



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

NILSON MOZAS OLIVARES

Variabilidade da frequência cardíaca como
predição de mortalidade em pacientes
portadores de insuficiência respiratória aguda
submetidos à ventilação mecânica

São José do Rio Preto

2024

Nilson Mozas Olivares

Variabilidade da frequência cardíaca como
predição de mortalidade em pacientes
portadores de insuficiência respiratória aguda
submetidos à ventilação mecânica

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina de São José do Rio Preto
(FAMERP) para obtenção do Título
de Doutor no Curso de Pós-
graduação em Ciências da Saúde.

Eixo temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

São José do Rio Preto

2024

Olivares, Nilson Mozas

Variabilidade da frequência cardíaca como predição de mortalidade em pacientes portadores de insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica/Nilson Mozas Olivares.

São José do Rio Preto, 2024

136 p.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – Pós-Graduação em Ciências da Saúde,

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

1. Variabilidade da frequência cardíaca; 2. Ventilação mecânica; 3. Insuficiência respiratória aguda; 4. Mortalidade.

Nilson Mozas Olivares

Variabilidade da frequência cardíaca como predição de mortalidade em
pacientes portadores de insuficiência respiratória aguda submetidos à
ventilação mecânica

BANCA EXAMINADORA

Presidente e Orientador: Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy

2º Examinador: _____

3º Examinador: Prof. Dr. _____

4º Examinador: Prof. Dr. _____

5º Examinador: Prof. Dr. _____

Suplente 1: _____

Suplente 2: _____

São José do Rio Preto, __/__/2024

Dedicatória

Dedico esta Tese de Doutorado a todas as pessoas que enfrentaram desafios em sua jornada. Aos profissionais de saúde dedicados, que trabalham incansavelmente para oferecer cuidados de qualidade. Aos familiares e amigos que apoiam e encorajam aqueles que lutam contra doenças. E, acima de tudo, dedico esta Tese à busca contínua pelo avanço científico na área da saúde, na esperança de proporcionar melhores soluções e tratamentos para todos. Que este trabalho contribua para uma compreensão mais profunda e uma melhoria significativa na saúde e no bem-estar da sociedade.

AGRADECIMENTOS

*Aos meus queridos pais, **Nelcio Mozas Olivares (in memória) e Izuma Pereira Mozas**, por todo amor, carinho e por sempre acreditarem em mim; vocês são meus maiores exemplos de dedicação a família, estudos e ao trabalho.*

*À minha amada namorada, **Priscilla Devitto Zákia**; você me ensinou que é possível amar e ser feliz de novo nessa vida; me desculpa pelos momentos de ausência e obrigado por toda a sua paciência, carinho, cumplicidade e amor que eu recebo por ter você sempre do meu lado.*

*Para o meu querido tio **Francisco Mozas Olivares (in memoriam)** e a sua família, muito obrigado pelo carinho, respeito e amor ao longo de todos estes anos.*

Aos meus professores e colegas de sala da Pós-Graduação da Faculdade de Medicina de Rio Preto, pelos anos de convívio intenso e muito aprendizado, respeito, ciência e ética.

*A minha ex-aluna de enfermagem **Letícia Costa Santos** que teve um papel fundamental para que eu pudesse efetuar a coleta dos dados e a todos enfermeiros e funcionários da UTI do Hospital Escola Padre Albino que de forma, direta e indireta, contribuíram para este trabalho, auxiliando neste estudo.*

*Aos funcionários da Secretaria da Pós Graduação da FAMERP, em especial ao amigo **Luiz Henrique Ferreira**, por toda competência, profissionalismo, paciência e apoio nessa jornada.*

*Aos meus queridos amigos **Profa. Dra. Maria Claudia Parro** pelo incentivo ao doutorado e **Prof. Dr. Rodrigo Castro** por me apresentar o prof. Dr. **Moacir Fernandes de Godoy** para que se tornasse o meu orientador.*

*Aos colegas, funcionários, coordenadores e pró-reitores do Centro Universitário Padre Albino – UNFIPA, instituição que há quinze anos vem confiando no meu trabalho como professor; **Me. Antonio Ágide Mota Júnior, Me. José Claudinei Cordeiro, Dr. Jorge Luis dos Santos Valiatti** e todos os amigos e docentes da UNIFIPA de Catanduva.*

*Aos meus **alunos** do Centro Universitário Padre Albino – UNFIPA, vocês são grande parte da inspiração e força que busco para me aprimorar a cada dia como docente dessa instituição.*

*Ao meu querido orientador, **Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy**, por todo carinho e confiança que em mim foi depositada para que tivesse mais este êxito em minha vida acadêmica e tanto contribuir para o meu crescimento científico e pessoal; sou eternamente grato.*

*A **Deus** pelo dom da vida e da sabedoria.*

"Se não puder voar, corra. Se não puder correr, ande. Se não puder andar, rasteje, mas continue em frente de qualquer jeito"

(Martin Luther King Jr.)

RESUMO

Introdução: Dentre as inúmeras técnicas utilizadas para avaliação, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem se destacado como uma medida de análise simples e não-invasiva dos impulsos autonômicos, representativo de um dos mais promissores marcadores quantitativos do balanço autonômico, revelando as oscilações no intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos (conhecidos como intervalos R-R). A VFC tem sua análise reconhecida também como uma ferramenta de diagnóstico e investigada em várias condições patofisiológicas nos pacientes internados nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTI), sedado, com ventilação mecânica (VM) e estímulo de stress. A aplicação da VFC nos três domínios (tempo, frequência e não-linear) visa encontrar parâmetros determinantes de prognóstico de mortalidade em pacientes internados com insuficiência respiratória na UTI. Objetivo: Verificar a predição de mortalidade por meio da VFC, nos domínios do tempo, da frequência e da não linearidade em pacientes portadores de insuficiência respiratória aguda quando submetidos à ventilação mecânica. Material e Métodos: Consistiu na aplicação da avaliação da VFC nos três domínios (domínio do tempo, da frequência e da não-linearidade) nos pacientes internados com insuficiência respiratória em UTI. Resultados: Na comparação das características gerais dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica, observaram-se diferenças significativas nos índices da VFC entre os pacientes que foram a óbito e os sobreviventes em relação à idade ($p = 0,023$), pressão arterial média (PAM) ($p = 0,001$) e fração inspirada de oxigênio (FIO_2) ($p = 0,001$). Entretanto, na análise não linear, o índice SampEn não apresentou significância estatística ($p = 0,1824$). Ao considerar a entropia multi-escala, foram encontradas diferenças estatisticamente significantes para os seguintes índices: MSE (2) ($p = 0,0187$), MSE (3) ($p = 0,0095$), MSE (4) ($p = 0,0082$), MSE(5) ($p = 0,012$), MSE(6) ($p = 0,0222$), MSE(13) ($p = 0,0164$) e MSE(19) ($p = 0,0263$). Os índices da VFC que apresentaram curvas ROC com significância estatística foram SDANN ms (ROC = 0,71), SDNN index ms (ROC = 0,78), MSE (3) (ROC =

