martins, Karina Marques, Juliana Rodrigues, Selma Andrade, Paula Pinheiro, Mauro Uliana, Vinicius Domingos, Gilza Sousa e Mara Rúbia** por todo incentivo nessa caminhada.

Aos meus amigos

Que me ajudaram, ou com palavras ou com atos de apoio: **Ingridi Truzzi, Cidinha Athayde, Maira Cazarin, Gabriela Duran, Elaine e Edmilson Pinheiro** e tantos outros que por traição da minha memória não mencionei, mas que certamente fizeram parte dessa história...

Aos **Coordenadores do programa de Pós-Graduação e a Diretoria Adjunta da Pós-Graduação** pela oportunidade concedida.

Aos **funcionários da secretaria da Pós-Graduação**, pela atenção prestada, especialmente a **Juliana** e a **Sônia** por toda ajuda e empatia durante todo esse tempo.

A todos os membros do **NUTECC (Núcleo de Transdisciplinar para o Estudo do Caos e da Complexidade)** por incentivar as pesquisas.

EPÍGRAFE

“Se eu vi mais longe, foi por estar de pé sobre ombros de gigantes”.

(Isaac Newton)

SUMÁRIO

Lista de Figuras.....	I
Lista de Tabelas e Quadros.....	V
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	VI
Resumo.....	X
Abstract.....	XI
Resumen.....	XII
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	4
1.2 Métodos Lineares.....	6
1.3 Métodos Não Lineares.....	8
2. OBJETIVO.....	21
3. MÉTODO	23
3.1 Critérios de Inclusão.....	25
3.2 Critérios de Exclusão.....	25
3.3 Hipótese.....	25
3.4 Aspectos Éticos.....	26
3.5 Análise Estatística.....	26
4. RESULTADOS.....	27
5. DISCUSSÃO.....	43
6. CONCLUSÃO.....	54
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	56
8. ANEXOS.....	61
9. APÊNDICES.....	64

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** (a) Tacograma de um indivíduo saudável durante o período do sono (com 512 batimentos). Em (b) espectro paramétrico AR correspondente (obtido a partir das equações de Yule-Walker com resolução através do algoritmo de Durbin-Levinson) e decomposição automática do espectro nas componentes VLF, LF (marcada a cinza escuro) e HF (marcada a cinza claro). (Leite A, Silva ME, Rocha AP. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis, doentes com insuficiência cardíaca e doentes transplantados. 2013; 9 (4); 54-63. DOI: 10.6063/motricidade.9(4).1139). 8
- Figura 2.** Gráfico de Poincaré de um adulto jovem normal (A) e de um recém-nascido normal (B). A dispersão tanto de curto (SD1) quanto de longo prazo (SD2) no painel B está menor do que no painel A. (Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. Rev BrasCirCardiovasc 2009; 24(2): 205-217). 11
- Figura 3.** Representa um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1. (Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2014, 123 12

p. [acesso em Jan 13] Disponível em: http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti_dissert.pdf)

Figura 4. Representa as linhas diagonais no gráfico de recorrência no 13

modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1. (Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2014, 123 p. [acesso em Jan 13] Disponível em: http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti_dissert.pdf)

Figura 5. Representa as linhas verticais no gráfico de recorrência no 14

modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1. (Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2014, 123 p. [acesso em Jan 13] Disponível em: http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti_dissert.pdf).

Figura 6. Representa o cálculo do determinismo no modelo de 16

construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1. (Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos

submetidos à hemodiálise. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2014, 123 p. [acesso em Jan 13] Disponível em: http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti_dissert.pdf).

- Figura 7.** Representa do cálculo do comprimento médio (L_{mean}) e o máximo (L_{max}) das linhas diagonais (extensão mínima 2) no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1. (Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2014, 123 p. [acesso em Jan 13] Disponível em: http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti_dissert.pdf).
- Figura 8.** Representação do cálculo da Entropia ($En_{Shannon}$) no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1. (Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2014, 123 p. [acesso em Jan 13] Disponível em: http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti_dissert.pdf).

- Figura 9.** Representa o cálculo TT no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1 e extensão mínima de linhas verticais = 2. (Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2014, 123 p. [acesso em Jan 13] Disponível em: http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti_dissert.pdf).
- Figura 10.** Representação gráfica da análise entre os grupos em relação a idade. 32
- Figura 11.** Representação gráfica da análise entre os grupos em relação a pressão arterial sistólica. 33
- Figura 12.** Representação gráfica da análise entre os grupos em relação a pressão arterial diastólica. 34
- Figura 13.** Representação gráfica da análise entre os grupos em relação a SD1. 39
- Figura 14.** Representação gráfica da análise entre os grupos em relação a SD2. 40
- Figura 15.** Ilustração dos Gráficos de Recorrência do grupo óbito. 41
- Figura 16.** Ilustração dos Gráficos de Recorrência do grupo sobrevivente. 42

LISTA DE TABELAS E QUADROS

- Quadro 1.** Definição dos índices do domínio do tempo da VFC. Quadro 6
adaptado a partir de: Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação de título de Mestrado. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2015, 123 p.
- Tabela 1.** Classificação dos pacientes na análise comparativa entre os 27
grupos (Óbito e Sobrevivente).
- Tabela 2.** Classificação dos pacientes quanto ao diagnóstico inicial do 28
período de internação e comorbidades.
- Tabela 3.** Análise comparativa entre os grupos em relação ao sexo. 29
- Tabela 4.** Análise comparativa entre os grupos quanto aos dados 29
paramétricos.
- Tabela 5.** Diferença na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio do 33
tempo entre pacientes do grupo óbito e do grupo sobrevivente.
- Tabela 6.** Diferença na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio da 34
frequência entre pacientes do grupo óbito e do grupo sobrevivente.
- Tabela 7.** Diferença na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio não 35
linear – teoria do caos entre pacientes do grupo óbito e do grupo sobrevivente.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

Alfa 1	% Recorrência
ApEn	Entropia Aproximada
SampEn	Entropia Amostral
DET	Determinismo
DFA	Análise das Flutuações Depuradas de Tendências
DM	Diabetes Mellitus
Enshannon	Entropia de Shannon
FC	Frequência Cardíaca
FD	Dimensão Fractal
HE	Expoente de Hurst – componente de alta frequência (em %)
HF (Hz)	Componente de alta frequência (em hertz)
HF (ms ²)	Componente de alta frequência (em ms ²)
HF (nu)	Componente de alta frequência (em unidades normalizadas)
HR	Heart Rate
HRV	Heart Rate Variability
HRVTRI	Índice Triangular
Hz	Hertz
I	Diagonal
Laminaridade	Tempo médio em que dois segmentos da trajetória permanecem evoluindo de forma similar em um estado do sistema
LE	Expoente de Lyapunov
LF(%)	Componente de baixa frequência (em%)
LF (Hz)	Componente de baixa frequência (em hertz)

LF (ms ²)	Componente de baixa frequência (em ms ²)
LF (nu)	Componente de baixa frequência (em unidades normalizadas)
LF/HF	Relação LF/HF
Lmax	Comprimento máximo da linha diagonal
Lmean	Comprimento médio da linha diagonal
Mean HR	Intervalo médio, em milissegundos, entre os batimentos cardíacos
Mean RR	Média dos intervalos RR
MS	Milissegundos
N	Número de pacientes
NN50	Quantidade de diferenças de intervalo entre batimentos normais sucessivos superior
P	Nível de Significância
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PNN50	Proporção resultante da divisão da quantidade de diferenças de intervalo entre batimentos normais sucessivos superior a 50 milissegundos pela quantidade de intervalos entre batimentos normais sucessivos.
PNS index	Índice Sistema Nervoso Parassimpático
REC%	Taxa de recorrência
Recorrência	Probabilidade de um estado ocorrer em um espaço fase
RMSSD	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado.
RR	Intervalo entre dois batimentos cardíacos consecutivos

SD1	Desvio-padrão da perpendicular à linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade instantânea do intervalo RR)
SD2	Desvio-padrão da linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade contínua)
SDANN	Desvio-padrão do intervalo médio entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos em curto período (geralmente 5 minutos)
SDNN	Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos
SDNNi	Média do desvio padrão dos intervalos R-R normais calculados em intervalos de 5 minutos
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNS index	Índice Sistema Nervoso Simpático
Stress Index	Índice Estresse
TST	Filtragem Tamanho da Série Temporal
TT	Tempo de aprisionamento
TINN	Interpolação triangular dos intervalos entre batimentos normais
Total Power (ms ²)	Potência total (em ms ²)
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VFC	Variabilidade da frequência Cardíaca
VLP (%)	frequência muito baixa (em %)
VLF (Hz)	frequência muito baixa (em hertz)
VLF (ms ²)	Frequência muito baixa (em ms ²)
VLF	Frequência muito baixa
±	Desvio Padrão

%	Percentual
[]	Mediana
{}	Quartil inferior – Quartil superior

RESUMO

INTRODUÇÃO: As Unidades de Terapia Intensiva destinam-se ao atendimento de pacientes de alto risco, executando assistência ininterrupta de equipe multidisciplinar com equipamentos específicos. Essas unidades demandam de custos crescentes, sendo necessário dados precisos da gravidade e prognóstico dos pacientes, possibilitando intervenções da equipe de saúde, tanto para assistência quanto ao planejamento de recursos. Assim, definir um marcador prognóstico neste cenário é de suma importância. **OBJETIVOS:** Avaliar pacientes internados em UTI por diferentes diagnósticos, considerando-se as mudanças no estado clínico e suas respectivas alterações autonômicas, comparativamente nos diferentes domínios da Variabilidade da Frequência Cardíaca. Relacionar as variáveis da VFC associada à maior probabilidade de morte e/ou pior prognóstico em curto período. **MÉTODOS:** Para análise da VFC foi utilizada a coleta de séries temporais de batimentos cardíacos com auxílio do frequencímetro Polar Advanced RS800CX, por cerca de 30 minutos. Foram analisados 92 pacientes. Os dados foram filtrados e posteriormente analisados com o software Kubios HRV Analysis. Foram selecionadas as variáveis no domínio do tempo, frequência e não linear. Foi realizado levantamento de dados clínicos do período da internação até a alta. **RESULTADOS:** No grupo óbito 50% eram tabagistas e 68,8% hipertensos, quanto às comorbidades como causa da internação; 34,8% foram por doenças respiratórias. No grupo óbito, houve predominância do sexo masculino (68,8%) e houve mais óbitos nos pacientes em ventilação mecânica (78,1%). Foi Constatada diferença significativa da variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos óbito versus sobreviventes no domínio do tempo [SNS Index ($6,7 \pm 4,2$; $4,7 \pm 3,9$; $P = 0,0257$), Stress Index ($40,6 \pm 20,7$; $29,9 \pm 19,7$; $P = 0,0160$), SDNN ($8,4 \pm 10,4$; $15,4 \pm 13,1$; $P = 0,011$), RRTRI Index ($2,8 \pm 3,1$; $4,4 \pm 3,4$; $P = 0,0345$) e TINN ($54,8 \pm 55,9$; $92,2 \pm 73,9$; $P = 0,0126$)], no domínio da frequência [VLFm² ($13,2 \pm 26,4$; $35,5 \pm 63,1$; $P = 0,0092$), LFM² ($63,4 \pm 152,7$; $193,9 \pm 358,1$; $P = 0,0012$), HFm² ($55,1 \pm 194,1$; $135,3 \pm 294,4$; $P = 0,0004$) e Total Power m² ($132,3 \pm 357,3$; $365,2 \pm 685,6$; $P = 0,0006$)] e no domínio não linear [SD1 ($6,5 \pm 9,7$; $10,7 \pm 10,4$; $P = 0,001$), SD2 ($9,7 \pm 11,3$; $18,5 \pm 15,8$; $P = 0,0004$)], respectivamente. A análise por meio de Gráficos de Recorrência não evidenciou diferenças entre os grupos pela análise quantitativa enquanto que a análise qualitativa sugeriu maior presença de formas geométricas, aumento da trama e quadrados escuros, tudo isso indicando maior linearidade no grupo dos óbitos. **CONCLUSÃO:** Podemos concluir que a VFC com o auxílio dos Gráficos de Recorrência permite a diferenciação na gravidade nos estados de saúde, podendo atuar como um marcador de prognóstico tanto na melhora do quadro clínico ou provável morte.

DESCRITORES: Unidade de Terapia Intensiva, Variabilidade da Frequência Cardíaca, Domínio Linear, Domínio não Linear, Sistema Nervoso Autônomo, Teoria do Caos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The Intensive Care Units are designed to assist high-risk patients, performing uninterrupted care by a multidisciplinary team with appropriate equipment. These units demand increasing costs, requiring specific data on the severity and prognosis of patients, enabling interventions by the health team, both for assistance and resource planning. Thus, defining a prognostic marker in this setting is of utmost importance. **OBJECTIVES:** To evaluate patients admitted into the ICU by different diagnoses, considering the changes in their clinical status and their respective autonomic changes, comparatively in the different domains of Cardiac Frequency Variability. To associate HRV variables with higher probability of death and/or worse prognosis in a short term. **METHOD:** For HRV analysis, the collection of time series of heartbeats was used with the aid of the Polar Advanced RS800CX frequency meter, for about 30 minutes. A total of 92 patients were analyzed. Data were screened and subsequently analyzed with the Kubios HRV Analysis software. Time, frequency and non-linear variables were selected. A survey of clinical data was carried out from the period of hospitalization to discharge. **RESULTS:** In the death group, 50% were smokers and 68.8% were hypertensive, while comorbidities as a cause of hospitalization; 34.8% were due to respiratory diseases. In the death group, males were predominant (68.8%), and more deaths in patients on mechanical ventilation (78.1%). Significant difference in heart rate variability was found between death versus time-domain survivors [SNS Index (6.7 ± 4.2 ; 4.7 ± 3.9 ; $P = 0.0257$), Stress Index (40.6 ± 20.7 ; 29.9 ± 19.7 ; $P = 0.0160$), SDNN (8.4 ± 10.4 ; 15.4 ± 13.1 ; $P = 0.011$), RRTRI Index (2.8 ± 3.1 ; 4.4 ± 3.4 ; $P = 0.0345$) and TINN (54.8 ± 55.9 ; 92.2 ± 73.9 ; $P = 0.0126$)], in the frequency domain [VLFm² (13.2 ± 26.4 ; 35.5 ± 63.1 ; $P = 0.0092$), LFM² (63.4 ± 152.7 ; 193.9 ± 358.1 ; $P = 0.0012$), HFm² (55.1 ± 194.1 ; 135.3 ± 294.4 ; $P = 0.0004$) and Total Power m² (132.3 ± 357.3 ; 365.2 ± 685.6 ; $P = 0.0006$)] and in the non-linear domain [SD1 (6.5 ± 9 ; 10.7 ± 10.4 ; $P = 0.001$), SD2 (9.7 ± 11.3 ; 18.5 ± 15.8 ; $P = 0.0004$)], respectively. The analysis by means of Recurrence Graphs did not show differences between the groups by the quantitative analysis, while the qualitative analysis suggested a greater presence of geometric shapes, increased plot and dark squares; all pointing out a greater linearity in the group of deaths. **CONCLUSION:** We can conclude that HRV with the aid of Recurrence Graphs provides differentiation on severity according to health states, and can work as a prognostic marker both in the improvement of clinical status or probable death.

DESCRIPTORS: Intensive Care Unit, Heart Rate Variability, Linear Domain, Non-Linear Domain, Autonomic Nervous System, Chaos Theory.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Las Unidades de Cuidados Intensivos están destinadas a la atención de pacientes de alto riesgo, brindando asistencia ininterrumpida de un equipo multidisciplinario con equipos específicos. Estas unidades demandan costos crecientes, requiriendo datos precisos sobre la gravedad y pronóstico de los pacientes, posibilitando intervenciones por parte del equipo de salud, tanto para la asistencia como para la planificación de recursos. Así, definir un marcador pronóstico en este escenario es de suma importancia **OBJETIVO:** Evaluar a los pacientes ingresados en UCI por diferentes diagnósticos, considerando los cambios en el estado clínico y sus respectivos cambios autonómicos, comparativamente en los diferentes dominios de Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca. Relacionar las variables de VFC asociadas a mayor probabilidad de muerte y / o peor pronóstico en un período corto. **MÉTODOS:** Para el análisis de la VFC, se utilizó la recopilación de series de tiempo de latidos cardíacos con la ayuda del medidor de frecuencia Polar Advanced RS800CX, durante aproximadamente 30 minutos. Se analizaron 92 pacientes. Los datos se filtraron y posteriormente se analizaron con el software Kubios HRV Analysis. Se seleccionaron variables de tiempo, frecuencia y no lineales. Se realizó una encuesta de datos clínicos desde el período de hospitalización hasta el alta. **RESULTADOS:** En el grupo de fallecidos, el 50% eran fumadores y el 68,8% eran hipertensos, mientras que las comorbilidades como causa de hospitalización el 34,8% se debieron a enfermedades respiratorias. En el grupo de muerte hubo predominio del sexo masculino (68,8%), y hubo más muertes en pacientes en ventilación mecánica (78,1%). Se encontró una diferencia significativa en la variabilidad de la frecuencia cardíaca entre los sobrevivientes de muerte versus los sobrevivientes en el dominio del tiempo [Índice SNS ($6,7 \pm 4,2$; $4,7 \pm 3,9$; $P = 0,0257$), Índice de estrés ($40,6 \pm 20,7$; $29,9 \pm 19,7$; $P = 0,0160$), SDNN ($8,4 \pm 10,4$; $15,4 \pm 13,1$; $P = 0,011$), Índice RRTRI ($2,8 \pm 3,1$; $4,4 \pm 3,4$; $P = 0,0345$) y TINN ($54,8 \pm 55,9$; $92,2 \pm 73,9$; $P = 0,0126$)], en el dominio de la frecuencia [VLFm² ($13,2 \pm 26,4$; $35,5 \pm 63,1$; $P = 0,0092$), LFM² ($63,4 \pm 152,7$; $193,9 \pm 358,1$; $P = 0,0012$), HFm² ($55,1 \pm 194,1$; $135,3 \pm 294,4$; $P = 0,0004$) y Total Power m² ($132,3 \pm 357,3$; $365,2 \pm 685,6$; $P = 0,0006$)] y en el dominio no lineal [DE1 ($6,5 \pm 9,7$; $10,7 \pm 10,4$; $P = 0,001$), SD2 ($9,7 \pm 11,3$; $18,5 \pm 15,8$; $P = 0,0004$)], respectivamente. El análisis mediante Gráficos de Recurrencia no mostró diferencias entre los grupos por el análisis cuantitativo, mientras que el análisis cualitativo sugirió una mayor presencia de formas geométricas, mayor parcela y cuadrados oscuros, todo indicando una mayor linealidad en el grupo de muertes. **CONCLUSIÓN:** Podemos concluir que la VFC con la ayuda de Gráficos de Recurrencia permite diferenciar la severidad en los estados de salud y puede actuar como marcador pronóstico tanto en la mejora del cuadro clínico como en la probable muerte.

DESCRIPTORES: Unidad de Cuidados Intensivos, Variabilidad de la Frecuencia Cardíaca, Dominio Lineal, Dominio No Lineal, Sistema Nervioso Autonómico, Teoría del Caos.

1. INTRODUÇÃO

A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) foi idealizada com base nas ações de Florence Nightingale. Durante a guerra da Criméia, em 1853; os soldados morriam pelas condições precárias, porém a taxa de mortalidade reduziu com intervenções de cuidados mais complexos e especializados, ou seja, foram classificados de acordo com o grau de gravidade, onde os mais graves tinham monitorização contínua. O objetivo básico da Unidade de Terapia Intensiva é recuperar ou dar suporte às funções vitais dos pacientes.¹

Assim, as UTIs destinam-se ao atendimento de pacientes de alto risco, executando assistência ininterrupta de equipe multidisciplinar com equipamentos específicos. Essas unidades demandam por custos crescentes, sendo necessários dados precisos da gravidade e prognóstico dos pacientes, possibilitando intervenções da equipe de saúde, tanto para assistência quanto ao planejamento de recursos.²

Inicialmente foram criados alguns sistemas de mensuração nestas unidades; estes com a finalidade de medir a eficácia dos tratamentos oferecidos dentro delas. Um estudo realizado em um hospital universitário com o uso de protocolo para quantificar escore de gravidade (TISS 28), permite a estratificação de pacientes por nível de gravidade, assim, distribuindo melhor os cuidados e intervenções necessárias.³

A busca por resultados que demonstrem a real necessidade de investimentos e intervenções nas UTIs, visam a melhor aplicabilidade dos recursos materiais e humanos. Outro estudo realizado em UTI buscou comparar as necessidades de maiores intervenções e cuidados de Enfermagem em pacientes idosos e não idosos, não houve diferença em relação a mortalidade e idade dos pacientes analisados.²

O conhecimento de parâmetros estabelecidos em diferentes estados clínicos é definitivo para tomada de decisões. Um estudo realizado em UTI demonstrou a

necessidade de estudos adicionais para avaliação da conduta dos médicos em relação ao protocolo de morte encefálica, podendo resultar na possibilidade de não se fazer o diagnóstico em pacientes que preenchem os critérios. Pode causar, além de outros danos, a ocupação desnecessária de um leito de UTI e a indisponibilidade de captação de órgãos. Se houvesse um parâmetro eficaz no diagnóstico, o contexto seria melhor identificado.⁴

Contudo, as constantes mudanças no cenário populacional, a utilização dessas mensurações vem tendo ênfase no índice de gravidade da doença. A gravidade do estado clínico é a principal característica de um paciente internado em UTI, e sua mensuração é um desafio constante. A classificação da gravidade proporciona meios para avaliar a probabilidade de morte e/ou recuperação resultantes de um quadro patológico.⁵

No Brasil, a população apresenta nas últimas décadas mudanças na estrutura de crescimento, caracterizada como transição demográfica. As estatísticas têm evidenciado a redução da natalidade, alta mortalidade da população jovem e o aumento na expectativa de vida nas faixas etárias da população adulta e idosa, que influencia a demanda por serviços de saúde⁶. O levantamento do censo de 2019 apontou que o país tem cerca de dois leitos de UTI para cada 10 mil habitantes.⁷

Essas mudanças têm provocado discussões contínuas, tanto quanto aos investimentos terapêuticos relacionados aos custos como também, sem transgredir a ética de igualdade de atendimento, a quais pacientes esses investimentos devem ser empregados diante de perspectivas reduzidas de sobrevida ou diminuição da qualidade de vida após alta da unidade. Assim, definir um marcador prognóstico neste cenário é de suma importância.⁵

1.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Mudanças nos padrões da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde. Alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Inversamente, baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode indicar a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo, necessitando por investigações adicionais.⁸

O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) exerce influência permanente em diversos órgãos, aparelhos e sistemas do corpo humano. Esse sistema desempenha um papel importante na regulação de processos fisiológicos tanto em condições normais quanto em condições patológicas. É essencial para a manutenção do balanço fisiológico interno e da interação do corpo com o meio ambiente. O SNA fornece nervos aferentes e eferentes ao coração, na forma de terminações simpáticas por todo o miocárdio e parassimpáticas para o nó sinoatrial e para o nó atrioventricular.⁹

O sistema nervoso autônomo está intimamente ligado à frequência cardíaca (FC), assim como, à atividade barorreceptora. Respostas das vias simpática e parassimpática são formuladas e modificam a FC de acordo com a necessidade de cada momento por meio de uma complexa interação de estímulo e inibição, a partir das informações aferentes. O aumento ou diminuição da FC é consequência da ação da via simpática e da parassimpática. O aumento da FC é consequência da inibição vagal, ou seja, maior ação da via simpática e menor ação da atividade parassimpática. Já a diminuição da FC ocorre com o predomínio da atividade vagal.⁸

A frequência cardíaca não é constante, alterações momentâneas são comuns e esperadas indicando a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, dentre eles, respiração, exercício físico, estresse mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono e ortostatismo, bem como, compensar desordens induzidas por doenças. A essa falta de regularidade damos o nome de Variabilidade da Frequência Cardíaca.⁸

Um estudo realizado com pacientes pós-cirurgia de revascularização do miocárdio, evidenciou maior risco de morbimortalidade nos pacientes com diminuição da VFC.⁹

A VFC é a variação temporal entre as sequências de batimentos cardíacos normais consecutivos. Ela ocorre pelo balanço de mediadores simpáticos e parassimpáticos. A frequência cardíaca é aumentada pelo efeito da epinefrina e norepinefrina liberadas a partir das fibras nervosas simpáticas sob o nó sinoatrial e nó atrioventricular. A diminuição da FC é influenciada pela acetilcolina, liberada pelas fibras nervosas parassimpáticas sob o nó sinoatrial e nó atrioventricular. Os mediadores simpáticos exercem influência durante períodos longos e refletem no espectro de baixa frequência (LF) da VFC. Mediadores vagais influenciam mais rapidamente sobre o coração e refletem no aumento da VFC pelo espectro de alta frequência (HF).¹⁰

A variabilidade da frequência cardíaca é normalmente analisada com auxílio de métodos nos domínios do tempo e da frequência. Estes medem a magnitude global das flutuações dos intervalos entre dois batimentos cardíacos consecutivos (intervalo RR) em torno de seu valor médio ou a magnitude das flutuações em algumas frequências de vibração pré-determinadas.¹¹

1.2 Métodos Lineares

O índice SDNN (Desvio-padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos) é descrito mediante registros de longa duração, os quais representam as atividades simpáticas e parassimpáticas. No entanto não se pode distinguir quando as alterações da VFC são consequentes do aumento do tônus simpático ou à retirada do tônus vagal. Os índices RMSSD e pNN50 representam a atividade parassimpática, por serem descritos na análise de intervalos R-R adjacentes.¹²

Quadro 1 – Definição dos índices no domínio do tempo da VFC

Índices	Unidade	Definição
RR médio	ms	Média de todos os intervalos RR normais
SDNN	ms	Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SDNNi	ms	Média do desvio padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
SDANN	ms	Desvio padrão das médias dos intervalos R-R normais calculados em intervalos de 5 minutos
RMSSD	ms	Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças sucessivas entre intervalos R-R normais adjacentes ao quadrado
PNN50	%	Percentual de intervalos R-R normais que diferem mais que 50 milissegundos de seu adjacente

Quadro adaptado a partir de: Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação de título de Mestrado. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2015, 123 p.

Índices baseados na medida dos intervalos RR individualmente, como SDNN (desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais, expresso em milissegundos), SDANN (desvio-padrão das médias dos intervalos RR normais a cada cinco minutos, em um intervalo de tempo, expresso em milissegundos) e SDNN index (é a média do desvio-padrão dos intervalos RR normais a cada cinco minutos, expressa em milissegundos) representam a variabilidade global e refletem a atividade de ambos, parassimpático e simpático¹³.

Entre as várias técnicas lineares utilizadas, a análise espectral de potência das variações batimento a batimento da frequência cardíaca ou do período cardíaco (intervalo R-R) pode ser utilizada para quantificar a regulação autonômica cardíaca. Essa técnica divide a variação total da "potência" de uma série contínua de batidas, em seus componentes de frequência, geralmente identificando dois ou três picos principais: Frequência muito baixa (VLF) <0,04 Hz, Frequência baixa (LF) 0,04–0,15 Hz e alta frequência (HF) 0,15–0,4 Hz.¹⁴

Estudos já relataram que uma VFC reduzida está associada com várias doenças, predominantemente nas cardiovasculares. A análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) permite avaliar a regulação autonômica cardíaca¹⁵. A Figura 1 representa o tacograma e o espectrograma de um indivíduo saudável.¹⁶

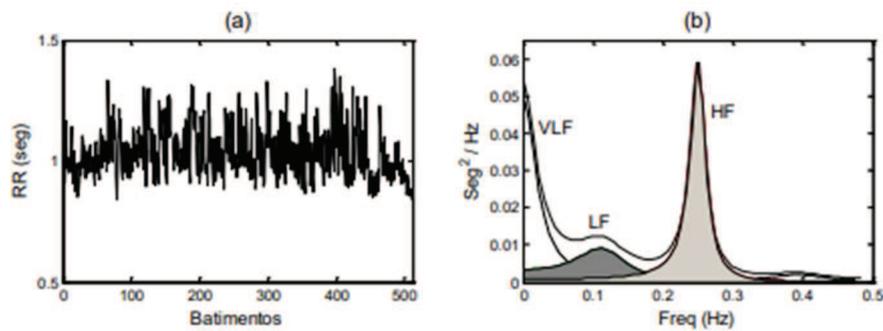


Figura 1: (a) Tacograma de um indivíduo saudável durante o período do sono (com 512 batimentos). Em (b) espectro paramétrico AR correspondente (obtido a partir das equações de Yule-Walker com resolução através do algoritmo de Durbin-Levinson) e decomposição automática do espectro nos componentes VLF, LF (marcada a cinza escuro) e HF (marcada a cinza claro).¹⁶

Outra forma de processar intervalos RR no domínio do tempo é a partir de métodos geométricos, sendo o índice triangular e a plotagem de Lorenz (Plot de Poincaré) os mais conhecidos. O Plot de Poincaré é considerada por alguns autores como método não linear.⁹

1.3 Métodos não Lineares

Na análise da frequência cardíaca baseada em métodos não lineares, ou seja, pela Teoria do Caos, observam-se elementos manifestando comportamentos que são extremamente sensíveis às condições iniciais, dificilmente se repetem, porém, são determinísticos. Alguns estudos demonstram índices que expõem esta dinâmica como escala fractal, os quais trazem melhores expoentes que métodos tradicionais de VFC.¹¹ Essa teoria estuda sistemas complexos, dinâmicos de baixa previsibilidade,

porém, ordenados e o corpo humano se enquadra nestes quesitos, pois se trata de um sistema aberto que interage com o meio.¹⁷

Por meio dos métodos não-lineares, no domínio do Caos, a VFC pode ser avaliada de formas diferentes, tais como, a Análise de Flutuações Depuradas de Tendências (DFA), Função e Correlação (τ), o Expoente de Hurst (HE), Dimensão Fractal (FD) e o Expoente de Lyapunov (LE).¹¹ O dinamismo não-linear pode ser observado com auxílio de registros de sinais instantâneos de qualquer sistema, durante um período de observação contínua, denominado série temporal.¹⁸

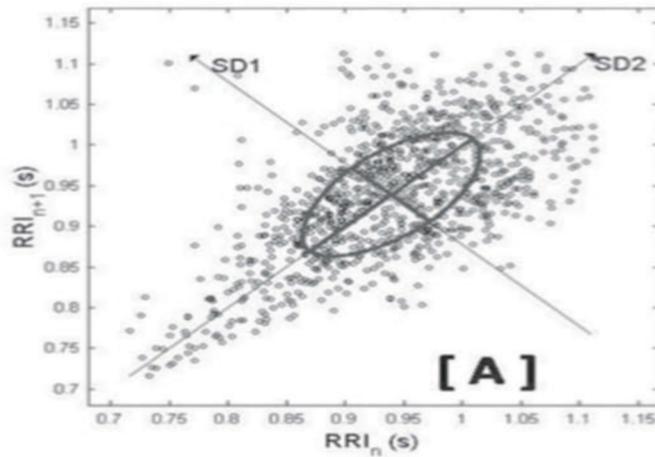
Dentre os métodos da dinâmica não-linear, temos o Plot de Poincaré. O Plot de Poincaré representa uma série temporal dentro de um plano cartesiano, neste cada intervalo RR é correlacionado com o intervalo antecedente e forma um ponto no plot.⁹

A análise do plot de Poincaré pode ser feita de forma qualitativa (visual), analisando a figura formada pelo seu atrator, que mostra o grau de complexidade dos intervalos RR, ou quantitativa, por meio do ajuste da elipse da figura formada pelo atrator, de onde se obtém três índices: SD1, SD2 e a razão SD1/SD2. O SD1 representa a dispersão dos pontos perpendiculares à linha de identidade e parece ser um índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento (curto prazo, parassimpático); o SD2 representa a dispersão dos pontos ao longo da linha de identidade e representa a VFC em registros de longa duração (simpático); a relação de ambos (SD1/SD2) mostra a razão entre as variações curta e longa dos intervalos RR (parassimpático e simpático)¹².