0,70), MSE (4) (ROC = 0,71), MSE (5) (ROC = 0,70) e MSE (8) (ROC = 0,72). Analisando os gráficos de Poincaré, observou-se que o paciente 1, falecido, apresentava um tacograma com variação na faixa de 20 ms, SD1=1,0 ms e SD2=1,5 ms, enquanto o paciente 2, também falecido, tinha um tacograma com variação quase nula, abaixo de 5 ms, SD1=0,9 ms e SD2=1,3 ms. Por outro lado, o paciente 1, que sobreviveu, mostrou um tacograma com variação de cerca de 100 ms, SD1=7,8 ms e SD2=14,3 ms, enquanto o paciente 2, também sobrevivente, apresentava uma variação em torno de 100 ms, SD1=13,1 ms e SD2=18,5 ms. Conclusões: Houve uma perda significativa do padrão caótico em certos índices da VFC no grupo de pacientes que evoluíram para óbito. Além disso, os pontos de corte desses parâmetros através da curva ROC, possibilitou a detecção precoce de pacientes com maior risco de mortalidade. Os parâmetros da VFC ainda que não sejam totalmente compreendidos, sua aplicação no monitoramento na UTI demandará mais estudos prospectivos abordando questões técnicas e identificando fatores que possam influenciar a análise da VFC.

Palavras chave: Variabilidade da frequência cardíaca; Ventilação mecânica; Insuficiência respiratória aguda; Mortalidade.

ABSTRACT

Introduction: Among the numerous techniques used for assessment; heart rate variability (HRV) has stood out as a simple and non-invasive measure of autonomic impulses, representative of one of the most promising quantitative markers of autonomic balance, revealing oscillations in the interval between consecutive heartbeats (known as R-R intervals). HRV analysis is also recognized as a diagnostic tool and investigated in various pathophysiological conditions in patients admitted to Intensive Care Units (ICUs), sedated, on mechanical ventilation (MV), and under stress stimuli. The application of HRV in three domains (time, frequency, and non-linear) aims to find prognostic mortality parameters in patients admitted with respiratory failure in the ICU. Objective: The aim was to verify mortality prediction through HRV, in the time, frequency, and non-linear domains in patients with acute respiratory failure undergoing mechanical ventilation. Material and Methods: It comprised assessing HRV in the three domains (time, frequency, and non-linearity domains) in patients admitted to the ICU with respiratory failure. Results: When comparing the general characteristics of patients with acute respiratory failure undergoing mechanical ventilation, significant differences were observed in HRV indices between patients who died and survivors regarding age ($p = 0.023$), mean arterial pressure (MAP) ($p = 0.001$), and fraction of inspired oxygen (FiO_2) ($p = 0.001$). However, in the nonlinear analysis, the SampEn index did not show statistical significance ($p = 0.1824$). Considering multi-scale entropy, statistically significant differences were found for the following indices: MSE(2) ($p = 0.0187$), MSE(3) ($p = 0.0095$), MSE(4) ($p = 0.0082$), MSE(5) ($p = 0.012$), MSE(6) ($p = 0.0222$), MSE(13) ($p = 0.0164$), and MSE(19) ($p = 0.0263$). HRV indices that presented ROC curves with statistical significance were SDANN ms (ROC = 0.71), SDNN index ms (ROC = 0.78), MSE(3) (ROC = 0.70), MSE(4) (ROC = 0.71), MSE(5) (ROC = 0.70), and MSE(8) (ROC = 0.72). Analyzing the Poincaré plots, it was observed that patient 1, deceased, presented a tachogram with a variation in the range of 20 ms, $\text{SD1}=1.0$ ms, and $\text{SD2}=1.5$ ms, while patient 2, also deceased, had a tachogram with almost null variation,

below 5 ms, SD1=0.9 ms, and SD2=1.3 ms. On the other hand, patient 1, who survived, showed a tachogram with a variation of about 100 ms, SD1=7.8 ms, and SD2=14.3 ms, while patient 2, also a survivor, had a variation of around 100 ms, SD1=13.1 ms, and SD2=18.5 ms. Conclusions: There was a significant loss of chaotic pattern in certain HRV indices in the group of patients who progressed to death. Additionally, the cutoff points of these parameters through the ROC curve allowed the early detection of patients at higher mortality risk. Although HRV parameters are not yet fully understood, their application in ICU monitoring will require further prospective studies addressing technical issues and identifying factors that may influence HRV analysis.

Keywords: Heart rate variability; Mechanical ventilation; Acute respiratory failure; Mortality.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Análise de densidade espectral de potência mostrando as medidas no domínio da frequência da variabilidade da frequência cardíaca	36
Figura 2: Gráfico de <i>Poincare</i> de um indivíduo saudável obtido a partir de um registro de ECG de 5 minutos e analisado no Kubios V3.1	44
Figura 3: Resumo dos parâmetros da VFC calculados pelo software Kubios HRV.	52
Figura 4: Os intervalos entre cada batimento cardíaco	53
Figura 5: Traçado típico de ECG incluindo ondas P, QRS e T	54
Figura 6: Dados extraídos dos pacientes admitidos na UTI com ventilação mecânica.....	74
Figura 7: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice SDANN(ms) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca	90
Figura 8: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice SDNN index(ms) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca	91
Figura 9: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice MSE(3) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca.	92
Figura 10: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice MSE(4) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca.	93
Figura 11: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice MSE(5) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca	94
Figura 12: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice MSE(8) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca.	95

Figura 13: Análise da VFC pelo <i>software</i> Kubios HRV Standart.....	96
Figura 14: Análise da VFC pelo software Kubios HRV Standart.....	97
Figura 15: Análise da VFC pelo software Kubios HRV Standart.....	98
Figura 16: Análise da VFC pelo software Kubios HRV Standart.....	99

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resultados das variáveis idade (média e desvio padrão) - total de amostra	79
Tabela 2: Resultados das variáveis idade (média e desvio padrão) e sexo (masculino e feminino)	79
Tabela 3: Número de comorbidades, SAPS3 (Pontos) e desfecho clínico dos pacientes internados na UTI	80
Tabela 4: Características gerais dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica	80
Tabela 5: Características gerais dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica separados por óbitos e vivos	81
Tabela 6: Valores dos índices da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica.....	82
Tabela 7: Comparação (óbitos vs vivos) dos dos índices da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica	84
Tabela 8: Comparação (óbitos vs vivos) dos índices da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica	85
Tabela 9: Ponto de corte, Sensibilidade, Especificidade, valor preditivo positivo, Valor preditivo negativo, e Curva ROC, para os índices da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica	87