A análise qualitativa (visual) do plot de Poincaré, demonstrada na Figura 2, é feita por meio da análise das figuras formadas pelo atrator do plot, descritas como:

- 1) Figura com característica de um cometa, na qual um aumento na dispersão dos intervalos RR batimento a batimento é observado com aumento nos intervalos RR, característica de um plot normal;
- 2) Figura com característica de um torpedo, com pequena dispersão global batimento a batimento (SD1) e sem aumento da dispersão dos intervalos RR a longo prazo;
- 3) Figura complexa ou parabólica, na qual duas ou mais extremidades distintas são separadas do corpo principal do plot, com pelo menos três pontos incluídos em cada extremidade.¹²

Poincare Plot* SD1 = 47.3 ms ↔ (Short-term HRV)
SD2 = 98.8 ms ↔ (Long-term HRV)



Poincare Plot* SD1 = 18.8 ms ↔ (Short-term HRV)
SD2 = 53.4 ms ↔ (Long-term HRV)

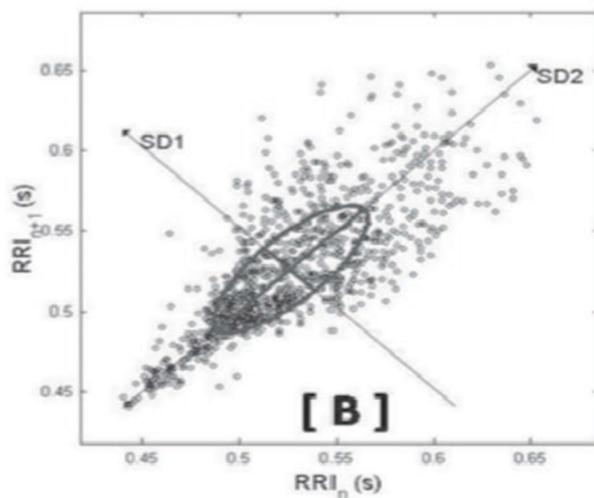


Figura 2: Gráfico de Poincaré de um adulto jovem normal (A) e de um recém-nascido normal (B). A dispersão tanto de curto (SD1) quanto de longo prazo (SD2) no painel B está menor do que no painel A.⁹

Os gráficos de recorrência e a entropia de Shannon são outros métodos da dinâmica não-linear, os quais têm sido utilizados para análise da VFC¹⁹. Recorrência é uma propriedade fundamental de muitos sistemas dinâmicos, portanto, de vários

processos na natureza. Em um espaço de fase, a recorrência pode ser descrita por Gráficos de Recorrência (Recurrence Plot, RPs)²⁰.

Para a construção dos Gráficos de Recorrência, necessita-se de uma série temporal que seja gerada por um experimento ou por simulações numéricas realizadas em um computador. Os Gráficos de Recorrência são métodos altamente eficazes e amplamente aceitos como ferramentas para investigação de séries temporais, sendo restritos para séries de uma única dimensão ou trajetória no período de tempo¹⁹. Para a sua construção, temos um quadrado, neste o eixo x e o eixo y contém os elementos da série temporal dispostos sequencialmente. Partindo deste, de acordo com os valores pré-estabelecidos, dimensão de intervalos de medidas (dimensão) e distancias (raio), verifica-se se há ou não recorrência de valores.¹²

A Figura 3, demonstra um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1. O valor da primeira célula no eixo x (570) é recorrente ao primeiro valor do eixo y (570). O valor da primeira célula do eixo x (570) é recorrente ao segundo valor do eixo y (571) e , assim, sucessivamente.¹²

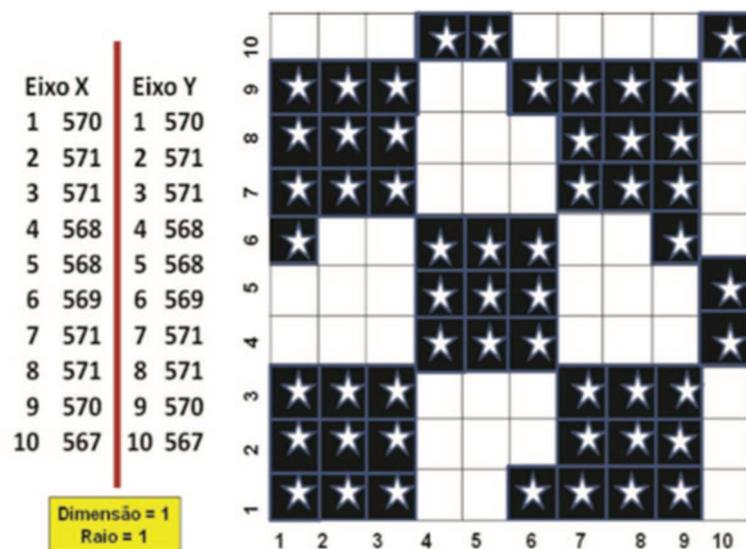


Figura 3: Representa um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1¹².

A observação visual do Gráfico de Recorrência mostra estruturas de pequena escala, pontos únicos, linhas diagonais, linhas horizontais e verticais¹⁸.

Linhas diagonais paralelas à linha diagonal principal mostram as evoluções dos estados similares em tempos diferentes. A Figura 4 mostra a formação das linhas diagonais no Gráfico de Recorrência.¹²

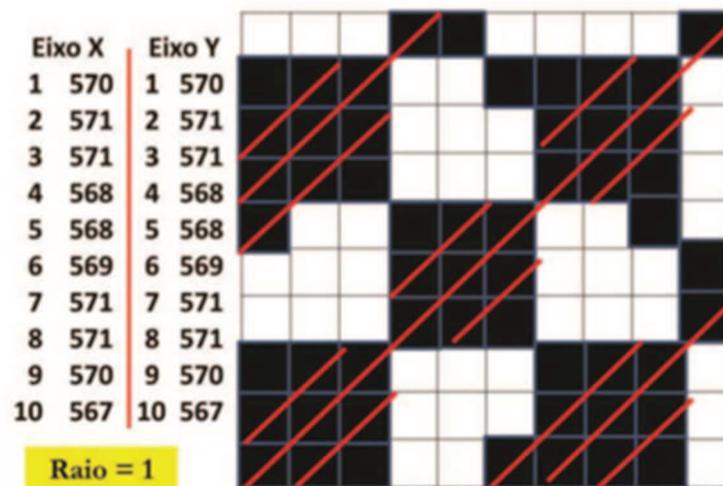


Figura 4: Representa as linhas diagonais no Gráfico de Recorrência no modelo de construção de um Gráfico de Recorrência com dimensão 1 e raio 1¹².

Representação do cálculo do comprimento médio (Lmean) e comprimento máximo (Lmax) das linhas diagonais (extensão mínima = 2) do modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 raio 1. As linhas verticais e horizontais indicam os estados que não mudam ou mudam lentamente ao longo do tempo¹⁸. A Figura 5 demonstra a ilustração das linhas verticais no gráfico de recorrência.¹²

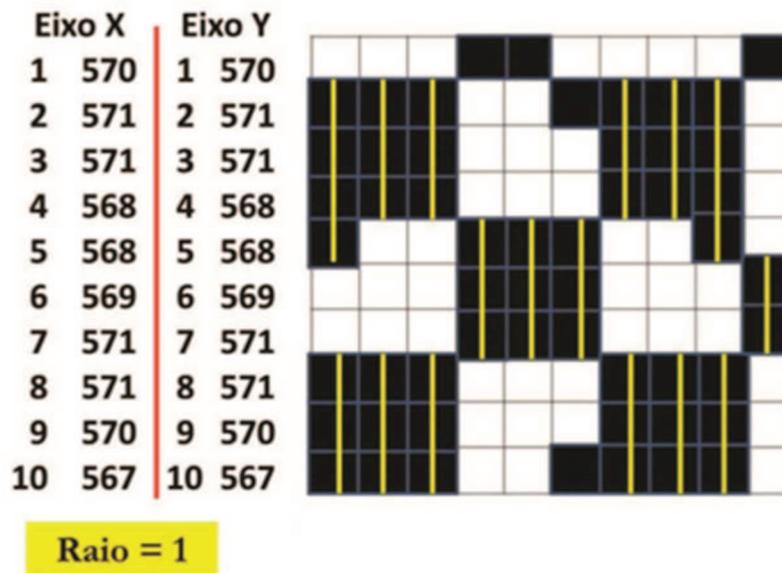


Figura 5: Representa as linhas verticais no Gráfico de Recorrência no modelo de construção de um Gráfico de Recorrência com dimensão 1 e raio 1¹².

Os Gráficos de Recorrência podem ser interpretados de forma visual e também pela análise quantitativa da recorrência no espaço de fase¹².

As medidas de quantificação de recorrência são atualmente consideradas importantes métodos para a descrição e análise de sistemas complexos²⁰. As medidas utilizadas são: a Taxa de Recorrência (Recurrence Rate, RR), que corresponde à probabilidade de um estado ocorrer em um espaço de fase¹⁸; Se os valores da taxa de recorrência são altos, são específicos de estados com alta probabilidade de recorrência; valores baixos indicam menor probabilidade de recorrência²¹. Esse cálculo é representado pela fórmula matemática a seguir²²:

$$RR = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N^2} \sum_{i,j=1}^N \vec{R}_{i,j}^{m,\epsilon}.$$

Os pontos de recorrência no espaço fase irão formar linhas diagonais e verticais. As linhas diagonais representam as variáveis quantitativas, denominada determinismo (DET), comprimento médio da linha diagonal (Lmean), comprimento máximo das linhas diagonais (Lmax) e entropia²³.

O Determinismo (Determinism, DET%) que representa a porcentagem dos pontos de recorrência formando as linhas diagonais e; onde l é o tamanho da estrutura diagonal, $P(l)$ é a probabilidade dessa estrutura diagonal ocorrer dentro do gráfico de recorrência, e l_{min} , é o número mínimo de estruturas diagonais a ser considerada (normalmente escolhemos $l_{min} = 2$). O determinismo mede o número de estruturas diagonais formadas, divididas sobre todo o gráfico de recorrência²¹. Pode ser interpretado como a previsibilidade do sistema, a razão dos pontos recorrentes que formam estruturas diagonais pelos pontos recorrentes de todo o gráfico de recorrência¹². Esse cálculo é representado pela fórmula matemática a seguir²²:

$$DET = \frac{\sum_{l=l_{min}}^N l P^\epsilon(l)}{\sum_{i,j}^N \vec{R}_{i,j}^{m,\epsilon}},$$

A Figura 6 demonstra o cálculo da % DET. No exemplo aconteceram 40 pontos recorrentes que formam as diagonais em 98 pontos possíveis. Assim $\%DET = 40/98 = 0,408 = 40,8\%$. Gráfico de dimensão 1 e raio 1^{12} .



Figura 6: Representa o cálculo do determinismo no modelo de construção de um Gráfico de Recorrência com dimensão 1 e raio 1^{12} .

As estruturas diagonais mostram o intervalo em que um segmento da trajetória evolui paralelamente a outro segmento, assim, a trajetória de um segmento visita a mesma região do espaço de fases de outro segmento em tempos diferentes. O comprimento dessa linha diagonal determina o tempo em que esses estados permanecem com essa evolução similar. Definida como o comprimento médio das linhas diagonais, ou simplesmente L^{24} . Difere-se do determinismo porque reflete a soma das probabilidades de se encontrar estruturas diagonais no gráfico de recorrência, dividido pela probabilidade apenas, de encontrar diagonais, e não pontos recorrentes, como no determinismo. É mais robusta que o determinismo se aplicada

aos sistemas em que a riqueza da dinâmica se baseia simplesmente em estruturas diagonais (evoluções similares das trajetórias), e não, em pontos recorrentes isolados ou intermitentes¹². Esse cálculo é representado pela fórmula matemática a seguir²²:

$$L = \frac{\sum_{l=l_{min}}^N l P^\epsilon(l)}{\sum_{l=l_{min}}^N P^\epsilon(l)},$$

A Figura 7 representa do cálculo do Lmean e Lmax. Aconteceram 40 pontos recorrentes que formaram 13 linhas diagonais = % Lmean 40/13= 3,07. A Lmax é a linha diagonal máxima, neste caso Lmax = 10. Modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 raio 1 e extensão mínima =2¹².

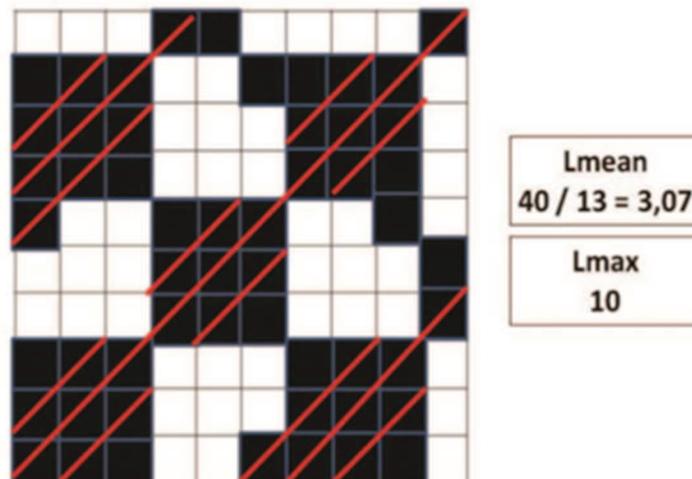


Figura 7: Representa o cálculo do comprimento médio (Lmean) e o máximo (Lmax) das linhas diagonais (extensão mínima 2) no modelo de construção de um Gráfico de Recorrência com dimensão 1 e raio 1¹².

A medida entropia refere-se à entropia de Shannon, no Gráfico de Recorrência, demonstra a complexidade de um sistema²⁴. Refere-se à probabilidade de encontrar

uma linha diagonal (l) dividida pelo número possível de diagonal do mesmo tamanho no sistema multiplicado pelo log p(l). Assim é a soma de todos os comprimentos recorrentes²⁵. Esse cálculo é realizado pela expressão matemática²²:

$$ENTR = - \sum_{l=l_{min}}^N p(l) \ln p(l)$$

Entropia (EnShannon)

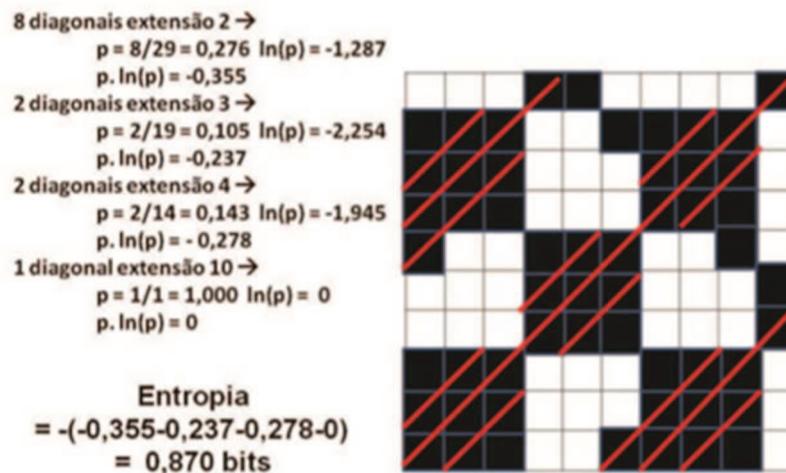


Figura 8: Representação do cálculo da Entropia (EnShannon) no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1.

O comprimento médio das linhas verticais é definido como tempo de aprisionamento (TT), esta mede o tempo médio que um estado permanece em um estado laminar, que não muda no tempo²¹. Representada na fórmula matemática a seguir²²:

$$TT = \frac{\sum_{v=v_{min}}^N v P^\epsilon(v)}{\sum_{v=v_{min}}^N P^\epsilon(l)},$$

O numerador representa o número de pontos que formam as linhas verticais do sistema e o denominador a quantidade de linhas verticais. A Figura 9 representa o cálculo TT no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1 e extensão mínima de linhas verticais = 2. Aconteceram 49 pontos recorrentes que formam as linhas verticais em 16 linhas verticais: $TT = 49/16 = 3,06^{12}$.

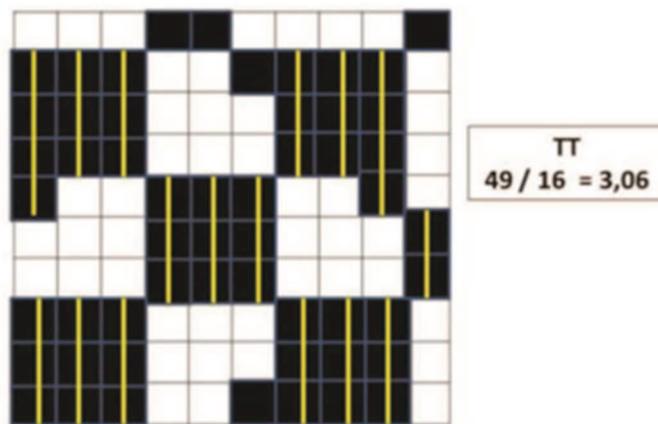


Figura 9: Representa o cálculo TT no modelo de construção de um gráfico de recorrência com dimensão 1 e raio 1 e extensão mínima de linhas verticais = 2¹².

Os Gráficos de Recorrência são ferramentas simples e efetivas para a análise de dados em uma série de tempo de um sistema em estudo²⁶. Os métodos em questão

são estabelecidos para detectar transições na dinâmica do sistema, assim como, prever o comportamento de sistemas biológicos. Além disso, os gráficos também são um excelente método de análise das oscilações dos intervalos entre duas batidas consecutivas, mostrando-as como características de cada indivíduo²⁷.

Contudo, a justificativa deste trabalho é a interpretação comparativa entre padrões de saúde pré-estabelecidos e os pacientes analisados possibilitando, assim, a elaboração de uma nova ferramenta capaz de agir como indicador sensível e antecipado de prejuízos da saúde, melhorando intervenções da equipe de saúde tanto para assistência quanto ao planejamento de recursos, e aumentando a eficácia na avaliação clínica do paciente.

2. OBJETIVO

O presente estudo tem como objetivos:

Avaliar pacientes internados em UTI por diferentes diagnósticos, considerando-se mudanças no estado clínico e suas respectivas alterações autonômicas, comparativamente nos diferentes domínios a VFC.

Relacionar as variáveis da VFC associadas à maior probabilidade de morte e/ou pior prognóstico em curto período.

3. MÉTODO

Trata-se de uma pesquisa quantitativa e qualitativa, longitudinal, prospectiva. Realizou-se levantamento bibliográfico na temática de Unidade de Terapia Intensiva e VFC, e todas as vertentes provindas desta ferramenta.

Para obtenção dos dados cardíacos e análise da VFC nos domínios do tempo, frequência e não-linear (caos) foi utilizado um registro eletrocardiográfico por 30 minutos com auxílio do equipamento Polar Advanced RS800CX. Este equipamento composto por um módulo transmissor acoplado a um cinto e um relógio, onde são armazenadas as séries temporais para posterior análise dos intervalos R-R.

Todos os pacientes e/ou responsáveis foram rigorosamente instruídos e as gravações realizadas com acompanhamento do pesquisador responsável; estando o indivíduo em leito de UTI, na posição de decúbito dorsal com as mãos apoiadas ao lado do corpo. O módulo transmissor e o relógio foram posicionados no processo xifoide e no pulso respectivamente.

Os registros eletrocardiográficos foram transferidos para o computador e filtrados manualmente e de forma digital para eliminação de batimentos prematuros e ruídos, e em seguida excluídos artefatos residuais, ficando-se com a série temporal de intervalos R-R consecutivos para análise final. As análises dos métodos foram feitas com o auxílio de softwares *Kubios HRV Analysis* (<http://kubios.uku.fi/>). Foi utilizado o software *Visual Recurrence Analysis* (VRA - Versão 5.01, Eugene Kononov, <http://visual-recurrence-analysis.software.informer.com>). Os gráficos de recorrência foram construídos com os parâmetros (selecionados de acordo com a Iwanski e Bradley²⁸: dimensão = 2, atraso = 2, raio = 70, linha = 2 e Volcano (como o esquema de cores). Foram selecionadas as variáveis clássicas dos gráficos de recorrência.

Foram estudados pacientes adultos, masculinos e femininos, internados por diferentes diagnósticos na Unidade de Terapia Intensiva do Hospital de Ensino da

Santa Casa de Misericórdia de Fernandópolis. A Amostra foi selecionada por conveniência, com total de 102 pacientes, sendo 10 excluídos do estudo por erro na leitura dos registros.

Os resultados das variáveis foram analisados juntamente com os dados de perfil clínico de cada paciente. Para todos os pacientes foram obtidas as seguintes informações em prontuário: diagnóstico, comorbidades, idade, sexo, etnia e tempo de internação, e tipo de alta. Os pacientes foram estudados para análise de intercorrências até o dia da alta hospitalar e/ou óbito.

3.1 Critérios de Inclusão

Pacientes que estavam internados na UTI no período da pesquisa e autorizaram a coleta dos dados por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

3.2 Critérios de Exclusão

Pacientes com diagnóstico de arritmias cardíacas de ritmos não sinusal, uso de marcapasso e/ou desfibriladores, menores de idade e recusa da participação no estudo.

3.3 Hipótese

A hipótese de nulidade (H_0) é de que não haverá diferença entre em termos de variabilidade da frequência cardíaca quando se comparar o grupo de pacientes com

recuperação após alta da UTI em relação aos que morreram. A Hipótese alternativa (H1) é a de que os pacientes com diagnósticos mais graves e/ou mais comorbidades apresentarão maior disfunção autonômica. Espera-se rejeitar H0 ao nível de significância inferior a 0,05.

3.4. Aspectos Éticos

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) com parecer consubstanciado. Número do CAAE 89505218.4.0000.5415 Data da Relatoria: 09/08/2018.

3.5. Análise Estatística

As variáveis quantitativas contínuas com distribuição gaussiana, foram analisadas com auxílio do Teste T não pareado. As variáveis quantitativas sem distribuição gaussiana foram analisadas com o auxílio do Teste Mann-Whintney. Admitiu-se erro alfa de 5% sendo considerados significantes os valores de $p \leq 0,05$.

As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do StatsDirect Statistical Software versão 3.3.3 (20/07/20).

4. RESULTADOS

Um total de 92 participantes preencheram os critérios de elegibilidade e foram incluídos no estudo. Assim, foram analisados 92 registros de variabilidade da frequência cardíaca coletados em pacientes internados em uma UTI geral. Os pacientes foram classificados em dois grupos: Grupo Óbito e Grupo Sobrevivente. O grupo óbito foi composto por 32 pacientes com idade média de 66,9 anos, predominante pelo sexo masculino 68,8%. O grupo de sobrevivente foi composto por 62 pacientes com idade média de 59,6 anos, predominante pelo sexo feminino 56,7%. Resultados ilustrados nas Tabelas.

Tabela 1. Classificação clínica dos pacientes na análise comparativa entre os grupos (Óbito e Sobrevivente).

COMORBIDADES EM NÚMEROS ABSOLUTOS E PORCENTAGEM						
Grupo	N	Tabagismo	Etilismo	HAS	Diabetes	Outras
Óbito	32	16	6	22	8	15
		50,0%	18,8%	68,8%	25,0%	46,9%
Sobrevivente	60	11	7	34	16	31
		18,3%	11,7%	56,7%	26,7%	51,7%

Dentre as comorbidades apresentadas pelos grupos, o tabagismo aparece de forma prevacente no grupo óbito em relação ao grupo sobrevivente, sendo 50% dos pacientes. No grupo óbito, 68,8% eram hipertensos e 25% tinham Diabetes Mellitus.

Tabela 2. Classificação dos pacientes quanto ao diagnóstico inicial do período de internação e comorbidades.

DIAGNÓSTICOS INICIAIS DAS INTERNAÇÕES N= 92			
Classificação	Causa	N	%N
Respiratórias	IRpA, PNM, DPOC, EAP, TEP, CA Laringe	33	35,9%
Doenças	H1N1, Meningite, Encefalite, Hepatite B, B24,	15	16,3%
Infecciosas	Dengue		
Cardíacas	HAS, IAM, ICC, PCR, FOP, Angina, Eclâmpsia	15	16,3%
Neurológicas	TCE, AVCI, AVCH	14	15,2%
Ortopedia	Politrauma, POI Fratura e Cirurgias	12	13,0%
Sepse	Sepse	10	10,9%
Aparelho	Abdome Agudo, Cirurgias	9	9,8%
Gastrintestinal			
Insuficiência	IR Aguda, Crônica Dialítica, ITU	9	9,8%
Renal			
Vascular	TVP, Amputação, Vasculite	4	4,3%
Metabólica	Coma Alcoólico, Cetoacidose Diabética,	3	3,3%
	Cirrose Hepática, Síndrome Ictérica		
INTERNAÇÕES DE 04/02/2019 À 03/09/2019			

HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica, IAM = Infarto Agudo do Miocárdio, ICC = Insuficiência Cardíaca Congestiva, PCR = Parada Cardiorrespiratória, IRpA = Insuficiência Respiratória Aguda, PNM = Pneumonia, DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, EAP = Edema Agudo de Pulmão, TEP= Tromboembolismo Pulmonar, IR= Insuficiência Renal, ITU= Infecção do Trato Urinário, TCE= Trauma Cranioencefálico, AVCI= Acidente Vascular Encefálico Isquêmico, AVCH= Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico, TVP= Trombose Venosa Profunda, POI= Pós Operatório Imediato, CA = Câncer, FOP= Forame Oval Pérvio.

Nos grupos estudados, encontramos diversas comorbidades como doença de base nos pacientes. Estas foram classificadas por semelhança, N = 92, a maior ocorrência foi por causas respiratórias 35,9%.

Tabela 3. Análise comparativa entre os grupos em relação ao sexo.

VARIÁVEIS	GRUPO		N	% N	% ÓBITO	VALOR DE P
	Óbito	Sobrevivente				
Masculino	22	26	48	45,8%	68,8%	P = 0,0282
Feminino	10	34	44	22,7%	31,3%	
Total	32	60	92			
Em VM	25	25	50	50,0%	78,1%	P = 0,0018
Sem VM	7	35	42	16,7%	21,9%	
Total	32	60				

VM = ventilação mecânica

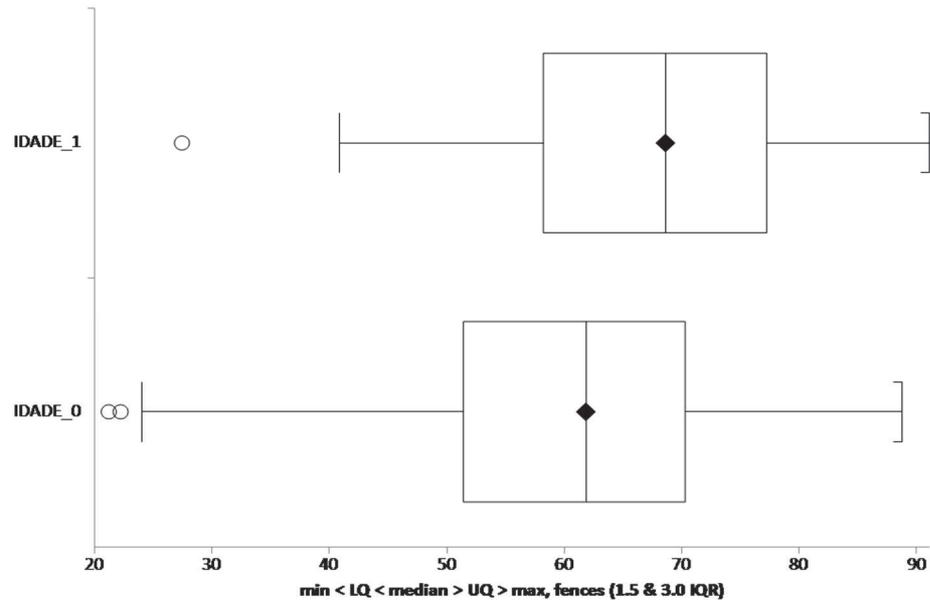
Na avaliação pelo Teste Exato de Fischer (P= 0,0282) há significativamente mais homens (68,8%) do que mulheres no grupo óbito. E ocorreram significativamente (P= 0,0018) mais óbitos nos casos de ventilação mecânica (78,1%).

Tabela 4. Análise comparativa entre os grupos quanto aos dados paramétricos, na avaliação pelo Teste t de *Student* não pareado.