Tabela 10: Ponto de corte, Sensibilidade, Especificidade, Valor preditivo positivo, Valor preditivo negativo e Curva ROC, para os índices da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica	89
Tabela 11: Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito), do índice SDANN (ms) com suas sensibilidades e taxas de falso-positivos	90
Tabela 12: Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito), do índice SDNN index (ms) com suas sensibilidades e taxas de falso-positivos	91
Tabela 13: Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito), do índice MSE (3) com suas sensibilidades e taxas de falso-positivos	92
Tabela 14: Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito), do índice MSE (4) com suas sensibilidades e taxas de falso-positivos	93
Tabela 15: Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito), do índice MSE (5) com suas sensibilidades e taxas de falso-positivos	94
Tabela 16: Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito), do índice MSE (8) com suas sensibilidades e taxas de falso-positivos	95

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABP: Pressão Arterial Sanguínea

Ach: Acetilcolina

AR: Auto Regressiva

ApEn: Entropia aproximada

ARS: Arritmia Sinusal Respiratória

AS: Nó Sinotrial

BUN: Nitrogênio ureico no sangue

CAAE: Certificado de Apresentação de Apreciação Ética

CEP: Comitê de Ética e Pesquisa

CRM: Cirurgia de Revascularização do Miocárdio

DET: Determinismo

DFA: Análise da Flutuação Destendenciada

DFC: Frequência Cardíaca

ECG: Eletrocardiograma

ECM: Eventos Clínicos Maiores

EDR: Respiração Derivada de ECG

En: Entropia

FA: Fibrilação Atrial

FC: Frequência cardíaca

FFT: Transformada Rápida de Fourier

HE: Expoente de Hurst

HF: Potência de Alta Frequência

HPA: Hospital Escola Padre Albino

HR: Frequência Cardíaca

HRV: Variabilidade da Frequência Cardíaca

\overline{HR} : Média de HR

IAM: infarto agudo do miocárdio

ICP: Intervenção Coronariana Percutânea

IL-10: Interleucina-10

IL-6: Interleucina-6

IM: Infarto do Miocárdio

LF: Potência de Baixa Frequência

Lmean: Comprimento medio da Linha

Lmax: Comprimento Mximo da Linha

LOI: Longo da Linha de Identificação

MODS: Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos

MSE: Entropia Multi-escala

NN: média de todos os intervalos entre batimentos normais

NN50: Número de Diferenças de Intervalos Sucessivos Maiores que 50 ms.

PA: Pressão Arterial

PAS: Flutuação da Pressão Sanguínea

PaO₂: Pressão Parcial de Oxigênio

FiO₂: fração inspirada de oxigênio

PDS: Poder da Densidade Espectral

pNN50: Proporção do Número de Diferenças Sucessivas Maiores que 50 ms dos Intervalos RR

PPCI: Intervenção Coronariana Percutânea Primária

PSD: Densidade da Força Espectral

PSN: Sistema nervoso parassimpático

PQRS: Intervalo PQRS

PR: Segmento PR

QRS: Intervalo QRS

QT: Intervalo QT

REC: Taxa de Recorrência

RESP: Predição de sobrevivência de oxigenação por membrana extracorpórea respiratória

ROC: Curva Característica de Operação do Receptor

RR: Intervalo entre batimentos cardíacos

\overline{RR} : Média dos intervalos RR

RAAS: Sistema Renina-angiotensina

RMSSD: Raíz Quadrada das Somatória do Quadrado das Diferenças entre os Intervalos RR consecutivos

RNAm: ácido ribonucleico mensageiro

RP: Gráfico de Recorrência

RR: média dos intervalos RR

S: Variabilidade Total (Área total da Elipse)

ST: Segmento ST

SampEn: Entropia de amostra

SBI: Lesão Cerebral Grave

ShanEn: Entropia de Shannon

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNP: Sistema Nervoso Parassimpático

SD: Desvio Padrão

SD1: Variabilidade de Curto Prazo

SD2: Variabilidade de Longo Prazo

SDANN: Média do Desvio Padrão de 5 minutos dos intervalos RR

SDNN: Desvio Padrão da Média dos Intervalos RR normais

SHA: Hemorragia Subaracnóide

SNA: Sistema Nervoso Autônomo

SNS: Sistema Nervoso Simpático

SOFA: Avaliação Sequencial da Falência Orgânica Relacionada à Sepse

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TH: Hipotermia Terapêutica

TIMI: Trombólise no Infarto do Miocárdio

TINN: Interpolação triangular dos intervalos RR

TAU: Coeficiente de autocorrelação

ULF: Frequência Ultra Baixa

UTI: Unidade de Terapia Intensiva

VFC: Variabilidade da Frequência Cardíaca

VLF: Frequência Muito Baixa

VM: Ventilação Mecânica

VMI: Ventilação Mecânica Invasiva

LISTA DE SÍMBOLOS

α_1 alfa 1

α_2 alfa 2

D_2 dimensão de correlação

m dimensão de inclusão

r limiar

p : Probabilidade de cometer o erro tipo I

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	25
1.1 Aspectos Gerais	25
1.2 As bases fisiológicas da VFC	29
1.3 A VFC e sua relação com o Sistema Nervoso Autônomo	30
1.4 Os efeitos da Acetilcolina através do sistema nervoso parassimpático e da Catecolamina pelo sistema nervoso simpático na frequência cardíaca	32
1.5 Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca nos Diferentes Domínios.	33
1.6 Avaliação do Domínio do Tempo.....	33
1.7 Avaliação do domínio da Frequência.....	35
1.8 A importância dos componentes LF e HF na VFC	37
1.9 Domínio da Não – Linearidade (Caos)	39
1.10 Entropia (En).....	40
1.11 O Gráfico de Poincaré como método não linear.....	42
1.12 Consequências do desequilíbrio autonômico na VFC.....	44
1.13 Alterações da VFC como predição de doenças	46
1.14 VFC e o infarto agudo do miocárdio	49
1.15 Métodos computacionais	50
1.16 Software Kubios Scientific.....	51
1.17 Algoritmo de detecção de QRS	52
1.18 Relevância	54
1.19 Análises dos parâmetros da VFC como preditor de risco de morte ..	55
1.20 Variabilidade da Frequência Cardíaca e sua contribuição nos cuidados da medicina intensiva.....	59
1.21 VFC e Inflamação	62
2. OBJETIVOS.....	67
2.1 Objetivo Geral	67
2.2 Objetivos Específicos.....	67
3. MATERIAL E MÉTODOS	69
3.1 Considerações éticas.....	69
3.2 Método	69
3.3 Critérios de inclusão e exclusão	69
3.4 Dados dos pacientes (variáveis).....	70

3.5	Dados fisiológicos.....	71
3.6	Metodologia	72
3.7	Análise da VFC	74
3.7.1	Domínio do tempo	75
3.7.2	Domínio da frequência	75
3.7.3	Domínio da não linearidade	75
3.8	Análises estatísticas.....	76
4.	RESULTADOS	79
4.1	Dados Clínicos	79
4.2	Casos ilustrativos dos índices da VFC - programa Kubios Scientific HRV®.....	96
4.2.1	Casos ilustrativos de pacientes que morreram:.....	96
4.2.2	Casos ilustrativos de pacientes que sobreviveram	98
5.	Discussão.....	101
5.1	Discussão geral	101
6.	Conclusão	112
6.1	Conclusões Gerais.....	112

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos Gerais

Nomes de cientistas consagrados como René Descartes (1596 - 1650), Galileu Galilei (1564 - 1642) e Isaac Newton (1642 - 1727) que viveram no século XVI, conceituaram o padrão conhecido hoje como clássico e mudaram para a denominação de análise dos sistemas, ou seja, a partir de então uma única entidade é gerada pela união de suas partes, e suas relações baseadas apenas no binômio: causa e efeito (lineares), sendo que não há nenhuma forma de interação entre essas partes¹.

O referido padrão conhecido como causa e efeito foi adotado pela Medicina por influência de um dos mais importantes estudos de Claude Bernard (1813 - 1878), que deu início à linha de experimento, hipotética – dedutiva através da sequência: observação, hipótese, experiência, resultado, interpretação e conclusão².

Esse raciocínio, melhor dizendo, esta linha de raciocínio foi devidamente estudada e desenvolvida no início do século XX pelo fisiologista americano conhecido como Walter Bradfor Cannon, com a denominação de Homeostasia³.

A palavra “Homeostasi” origina-se do grego hómolos (semelhante) e statis (situação) com o significado de “propriedade auto reguladora de um sistema ou organismo e que se possa permitir que se mantenha no estado de equilíbrio, tendendo à estabilidade no meio interno do ser vivo”. Aponta para uma ideia de equilíbrio estático, sem mudanças no estado no decorrer do tempo¹.

Diga-se que colabora com a ideia de homeostase ou equilíbrio, quando o organismo tenta manter a sua temperatura constante, dentro da faixa de normalidade, através de contínuas mudanças físico-químicas.

Ao contrário do que se pensa, a homeostase não é manter o equilíbrio, mas sim o organismo estar dentro de uma estabilidade no decorrer do tempo, e para isso é primordial que constantemente ocorram sutis adaptações no organismo até mesmo sem que se faça por perceber.

Sistemas fechados com forças balanceadas juntamente com estados físico-químicos simples poderia dar mais significado à ideia de homeostase, porém não se torna uma representatividade quando o assunto é a complexidade de um organismo como o do homem, cujos processos fisiológicos sempre estão constantemente mudando.

Pelo fato dos sistemas serem formados por diferentes partes interagindo entre si, não se pode aplicar a teoria clássica, visto que apenas um fato isolado é capaz de gerar alterações no sistema inteiro. Sistemas esses que se diferenciam da teoria clássica por apresentarem comportamentos não lineares que estão em função da combinação de diversas variáveis. Sendo assim, o resultado final não é previsível se isolar as partes para fazer as sua análises uma vez que sistemas são tidos como complexos e categorizados no que se convencionou chamar de Teoria do Caos⁴.

A concepção popular associa o comportamento caótico à confusão, desordem ou bagunça, sendo que na verdade, apesar da aleatoriedade inerente a todos os sistemas, esses possuem certa ordem, são dinâmicos e deterministas sendo modulados por equações não-lineares⁵.

Ser dinâmico significa estar passando por modificação no decorrer do tempo, o que permite ao organismo fazer adaptações toda vez que ocorre alterações no ambiente, sendo um exemplo: a temperatura do corpo. Essa para que se mantenha dentro de uma faixa de conformidade ou normalidade para o homem, faz necessário existir uma série de complexas reações químicas que se interagem com o sistema nervoso, endocrinológico e cardiovascular.

Quando se fala em determinismo, entende-se que para todo evento há uma causa e caso essa ocorra, o evento também ocorrerá invariavelmente o que implica que todo evento futuro que por ventura ocorrer, sempre irá depender do evento que o antecede. Isso é totalmente inverso ao que chamamos de conceito aleatório; uma vez que o evento que ocorreu não depende do que o antecedeu. Um exemplo clássico é o lançamento de uma moeda não viciada: ao jogá-la, a gravidade (determinismo) fará com que ela caia até atingir uma superfície (chão), porém esta face ao cair pode ser que seja “cara” ou “coroa”, não sendo assim previsível este resultado (aleatório). Torna-se relevante mostrar a diferença do determinismo (quando se fala em comportamento natural, previsível), ou seja, o homem analisa, computa⁶.

No exemplo da moeda, espera-se que o comportamento ao lançá-la é de que devido à ação da gravidade, esta fará com que a moeda caia (determinismo), mas nesse trajeto algo imprevisível pode ocorrer e interromper a sua queda.

Sendo assim, conclui-se que um evento caótico é tido como determinista devido ser natural, porém pode não ser previsível por causa de seu dinamismo, sua interatividade e complexidade.

Ao tratarmos de um sistema não linear é quando aplicamos um estímulo e sua resposta não tem a mesma proporcionalidade; sendo assim, se aumentar o estímulo duas ou três vezes mais, sua resposta pode variar em torno, por exemplo, de quinze ou vinte vezes. Os sistemas lineares são conduzidos pelas equações não lineares, chamadas de Função Logística ou Modelo de *Verhulst*⁷.

Este modelo estuda o crescimento da população, sendo muito bem aceito no século XIX, ([1766-1834], 1798) mostrava que a população tinha um crescimento em progressão geométrica; uma vez que seus alimentos não acompanhavam esse crescimento, ou seja, cresciam a uma taxa mais lenta (progressão aritmética). Isso levaria a um desastre em meados daquele século, pois a população seria exterminada na sua grande maioria⁸.

Mais tarde, *Verhulst*⁷ aprimorou os dizeres de Malthus⁸; uma vez que acrescentou variáveis inibidoras na sua equação como: mortes naturais, mortes devido às guerras, doenças etc e que amenizaria a curva de crescimento populacional exponencial. Sendo assim, mostrou-se que há uma relação de não linearidade para o estímulo (mortes naturais, guerras, doenças etc) e resposta (aumento populacional) por causa da existência da interatividade da resposta com diversos outros fatores.

Como conclusão, esses eventos citados, juntamente pelas condições estabelecidas através da Teoria do Caos, mostram que pequenas mudanças nas suas condições iniciais determinam eventos com características totalmente diferentes e adversas, conhecido como Efeito Borboleta por Edward N. Lorenz⁹, em 1963. Na ocasião, ele trabalhava com seus computadores que

eram programados para calcular condições meteorológicas, quando observou que ao colocar dados e aumentando em algumas casas decimais, devido ao dinamismo do sistema, seus resultados finais tinham valores muito diferentes⁹.