VARIÁVEIS	ÓBITO (N = 32)	SOBREVIVENTE (N = 60)	VALOR DE P
	66,9±15,3 [68,6]	59,6±16,2 [61,8]	
Idade	{58,2 77,2}	{51,4 70,3}	P = 0,0398
	4,9±6,2 [3,0]	3,7±4,2 [2,0]	
Delay	{1 5,5}	{1 4,5}	P = 0,4015
	26,7±4,5 [26,3]	27,0±5,1 [26,4]	
IMC	{24,6 28,6}	{23,7 28,1}	P = 0,7910
	93,3±18,3 [93,5]	88,8±17,4 [90,0]	
FC	{79 112}	{77,5 98}	P = 0,2529
	113,5±24,1 [110]	126,5±26,1 [122,5]	
PAS	{98,5 125}	{110 146}	P = 0,0218
	67,1±13,3 [66]	75,1±15,2 [76]	
PAD	{58,5 76,5}	{65 84}	P = 0,015
	17,7±14,4 [14]	17,1±14,6 [13]	
TI	{5,5 28}	{6 24,5}	P = 0,847

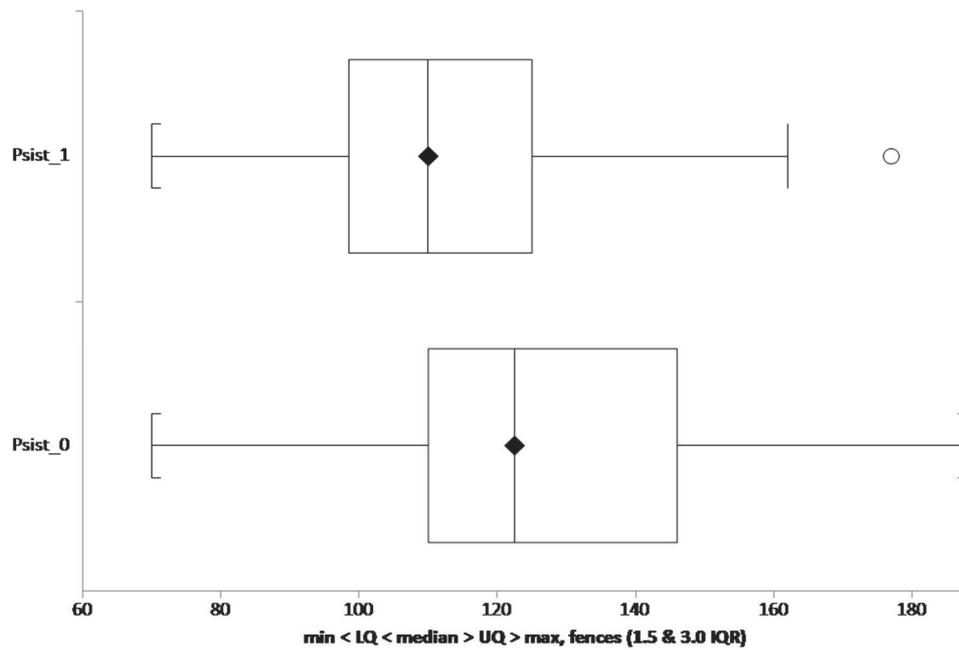
Valores expressos como média±desvio-padrão, [mediana] e {quartil inferior – quartil superior}. N= número de pacientes. Teste t de Student não pareado. Delay= Período de tempo, IMC = Índice de Massa Corporal, FC = Frequência Cardíaca, PAS = Pressão Arterial Sistólica, PAD = Pressão Arterial Diastólica, TI = Tempo de internação.

A análise entre os grupos em relação à idade demonstra que o grupo óbito teve maior média de idade 66,9 anos em relação ao grupo de sobreviventes com idade média de 59,6 anos. A média de permanência de internação não foi significativamente diferente entre os grupos.



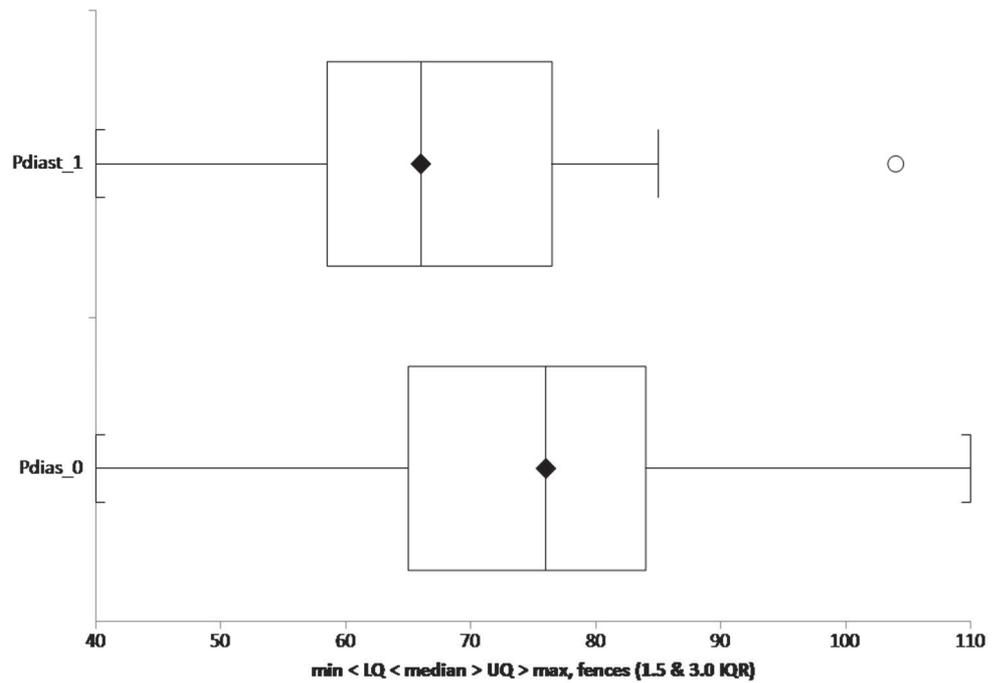
Idade_1= grupo óbito, _0= grupo sobrevivente.

Figura 10: Representação gráfica da análise entre os grupos em relação à idade, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo óbito e grupo o sobrevivente ($P = 0,0398$), idade maior no grupo óbito.



Psist_1= grupo óbito, _0= grupo sobrevivente.

Figura 11: Representação gráfica da análise entre os grupos em relação à pressão arterial sistólica, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo óbito e grupo o sobrevivente ($P = 0,0218$), pressão sistólica menor no grupo óbito.



Pdiast_1= grupo óbito, _0= grupo sobrevivente.

Figura 12: Representação gráfica da análise entre os grupos em relação à pressão arterial diastólica, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo óbito e grupo o sobrevivente ($P = 0,015$), pressão diastólica menor no grupo óbito.

Tabela 5. Análise comparativa da Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio do tempo entre pacientes do grupo óbito e do grupo sobrevivente.

VARIÁVEIS	ÓBITO	SOBREVIVENTE		VALOR DE P
	(N = 32)	(N = 60)		
Filtragem (TST)	2,7±590,3 [2,7] {2,3 3,1}	2,6±726,9 [2,7] {2,1 3,1}		P = 0,3528
% Erro Filtragem	0,3±0,6 [0,1] {0,0 0,2}	0,6±0,6 [0,1]	{0,0	P = 0,6308
PNS Index	-1,9±0,9 [-2,,0] {-2,6 -1,5}	-1,6±1,2 [-1,9] {-2,3 -1,2}		P = 0,1454
SNS Index	6,7±4,2 [6,2] {3,1 10,3}	4,7±3,9 [3,8]	{2,0	P = 0,0257
Stress Index	40,6±20,7 [37,7] {25,31 56,4}	29,9±19,7 [23,5] {15,0 38,1}		P = 0,0160
Mean RR	675,9±128,9 [664,9] {565,6 761,2}	722,2±181,9 [683,8] {617,7 774,3}		P = 0,3856
SDNN	8,4±10,4 [4,7] {2,7 9,7}	15,4±13,1 [11,4] {5,9 22,5}		P = 0,011
Mean HR	91,8±16,7 [90,2] {78,8 106,2}	87,4±18,3 [87,7] {77,5 97,1}		P = 0,2627
RMSSD	9,2±13,7 [4,9] {2,8 8,9}	15,1±14,7 [9,4] {5,1 20,3}		P = 0,0607
pNN50	2,1±9,2 [0] {0 0,2}	3,9±9,3 [0,1] {0 2,9}		P = 0,3885

RRTRI Index	2,8±3,1 [1,8] {1,4 2,9}	4,4±3,4 [3,4] {2,1 5,6}	P = 0,0345
TINN	54,8±55,9 [36] {19 71}	92,9±73,9 [71,5] {37,5 130,5}	P = 0,0126

Valores expressos como $\text{media} \pm \text{desvio-padrão}$, [mediana] e {quartil inferior – quartil superior}. N= número de pacientes. Teste t de Student não pareado, Teste de Mann-Whitney. Filtragem TST= Filtragem do tamanho da série temporal, % Erro Filtragem= Porcentagem de erro de filtragem, PNS index = (índice Sistema Nervoso Parassimpático, SNS index = Índice Sistema Nervoso Simpático, Stress index = Índice Estresse, Mean RR= Média dos intervalos RR, SDNN= Desvio padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos, Mean HR= intervalo médio, em milissegundos, entre os batimentos cardíacos. RMSSD= Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças sucessivas entre intervalos R-R normais adjacentes ao quadrado, pNN50= Proporção resultante da divisão da quantidade de diferenças de intervalos entre batimentos normais sucessivos superior a 50 milissegundos pela quantidade de intervalos entre batimentos normais sucessivos. RRTRI index= índice triangular, TINN= Interpolação triangular dos intervalos entre batimentos normais.

Tabela 6. Análise comparativa da Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio da frequência entre pacientes do grupo óbito e do grupo sobrevivente.

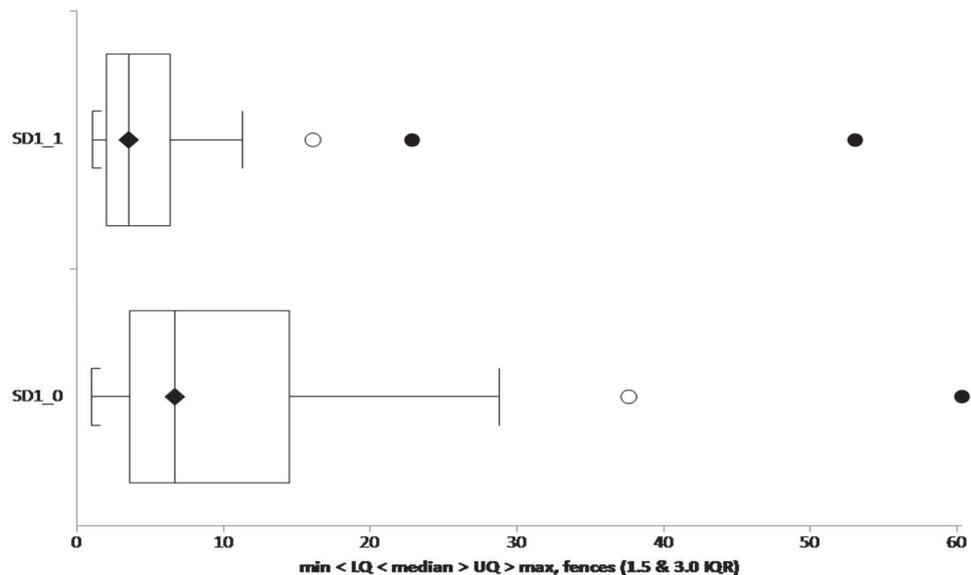
VARIÁVEIS	ÓBITO (N = 32)	SOBREVIVENTE (N = 60)	VALOR DE P
VLF ms²	13,2±26,4 [2,9] {0,5 7,2}	35,5±63,1 [10,2] {1,7 48,3}	P = 0,0092
LF ms²	63,4±152,7 [7,3] {1,7 24,4}	193,9±358,1 [42,7] {10,0 150,2}	P = 0,0012
HF ms²	55,1±194,1 [5,0] {1,8 21,8}	135,3±294,4 [28,0] {9,7 146,1}	P = 0,0004
LF (nu)	52,8±26,4 [57,4] {34,5 79,8}	55,2±25,1 [59,3] {41,2 74,4}	P = 0,6774
HF (nu)	46,6±25,7 [42,4] {19,9 65,2}	44,7±24,6 [40,4] {25,4 58,6}	P = 0,6988
TOTAL	132,3±357,3 [16,4]	365,2±685,6 [103,9]	P = 0,0006
POWER ms²	{5,7 85,7}	{25,9 361,6}	
LF/HF ratio	2,3±2,6 [1,3] {0,5 4,0}	2,6±3,9 [1,5] {0,7 2,9}	P = 0,6435

Valores expressos como media±desvio-padrão , [mediana] e {quartil inferior – quartil superior}. N= número de pacientes. Teste t de Student não pareado, Teste de Mann-Whitney. VLF ms²= frequência muito baixa (em ms²), LF ms²= baixa frequência (em ms²), HF ms²= alta frequência (em ms²), LF (nu)= baixa frequência (em unidades normalizadas), HF (nu)= alta frequência (em unidades normalizadas), Total Power ms²= total power (em ms²).

Tabela 7. Análise comparativa da Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio não linear – Teoria do caos entre pacientes do grupo óbito e do grupo sobrevivente.

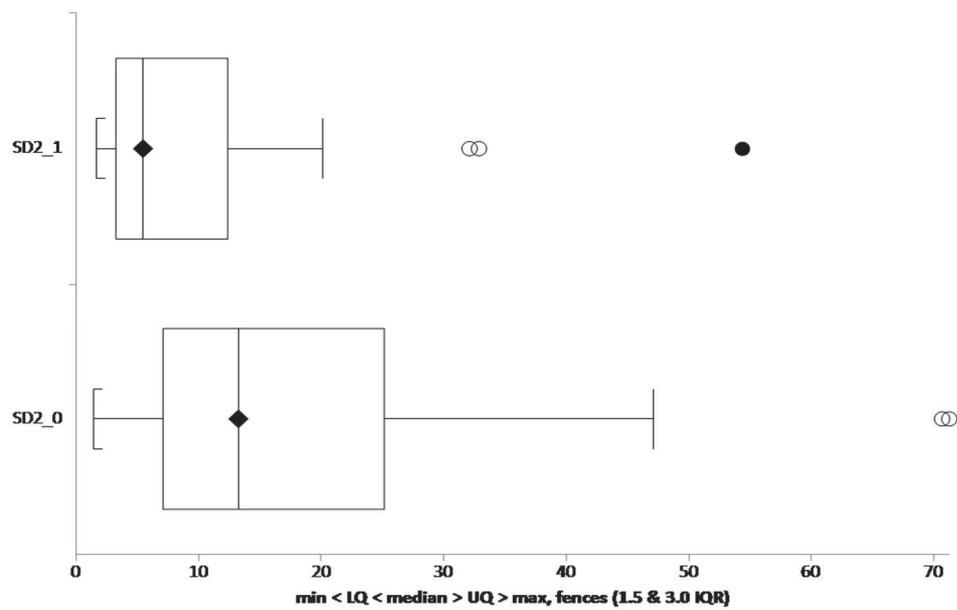
VARIÁVEIS	ÓBITO (N = 32)	SOBREVIVENTE (N = 60)	VALOR DE P
SD1	6,5±9,7 [3,5] {2,0 6,4}	10,7±10,4 [6,7] {3,6 14,5}	P = 0,001
SD2	9,7±11,3 [5,5] {3,2 12,4}	18,5±15,8 [13,2] {7,1 25,1}	P = 0,0004
ApEn	1,5±0,1 [1,5] {1,4 1,5}	1,4±0,2 [1,5] {1,3 1,5}	P = 0,2072
SampEn	1,6±0,2 [1,7] {1,5 1,8}	1,6±0,3 [1,6] {1,4 1,8}	P = 0,2175
ALFA 1	0,8±0,3 [0,8] {0,6 1,1}	0,9±0,3 [0,9] {0,7 1,3}	P = 0,1533
% RECORRENCIA	39,9±3,9 [40,5] {37,1 42,7}	39,2±3,6 [39,4] {36,8 41,2}	P = 0,4525
DET %	82,4±14,5 [85,2] {72,3 94,5}	83,6±11,9 [86,6] {75,6 93,4}	P = 0,6712
% LAMINARIDADE	88,7±11,5 [92,4] {83,9 96,2}	90,1±7,9 [92,2] {87,4 95,9}	P = 0,9139
TT	15,5±19,3 [8,3] {5,1 15,6}	10,8±9,1 [8,1] {4,7 14,2}	P = 0,4763
MAXLINE	779,5±940,8 [454,5] {120,5 1.071,5}	476,6±631,3 [202,5] {89 643}	P = 0,1563

Valores expressos como $\text{media} \pm \text{desvio-padrão}$, [mediana] e {quartil inferior – quartil superior}. N= número de pacientes. Teste t de Student não pareado, Teste de Mann-Whitney. SD1 = Desvio-padrão da perpendicular à linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade instantânea do intervalo RR), SD2 = Desvio-padrão da linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade contínua), ApEn = Entropia Aproximada, SampEn = Entropia amostral, Alfa 1= % Recorrência = corresponde à probabilidade de um estado ocorrer em um espaço de fase, Det % = Determinismo, representa a porcentagem dos pontos de recorrência formando as linhas diagonais Laminaridade = tempo médio em que dois segmentos da trajetória permanecem evoluindo de forma similar em um estado do sistema, TT= Tempo de aprisionamento comprimento médio das linhas verticais, LDmax = Linha diagonal máxima.



SD1_1= grupo óbito, _0= grupo sobrevivente.

Figura 13: Representação gráfica da análise entre os grupos em relação a SD1, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo óbito e grupo o sobrevivente ($P = 0,001$), o grupo óbito apresenta índice de SD1 menor que que o grupo sobrevivente.



SD2_1= grupo óbito, _0= grupo sobrevivente.

Figura 14: Representação gráfica da análise entre os grupos em relação à SD2, houve diferença estatisticamente significativa entre o grupo óbito e grupo o sobrevivente ($P = 0,0004$), o grupo óbito apresenta índice de SD2 menor que o grupo sobrevivente.

A análise quantitativa relacionada aos Gráficos de Recorrência não mostrou diferenças significativas entre os grupos (óbitos versus sobreviventes). Uma observação qualitativa das séries de imagens de cada um dos grupos mostra que entre os que evoluíram para óbito (Figura 15) predominam mais as formas geométricas, trama mais grosseira e “quadrados escuros” em relação ao grupo de sobreviventes (Figura 16).

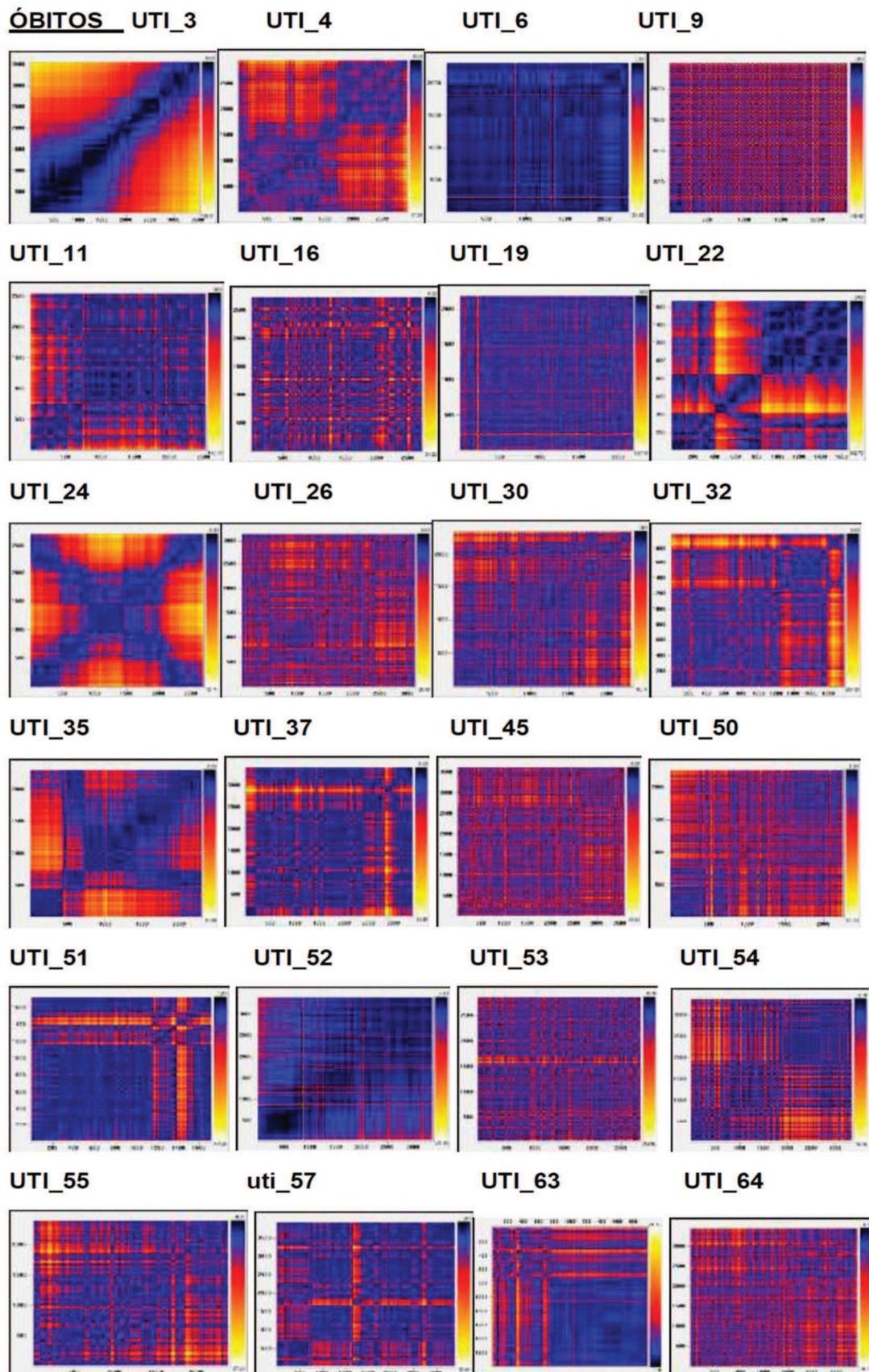


Figura 15: Ilustração dos casos do grupo óbito.

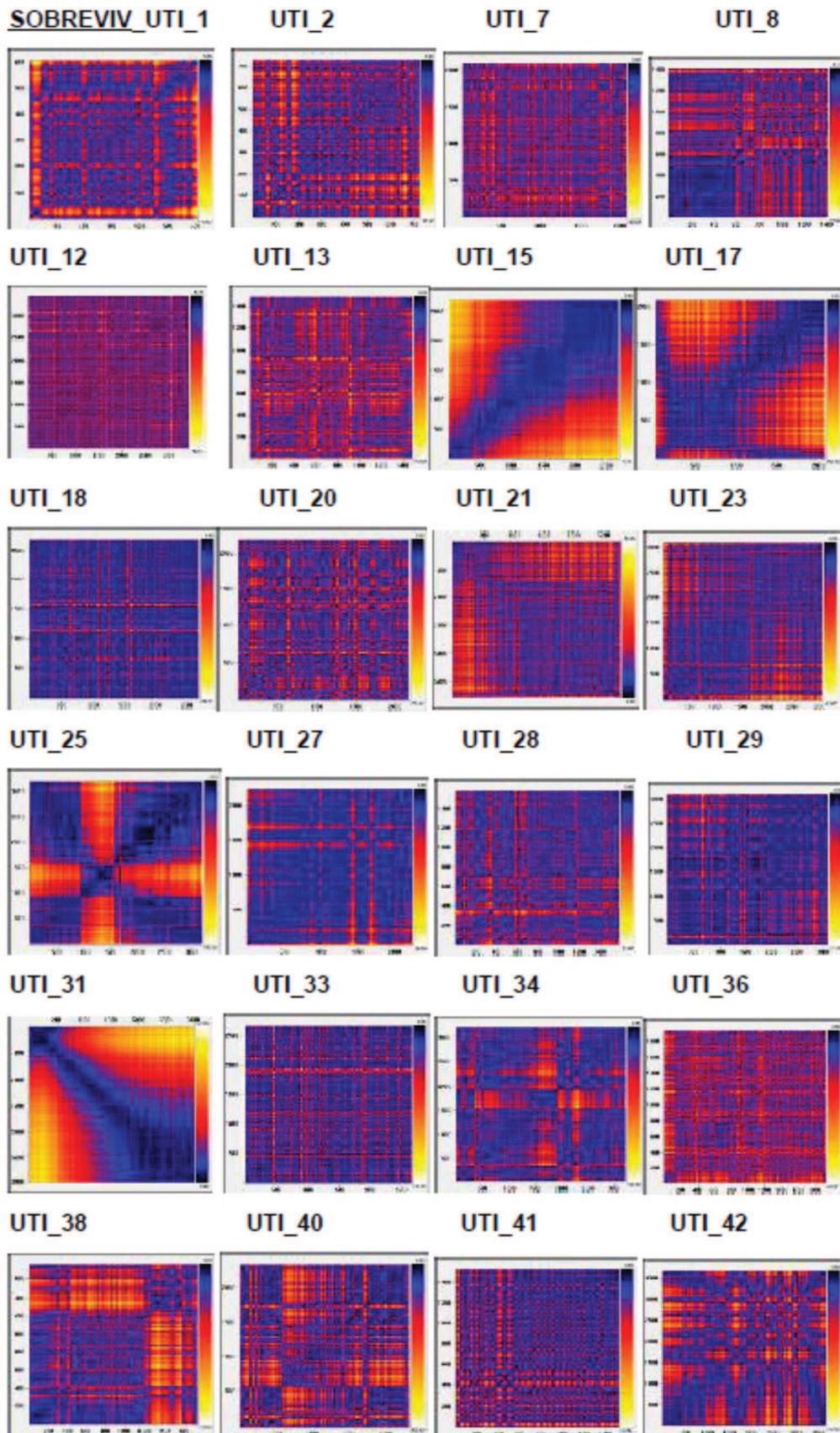


Figura 16: Ilustração dos casos do grupo sobrevivente.

5. DISCUSSÃO

Neste estudo fornecemos evidência de que a Variabilidade da Frequência Cardíaca analisada nos diferentes domínios, permite identificar os indivíduos com maior probabilidade de morte e/ou pior prognóstico em curto prazo. Encontramos diminuição da função autonômica cardíaca significativamente maior no grupo óbito em relação ao grupo de sobreviventes. Nota-se diminuição da atividade parassimpática, bem como, a predominância do tônus simpático nos pacientes com desfecho de morte. Demonstramos tais resultados através dos índices diminuídos da VFC no domínio do tempo, domínio da frequência e não-linear, o último com o resultado enfatizado de maneira qualitativa pelos gráficos de recorrência, permitindo associar essas alterações autonômicas à indicadores preditivos importantes de pior prognóstico e/ou conseqüentemente morte.

Nos grupos estudados, encontramos diversas comorbidades como doença de base nos pacientes. Estas foram classificadas por semelhança, N = 92; a maior incidência foram por causas respiratórias 34,8%, seguidas por doenças infecciosas e cardíacas 16,3% cada, neurológicas 15,2%, ortopedia 13,0%, Sepse 10,9%, aparelho gastrintestinal e insuficiência renal 9,8% cada, vascular 4,3%, desequilíbrio metabólico 3,3% e outras causas incomuns 2,2%.

Estudos recentes têm mostrado que a capacidade da modulação autonômica cardíaca está alterada em diversas doenças do sistema cardiovascular, favorecendo o desenvolvimento de arritmias fatais, assim, influenciando na morbimortalidade de uma população de risco²⁹. Desta maneira, pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva, são considerados de alto risco, tanto pelo ambiente restrito como pelas comorbidades que precedem a internação. Portanto, um marcador de mortalidade neste cenário torna-se muito importante para as tomadas de decisões e/ou intervenções.

Embora a utilização da VFC na aplicabilidade clínica, seja ainda embasada no Guideline; este estudou uma população limitada em relação à idade³⁰. Estudos recentes adicionam novas informações sobre esse comportamento evolutivo. O desenvolvimento autonômico parassimpático em indivíduos saudáveis é peculiar, sendo diferentes ao nascimento, adulto jovem, adultos até 40 anos e, após os 70 anos de idade³¹. Com base nesses estudos, já se sabe que a VFC diminui com a idade, além do surgimento de algum comprometimento patológico. Nosso estudo demonstrou maior média de idade no grupo óbito em relação ao grupo sobrevivente, com menores índices da VFC nos diferentes domínios, enaltecendo a diminuição autonômica com o envelhecimento, assim favorecendo o agravamento patológico e consequente morte.

As doenças respiratórias aparecem como principal comorbidade apresentada pelos pacientes como diagnóstico inicial das internações. Este fato também pode ser observado devido ao índice de necessidade de ventilação mecânica em 50% dos pacientes estudados. Nossos resultados demonstraram que houve mais óbitos nos pacientes em uso de ventilação mecânica (78,1%).

Nas UTIs, a ventilação mecânica invasiva (VMI) é um recurso terapêutico utilizado nos casos de falência respiratória de diversas origens. Cerca de 50% dos pacientes em tratamento intensivo necessitam do suporte ventilatório. A permanência prolongada na VMI impõe efeitos deletérios não só ao aparelho respiratório, o desmame do ventilador também está associado às mudanças na atividade do sistema nervoso autônomo; alterações na variabilidade da frequência cardíaca são esperadas. A transição da VMI para a respiração espontânea resulta em alteração na pressão sistólica e FC, sugerindo predomínio da atividade simpática³².

Diante do exposto, nosso estudo encontrou índices diminuídos de HF e SD1 no grupo óbito, o qual pode estar associado a maior uso de VMI. Estes achados corroboram com um estudo realizado por Gerra *et al*³² para avaliar a modulação autonômica cardíaca em pacientes com modos de ventilação mecânica. Demonstrou redução significativa nos componentes HF, RMSSD e SD1. Tais resultados evidenciam predominância do sistema simpático, aumentando o risco de eventos deletérios e, conseqüentemente, de morte.

Assim, a VMI predominante no grupo óbito pode estar relacionada ao desfecho clínico desses pacientes. Um estudo realizado em pacientes que falharam no processo de desmame ventilatório, encontraram um aumento de LF. Provavelmente pelo aumento no trabalho respiratório na tentativa do desmame, e diminuição de HF, sugerido pela intensa estimulação simpatoadrenal no processo, podendo resultar na retirada da atividade parassimpática ou que o componente HF diminui com o aumento da frequência respiratória e diminuição do volume corrente^{33, 34}. Diferente do nosso trabalho que demonstra diminuição dos dois componentes LF e HF nos pacientes que permaneceram em VMI até a data do óbito. Isto demonstrou que a VMI reduz tanto a atividade simpática como a parassimpática, podendo indicar maior risco de morte em pacientes nessa condição.