Em 1925, *Ludwig Von Bertalanffy*¹⁰ aplicou estes conceitos na Biologia, mostrando com um enfoque menos mecanicista conceituado por “Biologia Organísmica”¹⁰.

O autor acreditava que o organismo humano era composto de vários sistemas que se interagiam, através de uma complexidade não linear fundamental para a vida (homeostase), sendo assim, submetido à Teoria do Caos.

1.2 As bases fisiológicas da VFC

Oscilações periódicas da frequência cardíaca (FC) e dos intervalos RR de batimentos cardíacos consecutivos, dos moduladores através do sistema nervoso autônomo são conhecidos como variabilidade da frequência cardíaca (VFC), e por isso reduzem ou aumentam a sua frequência cardíaca¹¹.

A VFC é um dos parâmetros mais comumente utilizados na literatura como ferramenta não invasiva para analisar o padrão de oscilações espontâneas da frequência cardíaca (FC)¹².

Esta variabilidade entre batimentos cardíacos ou intervalo R – R (RR_i) é uma característica de sistema cardiovascular saudável [...] ¹³.

Mudanças na frequência cardíaca, chamadas de variabilidade da frequência cardíaca, são normais e esperadas, indicando a capacidade do coração de responder a múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, bem como, de compensar distúrbios induzidos por doenças¹⁴.

Verificou-se que a análise da VFC tem comprovado ser uma técnica simples e não invasiva capaz de avaliar a modulação autonômica da frequência cardíaca (FC) por meio das medições instantâneas das variações de batida a batida dos intervalos RR. Isso é simples e fácil de explorar as interações simpátovagal nos diferentes indivíduos em diversas condições¹⁵.

1.3 A VFC e sua relação com o Sistema Nervoso Autônomo

Stephen Hales, em 1733, foi o precursor ao relatar que o intervalo de tempo entre as pulsações arteriais individuais variava em cavalos. Desde então, a introdução ambulatorial do eletrocardiograma (ECG) tem levado ao reconhecimento que o período entre as sucessivas ondas R no ECG variava em mamíferos^{16,18}.

A VFC é a variação ao longo do tempo do período entre batimentos cardíacos consecutivos e reflete o fluxo do sistema nervoso autônomo (SNA) do coração. Sua medição geralmente requer um sistema de eletrocardiograma e um detector de pico R para o ECG. Sendo assim, a análise da variabilidade da frequência cardíaca surgiu como uma ferramenta poderosa para avaliar o estado da função autonômica cardiovascular em diferentes doenças¹⁷.

A automaticidade é comum em marcapasso, entretanto a frequência e o ritmo cardíaco são continuamente alterados e regulados pelo SNA^{18,19}.

A VFC pode ser caracterizada brevemente como uma variação fisiológica dos intervalos RR entre as sucessivas despolarizações do nódulo sinusal. A VFC pode ser considerada como um marcador indireto da atividade do SNA,

permitindo um entendimento superficial da complexa estrutura coração-cérebro²⁰.

Sabe-se que a VFC pode ser afetada por estresse, doenças cardíacas e estados patológicos. É regulada pelo SNA e pelo nó sinoatrial (AS). Divide-se em dois ramos: simpático e parassimpático com influências na FC. De modo geral, a atividade simpática aumenta a FC e diminui a VFC, sendo que a atividade parassimpática diminui a FC e faz aumentar a VFC²¹.

O SNA é responsável por regular o sistema cardiovascular, fornecendo fibras nervosas aferentes e eferentes ao coração²².

Essa influência que o SNA exercer sobre o coração são originadas de informações que vem principalmente dos barorreceptores, quimioceptores, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador²³.

É pelo SNA que se faz a homeostasia, através de seus componentes simpático e parassimpático, coordenando e interagindo as partes do todo, colaborando assim para que o padrão caótico se estabeleça no organismo humano.

Pode-se afirmar também que a homeostase direciona o organismo a uma tendência em manter suas funções regulares por meio do SNA (através dos seus impulsos neurais simpático e parassimpático) e por diversos sistemas, como por exemplo, sistema cardiovascular, sistema endócrino, etc. Outra maneira de manter as suas funções regularizadas é por meio externo com os parâmetros fisiológicos sendo mapeados através de registros que refletem o

comportamento caótico no organismo, por exemplo: ritmo respiratório, temperatura e pressão arterial¹⁵.

Esses impulsos neurais simpáticos e parassimpáticos estão em constantes mudanças, o que ocasiona oscilação na frequência cardíaca média, sendo que a mais conhecida é a frequência respiratória, uma vez que as alterações da frequência cardíaca se originam na inspiração, através da inibição do tônus vagal²⁴.

1.4 Os efeitos da Acetilcolina através do sistema nervoso parassimpático e da Catecolamina pelo sistema nervoso simpático na frequência cardíaca

O sistema nervoso parassimpático (SNP) inerva o nódulo sinoatrial, o nódulo atrioventricular e o miocárdio atrial via nervo vago^{16,25}. A ativação parassimpática leva à liberação de acetilcolina (ACh), que retarda a frequência cardíaca e prolonga o intervalo R-R. A ativação parassimpática leva a uma redução quase que imediata da frequência cardíaca devido à latência muito curta do efeito da ACh, uma vez que a mesma é rapidamente metabolizada e eliminada. Desta forma o SNP regula a frequência cardíaca próximo a batimento-batimento. Contrastando, a ativação do SNS inicia a liberação de sináptica de catecolamina que aumenta a contração cardíaca e conseqüentemente a sua frequência^{16,18}.

A ação da catecolamina é lenta em comparação com a ACh e resulta em um atraso entre o início do estímulo simpático e a alteração na frequência cardíaca de aproximadamente 5 segundos. Apesar do início ser considerado lento, o estímulo simpático tem uma maior atuação na sua ação, afetando a frequência

cardíaca entre 5 – 10 segundos após a cessação do estímulo^{16,26}. A diferença nos neurotransmissores entre o SNP e SNS tem levado ao reconhecimento que os efeitos de cada braço do SNA não são opostos e simétricos, mas sobrepostos em ações de diferentes tempos de frequência¹⁶.

1.5 Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca nos Diferentes Domínios.

Em 1996, A Sociedade Europeia de Cardiologia e a Sociedade Norte Americana de Estimulação e Eletrofisiologia publicaram diretrizes objetivando padronizar a terminologia e metodologia usada na medição da VFC. Estas diretrizes descrevem um número de métodos para medição da VFC, incluindo medidas lineares ,tais como, do domínio do tempo e domínio da frequência e medidas não lineares como, por exemplo, o Gráfico de Poincaré¹⁹.

1.6 Avaliação do Domínio do Tempo

Quatro parâmetros do domínio do tempo foram recomendados para a avaliação da VFC pela *Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Eletrophysiology*¹⁵, a saber: desvio padrão sobre todos os intervalos NN (SDNN), index triangular da VFC, o desvio padrão da média dos intervalos NN sobre a divisão de tempos curtos (SDANN) e a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças dos intervalos NN consecutivos (RMSSD). Potência de baixa frequência (LF), potência de alta frequência (HF) e a razão (LF/HF) representam a maioria dos parâmetros derivados das frequências endossados pelas diretrizes¹⁵.