Diante dessas considerações, as doenças respiratórias como a DPOC têm grande incidência nas internações em UTI. Um estudo realizado medindo a redução da VFC nesses pacientes, utilizando índices geométricos, demonstrou que os índices RRTRI, TINN, SD1 e SD2 estavam reduzidos nos pacientes com DPOC em relação ao grupo controle³⁵. Nossos achados também evidenciam redução desses índices no grupo óbito, o que indica redução da atividade autonômica global, sugerindo maior risco de morte.

Dentre as doenças de base e comorbidades dos pacientes estudados, podemos destacar nas causas classificadas como cardíacas, a hipertensão arterial, sendo 68,8% dos casos no grupo óbito. O sistema nervoso autônomo (SNA) desempenha um papel fundamental no controle da pressão arterial e da frequência cardíaca, podendo, portanto, ser relacionado como um importante fator fisiopatológico no desenvolvimento da hipertensão arterial³⁶.

Menezes *et al*³⁶ evidenciaram distorções significativas na variabilidade da frequência cardíaca comparando pacientes hipertensos moderados a normotensos. Foram encontradas alterações na função autonômica dos pacientes hipertensos, principalmente, nos índices SDNN, PNN50 e LF. Nossos resultados também demonstram diferença na variabilidade da frequência cardíaca os índices SDNN e LF, estes estavam diminuídos conforme relatos prévios. Embora não tenha sido comparada a diferença entre normotensos, hipertensos e hipotensos, evidenciamos diferença significativa em relação ao comportamento da pressão arterial, sendo que no grupo óbito os pacientes apresentaram menor pressão sistólica e diastólica do que no grupo dos sobreviventes. A VFC também estava diminuída em outros índices que não encontramos na Literatura para comparação, sendo estes no domínio do tempo SNS index, Stress index, RRTRI e TINN, no domínio da frequência VLFm², LFM², HFm² e Total Power, evidenciando diminuição da atuação do sistema nervoso simpático e parassimpático.

Desta forma, a hipertensão arterial mostra-se como fator importante na análise da evolução dos pacientes estudados. Bassi *et al*³⁷ avaliaram a influência da hipertensão arterial sistêmica na modulação cardíaca autônoma e na capacidade cardiopulmonar de pacientes diabéticos tipo 2. Os autores descobriram que indivíduos com hipertensão e diabetes apresentaram índices diminuídos de SD1 e SD2 (índices

não lineares da VFC), em comparação aos pacientes diabéticos não hipertensos. Nosso estudo evidencia diminuição dos índices não lineares SD1 e SD2 no grupo óbito quando comparado ao grupo sobrevivente, reiterando este achado como desequilíbrio do sistema nervoso autônomo e fator preditor de mortalidade.

Outra comorbidade significativa foi o diabetes mellitus, este estava presente em 25% dos pacientes do grupo óbito. O diabetes mellitus está associado à disfunção autonômica cardíaca, e é um preditor de mortalidade em doenças crônicas. E quando está associado com a hipertensão arterial, o desequilíbrio autonômico pode ser uma via comum final para mortalidade aumentada. Ambas as doenças têm demonstrado redução da variabilidade da frequência cardíaca. Um estudo demonstrou que a presença de complicações no diabetes mellitus está associada com mortalidade por arritmia cardíaca fatal, hipoglicemia grave e morte súbita³⁷.

Desta forma, Roy e Ghatak³⁸ estudaram pacientes diabéticos x saudáveis e seus resultados demonstraram diminuição significativa de SD1, indicando que a regulação parassimpática está enfraquecida pela doença. Nossos resultados também evidenciam essas alterações nos padrões da VFC, com maior atividade do sistema simpático, assim, enaltecendo o potencial de gravidade da doença e sua contribuição para o desfecho de morte.

Contudo, várias são as condições que podem contribuir para maior gravidade em um paciente. Um estudo realizado utilizando a VFC como marcador de morte em pacientes com sepse em UTI, os parâmetros SDNN, VLF, LF dos não-sobreviventes eram significativamente menores que os dos sobreviventes, e o SDNN estava associado com maior risco de morte³⁹. Em nossa pesquisa a sepse representa 10,9% das comorbidades dos pacientes. Em relação ao estudo citado, os mesmos índices da VFC estavam diminuídos no grupo óbito, podendo ser considerado um preditor de

gravidade e de disfunção da atividade do sistema simpático e parassimpático. O índice SDNN diminuído, como já citado, pode ser considerado um fator importante no desfecho de morte.

A predominância da atividade simpática ou a redução do tônus vagal é um importante marcador de disfunção do SNA. Tanto o sistema nervoso parassimpático quanto o simpático atuam de forma sincronizada para regulação da frequência cardíaca e da homeostase. No entanto, em condições patológicas, a influência do sistema nervoso simpático é significativamente maior. A hiperatividade simpática parece ser o gatilho básico para provocar alterações hemodinâmicas diversas, as quais aumentam a mortalidade cardiovascular. Estudos publicados demonstraram que a frequência cardíaca (FC) estava relacionada com o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular⁴⁰. Embora em nosso estudo não houve diferença estatisticamente significativa da FC entre os grupos, houve predomínio da atividade simpática no grupo óbito, que está diretamente ligado a regulação da FC. A VFC avaliada com base em métodos dinâmicos não lineares, pode identificar interações complexas de vários mecanismos que podem caracterizar a complexidade, irregularidade e previsibilidade das propriedades do sistema, e, conseqüentemente, ajudar a avaliar o risco de morte⁴¹. Assim podemos associar a hiperatividade simpática encontrada em nosso estudo, como fator preditor de mortalidade.

Diversas são os fatores que podem influenciar as alterações da VFC. O tabagismo é um deles. Este produz efeitos maléficos ao funcionamento do sistema nervoso autônomo, alterando a pressão arterial, FC, resistência vascular, descarga simpática e resultando na redução da VFC. Esta condição está associada com a elevação do risco de mortalidade⁴². Um estudo sobre os efeitos no tabagismo na modulação autonômica com auxílio de método não linear, demonstrou redução

significativa dos índices SD1, HF e RMSSD⁴³. O que confirma o verificado em nosso estudo; no grupo óbito, 50% dos pacientes eram tabagistas, mais um fator que indica a baixa VFC nesses pacientes, colaborando para maior gravidade e mortalidade dos mesmos.

A determinação dos estados clínicos de gravidade é muito importante para abordagem correta e implementações terapêuticas no tratamento dos pacientes. O corpo humano é sistema complexo, seu comportamento é tipicamente não linear ou determinístico no curto prazo, e apresenta baixa previsibilidade a longo prazo⁴⁵. A VFC tem sido considerada um marcador efetivo da presença ou ausência de homeostase adequada⁹. Os Gráficos de Recorrência são uteis para avaliar o sistema nervoso autônomo, porque permitem quantificar e qualificar a VFC^{44, 45}.

Um trabalho publicado por Godoy e Gregório⁴⁶ caracterizando a saúde, doença ou morte em humanos utilizando os gráficos de recorrência, demonstrou que, os aspectos quantitativos e qualitativos permitem a diferenciação entre os estados de saúde, doença avançada e morte iminente ao longo do ciclo de vida. Nossa pesquisa não evidenciou na análise quantitativa estas alterações, porém, a análise qualitativa dos gráficos produziu resultados semelhantes. No grupo óbito houve predominância de padrões geométricos e domínio de quadrados escuros, demonstrando maior linearidade, maior disfunção do sistema nervoso autônomo e, conseqüentemente indicador de morte.

Assim, pesquisas relacionadas a um estudo baseado na análise do sinal do intervalo RR obtido a partir de eletrocardiograma e, com a construção de gráficos de recorrências, buscou estabelecer um preditor de episódio de fibrilação atrial paroxística. A avaliação qualitativa dos gráficos de recorrência foi semelhante aos padrões que observamos em relação aos grupos óbito e sobrevivente. Observou-se

um padrão mais homogêneo nos segmentos do eletrocardiograma anteriores à FA paroxística e mais heterogêneo nos segmentos distantes da FA paroxística, demonstrando que há maior linearidade (padrão menos caótico) antes dos episódios da arritmia ⁴⁷. As arritmias são consideradas importantes fatores de mortalidade. Portanto, podemos associar os padrões geométricos e homogeneidade predominantes no grupo óbito com maior agravamento do controle autonômico e consequentemente maior gravidade e desfecho de morte.

Takakura *et al* ⁴⁸ buscando verificar o comportamento da VFC no pós transplante cardíaco com Gráficos de Recorrência, utilizaram gráficos construídos com a série temporal de pacientes de transplante cardíaco com gráficos de séries temporais de modelos matemáticos (aleatórios, caóticos, periódicos e lineares) e clínicos (adulto jovem, criança, recém-nascido prematuro e paciente com morte encefálica), verificaram semelhança entre os pacientes em pós-operatório do transplante cardíaco mais recente com o modelo matemático linear e modelo clínico de paciente em morte encefálica. Pacientes em pós-operatório de transplante cardíaco tardio, observou-se heterogênea tendência periódica ao modelo matemático caótico e modelos clínicos de recém-nascidos ou crianças prematuras. A análise qualitativa evolutiva da recorrência dos gráficos tende a um padrão linear, ou a padrões de treinamento sobre características de cores repetitivas, menos difusas e mais homogênea quando há baixa variabilidade e menos tempo decorrido do transplante. Por outro lado, com o maior tempo decorrido do transplante, houve uma clara tendência a apresentar um padrão mais difuso de heterogeneidade de cores, sugerindo uma mudança na redução linear do significado e, fisiologicamente, retorno parcial do controle autonômico. Esses resultados assemelham-se aos que encontramos na análise entre os grupos óbito e grupo sobrevivente, nos quais

predominam padrões mais difusos de heterogeneidade no grupo sobrevivente (melhora do quadro clínico) e predomínio das formas geométricas e características de linearidade no grupo óbito; demonstrando maior deterioração do sistema nervoso autônomo nesses pacientes e consequente morte.

A disfunção autonômica elevada dos pacientes do grupo óbito, ocorre provavelmente em resposta a comorbidades crônicas de longa data. As principais doenças associadas são a hipertensão arterial, diabetes mellitus e doenças respiratórias, as quais interferem diretamente no equilíbrio para manter a homeostase do funcionamento dos sistemas.

Infere-se que a avaliação da VFC e dos Gráficos de Recorrências têm potencial papel como marcadores de prognóstico face à ocorrência de morte.

Na análise das variáveis comparando os grupos óbito e sobrevivente, evidenciamos que há menor atuação do sistema nervoso autônomo no grupo óbito. Nossos resultados demonstraram maior atuação do sistema nervoso simpático no grupo óbito em diferentes domínios da VFC e também maior linearidade nos gráficos de recorrência, indicando maior comprometimento homeostático nesses pacientes.

Algumas limitações devem ser apontadas, como o caráter transversal do estudo, que impossibilitou o acompanhamento dos indivíduos por um tempo maior, não permitindo saber se o grupo sobrevivente pioraria em longo prazo. A associação por nós observada em relação à idade, uma variável confundidora, pode ter influenciado nossos resultados.

Apesar das limitações apontadas, alguns pontos positivos devem ser ressaltados: a utilização de novos métodos de análise não linear da VFC, como a análise qualitativa pelos gráficos de recorrência, que se mostrou capaz de identificar alterações autonômicas importantes, podendo ser utilizada para avaliação e

acompanhamento de indivíduos graves. No entanto, considerando-se o reduzido número de estudos com essa população utilizando métodos qualitativos; novas pesquisas devem ser incentivadas, para que mais informações possam ser divulgadas a respeito deste método em outras faixas etárias e populações.

6. CONCLUSÃO

Em síntese ficou demonstrado que a variabilidade da frequência cardíaca e os gráficos de recorrência permitem a diferenciação na gravidade dos estados de saúde, podendo atuar como um marcador de prognóstico tanto na melhora do quadro clínico como provável marcador de morte. Por se tratarem de ferramentas não invasivas, podem atuar de maneira importante no auxílio das tomadas de decisões clínicas e no tratamento de pacientes graves.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

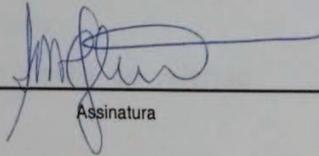
1. Revista Saúde em Foco – Edição nº 10 – Ana: 2018 acesso em 09/01/2020 às 21:24h. Disponível: revistaonline@unifia.edu.br. Página 1034. Ações para o bem-estar e segurança do cliente.
2. Ciampone JT, Gonçalves LA, Maia FOM, Padilha KG. Necessidade de cuidados de enfermagem e intervenções terapêuticas em UTI: estudo comparativo entre pacientes idosos e não idosos. *Acta Paul Enferm.* 2006;19(1):28-35.
3. Elias, A.C.G.P.; Tiemi, M.; Cardoso, L.T.Q.; Grion, C.M.C. Application of the therapeutic intervention scoring system (TISS 28) at an intensive care unit to evaluate the severity of the patient. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, v. 14, p. 324-329, 2006.
4. Souza, DRS, Tostes PP, Silva AS. Morte encefálica: conhecimento e opinião dos médicos da Unidade de Terapia Intensiva. *Revista Brasileira de Educação Médica*, 2019; 43(3):115-22.
5. De Souza Nogueira, L., de Sousa, R. M. C., Padilha, K. G., & Koike, K. M. (2012). Características clínicas e gravidade de pacientes internados em UTIs públicas e privadas. *Texto & Contexto Enfermagem*, 21(1), 59-67.
6. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. (2020). Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira. Acesso em 09 de jan. de 2020 do URL: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101629.pdf>
7. Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB). Acesso em 09 de jan. de 2020. Disponível: <https://www.amib.org.br/detalhe/noticia/amib-divulga-primeira-parte-do-censo-2016-com-mapeamento-das-utis-brasileiras>.
8. Takakura IT. Avaliação do sistema nervoso autônomo na evolução pós transplante cardíaco, com auxílio da variabilidade da frequência cardíaca e gráficos de recorrência. [Tese Doutorado]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2013.
9. Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2009; 24(2): 205-217.
10. Karim N, Jahan AH, Syed SA. Heart rate variability—a review. *J. Basic Appl. Sci.* 2011; 7(1): 71-77.
11. Godoy MF, Isabela TT, Paulo RC. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *ArqCiênc Saúde* 12.4 (2005): 167-71.
12. Gatti M. Variabilidade da frequência cardíaca e seu valor prognóstico imediato em nefropatas crônicos submetidos à hemodiálise. Dissertação [Mestrado em Ciências da Saúde] - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, 2014, 123 p. [acesso em Jan 13] Disponível em: http://bdtd.famerp.br/bitstream/tede/402/2/marciogatti_dissert.pdf.

13. Rassi, Anis. (2000). Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. *J Diag Cardiol.* 8.
14. Billman G. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Frontiers in Physiology Clinical and Translational Physiology.* 2013; 26(4). DOI:10.3389/fphys.2013.00026.
15. Bassi D, Cabiddu R, Mendes RG, Tossini N, Arakelian VM, Caruso FCR, et al. Efeitos da Coexistência de Diabetes Tipo 2 e Hipertensão sobre a Variabilidade da Frequência Cardíaca e Capacidade Cardiorrespiratória. *Arq Bras Cardiol.* [internet] 2018 Mar. [acesso em 2020 Jan 12]; 111(1):64-72. Disponível em: <http://publicacoes.cardiol.br/portal/abc/portugues/2018/v11101/pdf/11101012.pdf>.
16. Leite A, Silva ME, Rocha AP. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos saudáveis, doentes com insuficiência cardíaca e doentes transplantados. 2013; 9 (4); 54-63. DOI: 10.6063/motricidade.9(4).1139.
17. Seibert E, Zohles K, Ulrich C, Kluttig A, Nuding S, Kors JA, et al. Association between autonomic nervous dysfunction and cellular inflammation in end-stage renal disease. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2016; 16:210. DOI:10.1186/s12872-016-0385-1.
18. Marwan N. Encounters with neighbours, current developments of concepts based on recurrence plots and their applications (thesis). Potsdam (Dinamarca): Universität Potsdam; 2003.
19. Batista MA. Gráficos de recorrência e de Poincaré na análise da quantidade de internações por diferentes grupos nosológicos, ocorridas ao longo de uma década, em um hospital de ensino. São José do rio Preto. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2011.
20. Marwan N, Kurths J, Saperin P. Generalised recurrence plot analysis for spatial data. *Phys Lett A* 2007; 360(4/5):545-51.
21. Marwan N, Kurths J. Line structures in recurrence plots. *Phys Lett A* 2005;336(4/5):349-57.
22. Marwan N, Kurths J. Nonlinear analysis of bivariate data with cross recurrence plots. *Phys Lett A* 2002;302(5/6):299-307.
23. Facchini A, Mocenni C, Marwan N, Vicino A, Tiezzi E. Nonlinear time series analysis of dissolved oxygen in the Ortobello Lagoon (Italy). *Ecol Model* 2007;203(3/4):339-48.
24. Seely AJE, Macklem PT. Complex systems and the technology of variability analysis. *Critical Care* 2004; 8:R367-R384.
25. Camara FP. Glossário de dinâmica não linear. 2007; http://www.abpbrasil.org.br/departamentos/coordenadores/coordenador/noticias/imagens/glossario_de_dinamica_nao_linear.pdf.
26. Bianchi, F.M., Livi, L., Alippi, C. "Investigating Echo-State Networks Dynamics by Means of Recurrence Analysis", *IEEE Trans Neural Netw Learn Syst* (2016).

27. Eckmann JP, Kamphorst SO, Ruelle D. Recurrence plots of dynamical systems. *Europhys Lett* 1987; 4(91):973-7.
28. Iwanski JS, Bradley E. Recurrence plots of experimental data: To embed or not to embed? *Chaos*. 1998;8(4):861-71. DOI: <https://doi.org/10.1063/1.166372>.
29. Marães, V.R.F.S. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações *Revista Andaluza de Medicina del Deporte*, vol. 3, núm. 1, marzo, 2010, pp. 33-42 Centro Andaluz de Medicina del Deporte Sevilla, España.
30. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Patient and Electrophysiology, Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93(5):1043-65.
31. Godoy, M.F.; Lima, M. Evolution of Parasympathetic Modulation throughout the Life Cycle. In *Autonomic Nervous System Monitoring*; Aslanidis, T., Ed.; IntechOpen: London, UK, 2019; ISBN 978-1-83880-519-7.
32. Guerra M, Zangirolami-Raimundo J, Sarmiento GJV, Salatini R, Silva PJ, Raimundo RD. Cardiac autonomic modulation during different modes of weaning of mechanical ventilation. *J Hum Growth Dev*. 2019; 29(2): 232-240. DOI: <http://doi.org/10.7322/jhgd.v29.9427>.
33. Shen HN, Lin LY, Chen KY, Kuo PH, Yu CJ, Wu HD, et al. Changes of heart rate variability during ventilator weaning. *Chest*. 2003;123(4):1222-8. DOI: <http://doi.org/10.1378/chest.123.4.1222>
34. Tobin DD, Menon M, Menon M, Spatta BC, Hodges EV, Perry DG. The intrapsychics of gender: a model of self-socialization. *Psychol Rev*. 2010 A;117(2):601-22. DOI: <http://doi.org/10.1037/a0018936>.
35. Dias de Carvalho, T. et al. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. Barcelona: Elsevier Doyma SI, v. 17, n. 6, p. 260-265, 2011. Disponível em: <http://hdl.handle.net/11449/7017>.
36. Menezes Junior, A.S; Moreira, H. G. and Daher, M. T. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina II. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2004, vol.83, n.2, pp.165-168. ISSN 1678-4170. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2004001400008>.
37. Bassi, D. et al. Effects of coexistence hypertension and type II diabetes on heart rate variability and cardiorespiratory fitness. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*, v. 111, n. 1, p. 64–72, 2018.
38. Roy, Bhaskar and Ghatak, Sobhendu. Métodos não-lineares para avaliar mudanças na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com diabetes tipo 2. *Arq. Bras. Cardiol.* [online]. 2013, vol.101, n.4, pp.317-327. Epub Sep 06, 2013. ISSN 0066-782X. <https://doi.org/10.5935/abc.20130181>.

39. Castilho, FM. Variabilidade da frequência cardíaca como preditor de mortalidade Sepsis [Tese-Doutorado] Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte: 2017. 114f. <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-AXPHPN>.
40. Tadic M, Cuspidi C, Grassi G. Heart rate as a predictor of cardiovascular risk. *Eur J Clin Invest*. 2018;48:e12892. <https://doi.org/10.1111/eci.12892> TADIC ET AL. | 11 of 11.
41. Catai AM, Pastre CM, Godoy MF, Silva ED, Takahashi ACM, Vanderlei LCM. Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. *Braz J Phys Ther*. 2020 Mar-Apr;24(2):91-102. doi: 10.1016/j.bjpt.2019.02.006. Epub 2019 Feb 26. PMID: 30852243; PMCID: PMC7082649.
42. Arosio E, De Marchi S, Rigoni A, Prior M, Lechi A. Effects of smoking on cardiopulmonary baroreceptor activation and peripheral vascular resistance. *Eur J Clin Invest*. 2006;36(5):320-5.
43. Manzano, BM; Vanderlei, LCM; Ramos, EM and Ramos, D. Efeitos agudos do tabagismo sobre a modulação autonômica: análise por meio do plot de Poincaré. *Arq. Bras. Cardiol*. [online]. 2011, vol.96, n.2, pp.154-160. Epub Jan 28, 2011. ISSN 0066-782X. <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000013>.
44. Nayak K, Bit A, Dey A, Mohapatra B, Pal K. A review on the nonlinear dynamical system analysis of electrocardiogram signal. *J Healthcare Engineering*. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/6920420> 12.
45. Marwan N, Wessel N, Meyerfeldt U, Schirdewan A, Kurths J. Recurrence-plot-based measures of complexity and their application to heart-rate-variability data. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*. 2002;66(2 Pt 2):026702. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.66.026702>.
46. Godoy, MF e Gregorio, ML. Relevância diagnóstica dos Gráficos de Recorrência na caracterização de Saúde, Doença ou Morte, em humanos. *J. Hum. Growth Dev*. [online]. 2019, vol.29, n.1, pp. 39-47. ISSN 0104-1282. <http://dx.doi.org/10.7322/jhgd.157746>.
47. Mohebbi M, Ghassemian H. Prediction of paroxysmal atrial fibrillation usando recurrence plot-based features of the RR-interval signal. *Physiol Meas*. 2011; 32 (8): 1147-62.
48. Takakura, IT et al. Recurrence Plots: a New Tool for Quantification of Cardiac Autonomic Nervous System Recovery after Transplant. *Braz. J. Cardiovasc. Surg*. [online]. 2017, vol.32, n.4, pp.245-252. ISSN 1678-9741. <https://doi.org/10.21470/1678-9741-2016-0035>.

ANEXO A: Aprovação da pesquisa pelo Comitê de Ética.

 MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
1. Projeto de Pesquisa: Quantificação da Variabilidade da frequência cardíaca com auxílio de Gráficos de Recorrência e sua importância como marcador prognóstico em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva			
2. Número de Participantes da Pesquisa: 100			
3. Área Temática:			
4. Área do Conhecimento: Grande Área 4. Ciências da Saúde			
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
5. Nome: ANA PAULA DO PRADO CARDOSO DE SOUZA			
6. CPF: 356.905.498-51	7. Endereço (Rua, n.º): RUA ANGELINA DE FATIMA BRIANEZ 125 PARQUE UNIVERSITARIO CASA FERNANDOPOLIS SAO PAULO 15600000		
8. Nacionalidade: BRASILEIRO	9. Telefone: 17997410014	10. Outro Telefone:	11. Email: appcardososouza@gmail.com
<p>Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto acima. Tenho ciência que essa folha será anexada ao projeto devidamente assinada por todos os responsáveis e fará parte integrante da documentação do mesmo.</p>			
Data: <u>05 / 06 / 2018</u>		 Assinatura	
INSTITUIÇÃO PROPONENTE			
12. Nome: Faculdade de Medicina de São Jose do Rio Preto- FAMERP - SP		13. CNPJ: 00.326.036/0001-60	14. Unidade/Órgão:
15. Telefone: (17) 3201-5813	16. Outro Telefone:		
<p>Termo de Compromisso (do responsável pela instituição): Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Resolução CNS 466/12 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução.</p>			
Responsável: <u>Dulcimar Donizeti de Souza</u>	CPF: <u>046.484.911-39</u>		
Cargo/Função: <u>Doutor Geral</u>	 Dulcimar Donizeti de Souza Diretor Assinatura FAMERP		
Data: <u>14 / 06 / 18</u>			
PATROCINADOR PRINCIPAL			
Não se aplica.			

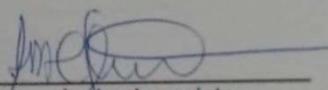
Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – CEP/FAMERP
 Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416 – Vila São Pedro – Fone/fax: 17 –32015813
 São José do Rio Preto – SP

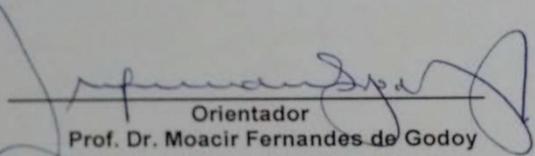
DECLARAÇÃO

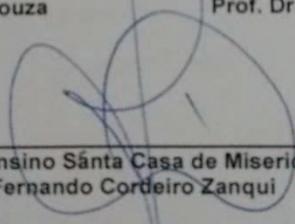
Declaro para os devidos fins que:

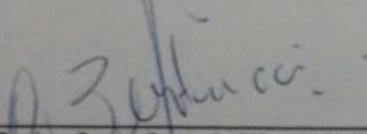
- Tenho ciência dos termos da Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e que cumprirei os mesmos;
- Que tornarei público os resultados do projeto de pesquisa “Quantificação da Variabilidade da frequência cardíaca com auxílio de Gráficos de Recorrência e sua importância como marcador prognóstico em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva” sejam eles favoráveis ou não;
- Que há infraestrutura necessária para o desenvolvimento do referido projeto.

São José do Rio Preto, 18 de Maio de 2018.


 Responsável pelo projeto
 Ana Paula do Prado Cardoso de Souza


 Orientador
 Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy


 Provedor do Hospital de Ensino Santa Casa de Misericórdia de Fernandópolis
 Fernando Cordeiro Zanqui


 Chefe da UTI do Hospital de Ensino Santa Casa de Misericórdia de Fernandópolis
 Dr. Fernando do Carmo Bertucci

Obs: Solicitar assinaturas e carimbos de todos os responsáveis direta e indiretamente por essa pesquisa, por exemplo: responsáveis pelo departamento, disciplina, serviço, andar, médicos e chefia de enfermagem responsáveis pelo sujeito da pesquisa (paciente).

APÊNDICE A – Modelo do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado (a) a participar da pesquisa

“Importância da Variabilidade da frequência cardíaca e dos Gráficos de Recorrência como marcador de prognóstico em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva”

O motivo que nos leva a estudar esse problema é verificar se indivíduos internados em UTI por diferentes patologias possuem redução da Variabilidade da Frequência Cardíaca na dependência de maior ou menor gravidade clínica, utilizando gráficos de recorrência.

Você será esclarecido sobre a pesquisa em qualquer dúvida que você tiver. Você é um voluntário para a pesquisa, portanto livre para recusar-se a participar, retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento, sem que sofra qualquer penalidade.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo. Os resultados serão passados a você e permanecerão confidenciais. Você não será identificado (a) em nenhuma publicação científica que possa resultar desse estudo.

No caso do participante ser menor de idade, presidiário, índio, pessoa com capacidade mental ou autonomia reduzida, o presente termo deverá ser lido na frente de testemunha imparcial, sem envolvimento com a pesquisa. Essa pessoa deverá assinar o termo certificando que todas as informações foram dadas ao voluntário, ou seu representante legal, e que as perguntas suscitadas pelos mesmos foram amplamente esclarecidas pelo pesquisador. O voluntário, ou seu representante legal deverá colocar sua impressão datiloscópica ao Termo de Consentimento.

Você foi informado (a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada, esclarecendo suas dúvidas. Sabe que a qualquer momento poderá solicitar novas informações e modificar sua decisão se assim o desejar. O Dr. Moacir

Fernandes de Godoy certificou-te de que todos os dados da pesquisa são confidenciais.

Em caso de dúvidas poderá entrar em contato com o Dr. Moacir Fernandes de Godoy pelo tel (17) 997726901, ou com o Comitê de Ética em Pesquisa pelo tel. 32015813.

Declara que concordou em participar desse estudo. Recebeu uma cópia desse termo de consentimento livre esclarecido e lhe foi dada oportunidade de ler e esclarecer suas dúvidas.

Assinatura Participante	Data	Nome
-------------------------	------	------

Nome	Assinatura Pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura Testemunha	Data
------	-----------------------	------

APÊNDICE B – Ficha Clínica



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia de Regime Especial – Lei 8899, de 27/09/1994

Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416

Estado de São Paulo – Brasil

Núcleo Transdisciplinar para o Estudo do Caos e da Complexidade – NUTECC

Projeto de Pesquisa: “Importância da Variabilidade da frequência cardíaca e dos Gráficos de Recorrência como marcador de prognóstico em pacientes de Unidade de Terapia Intensiva”

Questionário Clínico

Nome:		Identificação no projeto:	
Data da Entrevista:	RG doc. :	Prontuário:	
Data de Nascimento:	Idade:	Naturalidade:	
Gênero: Masculino () Feminino ()		Menopausa: Pré() Pós() Atual()	
Grupo Étnico: Branca () Parda () Negra () Asiática () Outro () _____			
Endereço (Residencial):			Nº:
Complemento:	Cidade:	Estado:	País:
Telefone Residencial:		Comercial:	
Celular: ()		E-mail:	
Profissão:			
Início VFC: _____ Fim VFC: _____ bpm PA: _____/_____			
Ventilação Mecânica: () Sim () Não HAS () Diabetes () Tabagismo () Outras: _____			
Peso: _____ Altura: _____			
Data alta: ____/____/____ Tipo de alta: _____			