Este método é relativamente simples e aplicável em séries de intervalos sucessivos de valores RR, sendo que a média dos intervalos RR (\overline{RR}) é a que mais evidencia a média HR (\overline{HR}), havendo muitas outras variáveis que fazem a medição da variabilidade dentro da série RR, como por exemplo¹⁵.

- NN (em ms), é a média de todos os intervalos entre batimentos normais, representando o índice mais simples com o menor valor de prognóstico.
- SD (em ms), a média de todos os cinco minutos de desvio padrão de NNs, tende a eliminar o efeito da variação circadiana sobre o batimento cardíaco.
- pNN50 (%), a proporção de intervalos RR normais adjacentes diferindo em maior que 50 ms, representa o efeito respiratório sobre a variabilidade da frequência cardíaca e, portanto, constitui uma medida indireta do tônus vagal.
- SDNN (em ms), do inglês: *Standart Deviation of Normal-Normal [beats]* – desvio padrão das médias de todos os intervalos entre batimentos normais, refletindo a variação geral (curto e longo prazo) dentro da série de intervalos RR. É um índice com valor de prognóstico comprovado em pacientes pós-infarto. Utiliza-se normalmente o SDNN, com o objetivo de comparar a variabilidade batimento a batimento e a análise é feita utilizando-se o desvio médio de intervalos RR normais de um período. O referido índice também é conhecido com índice de variabilidade da frequência cardíaca¹.
- SDANN (em ms) – desvio padrão da média dos intervalos RR, como parâmetro usado no cálculo do domínio do tempo para segmentos sucessivos de cinco minutos, e o (SDNN index) – como a média do desvio padrão de cinco minutos dos intervalos RR. É um índice que representa desvios da frequência cardíaca média e especialmente as diferenças observadas durante o estado de vigília e do sono¹⁵.

- RMSSD (em ms) – raiz quadrada das diferenças entre sucessivos RRs, é também usado como uma estimativa da atividade vagal, mede a variabilidade a curto prazo;
- NN50 (em ms) – número de diferenças de intervalos sucessivos maiores que 50 ms, usado para o cálculo das diferenças sucessivas dos intervalos RR ou (pNN50) – para a sua quantidade relativa correspondente²⁷.

Há também dois outros parâmetros estatísticos geométricos utilizados nos cálculos dos histogramas de intervalos RR: o Índice triangular do histograma dos intervalos RR. É obtido através da integral do histograma (total dos números dos intervalos RR) divididos pela altura do histograma e que por sua vez depende da seleção da largura entre cada um dos intervalos de classe, sendo esta largura recomendável de 1/128s para que possa ter resultados comparáveis. Há outra medida geométrica: TINN – que é a largura da linha dentro do histograma RR, sendo avaliado pela interpolação triangular¹⁵.

1.7 Avaliação do domínio da Frequência

No domínio das frequências, a transformação rápida de Fourier (FFT) será aplicada para o cálculo das bandas espectrais da VFC.

Um espectro estimado para o cálculo do domínio da frequência é o da série dos intervalos RR, pois antes da estimação desse espectro, a série RR converte-se para série de amostras equidistantes usando a interpolação cúbica de *spline*. O *software* estima o espectro através de dois métodos: periodograma de *Welch* e modelagem autorregressiva (AR). No primeiro, as séries dividem-se em segmentos sobrepostos, sendo que cada segmento possui janelas para diminuir o efeito de vazamento, e a estimativa do espectro é feita através da média do espectro FFT desses segmentos de janelas. Já pelo método (AR), através de um modelo AR de ordem específica, a série RR é

modelada e uma estimativa de espectro é obtida pelos parâmetros estimados do modelo. Através da aplicação da fatoraçoão espectral, o espectro AR pode ser dividido em componentes distintos²⁸.

A divisão das estimativas de espectro é feita da seguinte maneira: bandas de frequências muito baixas (*very low frequency* - VLF), frequência baixa (*low frequency* – LF) e alta frequência (*high frequency* – HF).

A divisão dos espectros normalmente é feita com três ou quatro bandas diferentes (Figura 1). Isso vai variar de autor para autor, dependendo da frequência maior e para os limites mais utilizados, podemos citar²⁹:

- ✓ Frequência muito baixa (VLF): 0,0033 – 0,04 hertz;
- ✓ Baixa frequência (LF): entre 0,04 -0,15 hertz
- ✓ Alta frequência (HF): 0,15 – 0,4 hertz.

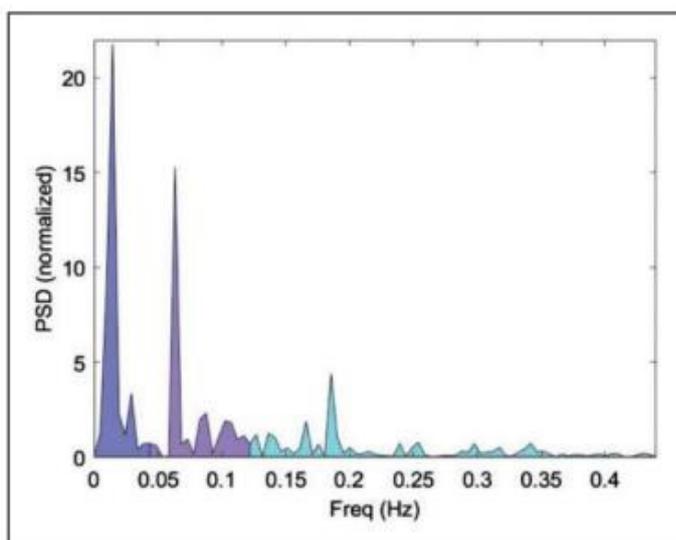


Figura 1: Análise de densidade espectral de potência mostrando as medidas no domínio da frequência da variabilidade da frequência cardíaca. Três picos característicos são vistos correspondendo ao domínio de baixa frequência (LF) 0,04-0,15 Hz, domínio de alta frequência (HF) 0,15–0,40 Hz e domínio de frequência muito baixa (VLF) 0,003–0,04 Hz das gravações da variabilidade da frequência cardíaca. Gravação de cinco minutos tirada de um homem saudável e analisada usando o software Kubios³⁰.

A partir destas bandas de frequências, são extraídas as medidas de VFC, incluindo as frequências de picos (ou seja, os valores de frequências correspondentes a potência máxima dentro das bandas de VLF, LF e HF), absoluta e potência relativa (para VLF, LF e HF), potência normalizada (para LF e HF) LF/HF relação da potência e da potência espectral total. A razão da amplitude de LF com HF (LF/HF), geralmente, é considerada como um bom indicador da modulação simpática e será calculada como substituto para o balanço simpátovagal¹⁵⁴. A faixa HF da VFC é modulada, principalmente, pela atividade vagal, enquanto que a faixa LF reflete tanto a atividade autonômica vagal e simpática³¹.

1.8 A importância dos componentes LF e HF na VFC

Mediados pelos impulsos centrais que são originados da medula e do centro cardiovascular, o componente parassimpático desta flutuação é interrompido através do uso de vagotomia ou atropina; uma vez que a arritmia respiratória sinusal causa uma espécie de “pico de onda” que vem acompanhado da frequência respiratória no espectro de Alfa Frequência²⁴.

O componente periódico mais distinto da VFC é a arritmia sinusal respiratória (ASR), que é considerada na faixa de 0,15 a 0,4 Hz. Este componente de alta frequência (HF) é mediado quase exclusivamente pela atividade nervosa parassimpática^{21,32}.

Os impulsos neurais simpáticos e parassimpáticos estão em constantes mudanças, o que ocasiona oscilação na frequência cardíaca média, sendo que

a mais conhecida é a frequência respiratória, uma vez que as alterações da frequência cardíaca se originam na inspiração, através da inibição do tônus vagal²⁴.

Outro componente aparente da VFC é o componente de baixa frequência (LF) variando de 0,04 a 0,15 Hz e , geralmente, considerado como sendo de origem simpática e parassimpática, mas há estudos que afirmam que o valor normalizado do componente LF poderia ser usado para avaliar a atividade eferente simpática^{33,34}.

Uma vez que o controle neural está relacionado diretamente à frequência cardíaca (FC) e atividade barorreceptora³⁵, através de uma complexa interação de estímulos e inibição, formulam-se respostas para as vias simpática e parassimpática modificando frequência cardíaca para que se haja uma adaptação das necessidades de cada instante. Quanto maior a ação da via simpática e menor da atividade parassimpática, traz como consequência um aumento da frequência cardíaca, com inibição da atividade vagal^{35,158,157}.

Pesquisas têm demonstrado que o bloqueio da atividade parassimpática produz modulações de LF e oscilações na VFC¹⁶.

Apesar disso, medições das oscilações HF e LF calculadas como uma razão LF/HF têm sido sugeridas como uma medida do equilíbrio simpatovagal com mudanças significativas na magnitude de cada frequência, refletindo o domínio em particular de cada braço do SNA^{18,36}.

Os componentes HF e LF da VFC representam apenas 5% do total do poder das gravações da VFC medidas através da análise da densidade da força espectral (PSD). Os 95% restantes representados por duas frequências

conhecidas como banda de frequência muito baixa (VLF) e banda de frequência ultrabaixa (ULF)²⁵.

Historicamente, estes componentes de frequência não têm sido bem caracterizados. Entretanto, recentes pesquisas sugerem que a banda VLF está associada com mecanismos termorregulatórios, mudanças na atividade quimiorreceptor periférico e flutuações no sistema renina-angiotensina (RAAS), enquanto a banda ULF volta-se para refletir oscilações através do ritmo circadiano^{37,38}.

Apesar de relativamente as bandas de frequência VLF e ULF serem menos conhecidas, parecem ser clinicamente importantes como redução de variabilidade e a banda VLF está associada com arritmias, com níveis altos de inflamação e aumento de mortalidade³⁹.

1.9 Domínio da Não – Linearidade (Caos)

Recentes avanços na teoria dos sistemas biológicos, na análise da VFC e na análise da complexidade tem resultado em diretrizes atualizadas para técnicas não lineares, tais como entropia e análise de fractais, que concentram similaridades nos intervalos RR_i sobre um dado período de tempo^{38,40}.

A análise da VFC por métodos no domínio do tempo e da frequência (medidas lineares) e métodos não lineares (caos/complexidade) é considerada fundamental na avaliação do bem estar do paciente, permitindo que ações possam ser efetuadas a fim de reverter o comprometimento de sua saúde²².

VFC pode ser avaliada por meio de outros métodos lineares e não lineares. Os métodos não lineares são baseados na Teoria do Caos (fenômeno que é altamente irregular, mas não por acaso)⁴¹.

A Teoria do Caos foi verificada ao aplicar o conceito de potencial vital, em que saúde e doença ou seus respectivos sinônimos vida e morte foram analisadas. Na ocasião, Godoy⁴² conseguiu mostrar, na sua tese de livre docência em Cardiologia, que nas avaliações, ao progredir o estado de comprometimento clínico de determinada doença, mais linear ou aleatório será o comportamento, associando-se, através do uso de formulação logística, o risco ao caos.

O Domínio do Caos é expresso em diferentes variáveis, dentre as principais descritas abaixo:

1.10 Entropia (En)

O termo “entropia” tem sua etimologia no grego “entropé” ou voltar para dentro e segue os princípios da termodinâmica, uma vez que a energia total do universo sempre se mantém constante, e que existam transformações de diferentes formas, sejam elas: física, elétrica, radiante, química ou térmica. Dessas transformações, uma parte é convertida em térmica, na forma de calor, conseqüentemente se perdendo no ambiente. Essa “perda” de energia uma vez que não produza trabalho é conhecida como Entropia. Com o passar do tempo, o organismo humano vai produzindo trabalho e concomitantemente vai desfazendo o chamado potencial biótico, atingindo o que é conhecido como o máximo grau de entropia positiva, não havendo mais a energia que é perdida para o universo (morte). Portanto, existe uma relação direta no sentido de que

quanto mais linear se caracteriza o comportamento da pessoa (menos caótico), tem-se uma maior entropia. Há dois conceitos de entropia: termodinâmica da entropia ou entropia de estado, e a sua forma conceitual ou entropia de conceito, havendo neste último fórmulas matemáticas com base na Teoria da Informação que mensura em diversas situações o grau da entropia (exemplo: séries temporais).

O termo Neguentropia é definido como algo positivo de potencial biótico de complexidade, o que é o contrário de Entropia, sendo esta uma ideia negativa, ou que algo esteja “faltando”.

A análise da entropia pode ser aplicada a uma série de RR_i e fornece uma medida do grau de irregularidade ou de incerteza dentro de uma série⁴³. Essencialmente, a técnica calcula a probabilidade que qualquer sequência de intervalos dentro de uma série RR_i poderá se repetir⁴⁴. E quanto mais provavelmente ser repetido, diminui a entropia calculada. Tais medidas de entropia incluem a entropia aproximada (ApEn) e entropia de amostra (SampEn), de forma respectiva. Clinicamente, valores de baixa entropia correlacionam com um estado de doença. SampEN foi introduzida para apontar a sensibilidade da ApEN ao tamanho da amostra e imprecisão da ApEN quando o número de pontos de dados é baixo dentro de uma série temporal⁴³.

A VFC tem a sua complexidade e irregularidade medida pelas entropias ApEn e SampEn, sendo o que o cálculo delas depende de dois parâmetros: incorporação da dimensão de m e a tolerância r ^{45,46}. O padrão de valor para esses parâmetros são $m = 2$ e $r = 0,2$ SDNN; uma vez que a tolerância é fixada em relação ao valor de SDNN, a fim de que não fique essa medida de

complexidade num grau de sensibilidade para o nível de variação global e assim, os diferentes resultados dos pacientes possam ser comparados.

A medida de correlação dos dados para diferentes escalas é feita através do DFA^{47,48}. Quando se está analisando a VFC, essas correlações são divididas em duas flutuações: a de curto prazo e longo prazo, e são caracterizadas respectivamente pelos parâmetros α_1 e α_2 , que são curvas de gráfico de logaritmo (medida de correlação em função do comprimento do segmento). No *software Kubios - HRV*, a curva de curto prazo α_1 é obtida através do gráfico com amplitude padrão de 4 a 16 batidas e α_2 com a amplitude de 16 a 64 batidas.

Outro método utilizado para medir a complexidade ou irregularidade dos dados é a dimensão da correlação (D_2), fornecendo informação sobre o mínimo de variáveis dinâmicas que são necessárias a fim de modelar o sistema complexo. O cálculo de D_2 vai depender da dimensão de inclusão de m e do limiar de r , uma vez que os valores padrões dessas variáveis são $m = 10$ e $r = \sqrt{m}$ SDNN^{49,50}.

Em *Kubios - VFC* tem-se incluído os parâmetros: comprimento médio da linha (Lmean), comprimento máximo da linha (Lmax), taxa de recorrência (REC), determinismo (DET) e entropia de Shannon (ShanEn) da distribuição do comprimento da linha⁵¹.

1.11 O Gráfico de Poincaré como método não linear

Devido à complexidade do sistema de controle do coração, se deduz que a VFC não é na sua totalidade descrita pelo uso dos métodos lineares, e sendo

assim, diferentes métodos não lineares vem sendo aplicados na própria VFC a fim de obter todas as características da variabilidade de batimento a batimento. No *software*, os métodos não lineares são: Gráfico de Poincaré, entropia aproximada (ApEn), amostras de entropia (SampEn), análise de flutuação retificada (DFA), dimensão da correlação (D_2) e análise de gráfico de recorrência (RP).

O método Gráfico de Poincaré expressa a tendência linear, aleatória ou caótica dos dados fazendo a comparação sequencial de dois batimentos, que permite visualmente verificar os desvios padrão dessas distâncias das sequências RR.

O Gráfico representa a correlação entre os intervalos RR consecutivos, (pontos RR_i e RR_{i+1} em função de RR_i) e tem a forma quantificada no formato de uma elipse, composta pela montagem dos pontos (RR_i, RR_{i+1}), sendo orientada ao longo da linha de identificação (LOI); linha onde $RR_i = RR_{i+1}$ ⁵².

O Gráfico de Poincaré representa (dispersão dos pontos) a VFC gerada através da dispersão gráfica no formato de pontos correlacionando cada RR_i com o seu RR_{i+1} . No Gráfico são analisados ajustando uma elipse para a série de dados. Três medidas não-lineares são tipicamente derivadas, SD, SD1 e SD2 (figura 2). A variabilidade total (S) na amostra está representada através da área total da elipse³⁸.

Sua largura e comprimento são originados pelo desvio padrão dos pontos perpendiculares e ao longo da LOI, sendo então simbolizados por SD1 e SD2, respectivamente. A medida de variabilidade de curto prazo é considerada para SD1, sendo a medida de SD2 como variabilidade de longo prazo. A razão entre eles ($SD1/SD2$) representa a relação parassimpático-simpático¹.

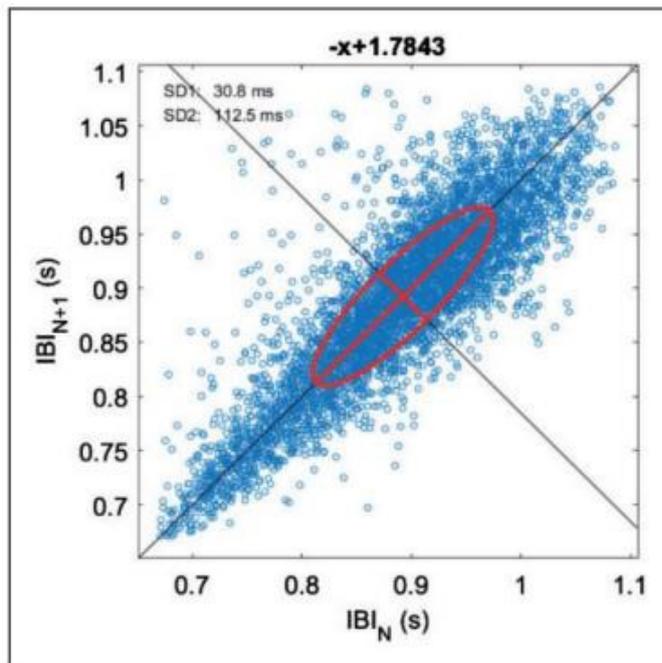


Figura 2: Gráfico de *Poincaré* de um indivíduo saudável obtido a partir de um registro de ECG de 5 minutos e analisado no Kubios V3.1. Um gráfico de Poincaré é uma técnica de variabilidade da frequência cardíaca não linear que plota cada intervalo RR em função do intervalo RR posterior. O gráfico fornece informações resumidas, como a variabilidade total representada como uma elipse central. O gráfico é analisado calculando os desvios padrão SD1 relativos à variabilidade batimento a batimento rápido e SD2 descrevendo a variabilidade de longo prazo³⁰.

Sendo assim, a variabilidade da frequência cardíaca é vista e interpretada através de três domínios: do tempo, da frequência e do caos^{31,56,24}.

1.12 Consequências do desequilíbrio autonômico na VFC

É de conhecimento que a VFC é alterada por causa de doenças do coração, por estresse e outros estados patológicos e reflete o status psicoemocional ligado a diferentes transtornos tais como estresse ou ansiedade^{54,55}.

Curiosamente, VFC representa não apenas uma consequência da ação de vários fatores sobre a conexão coração-cérebro, mas também pode modular a

função do sistema nervoso. O *biofeedback* que a VFC fornece, representa uma intervenção de treinamento respiratório que modifica a atividade de diferentes regiões do cérebro com efeitos benéficos e que foram documentados em estudos clínicos sobre marcadores autonômicos, níveis de estresse e ansiedade, mesmo em indivíduos saudáveis^{53,57,58,59}.

Há várias evidências científicas que apontam que o desequilíbrio autonômico está intimamente relacionado com várias patologias^{15,16,60}, ocasionando doenças coronarianas⁶⁰.

O ser humano adulto quanto mais jovem e saudável for, melhor será a sua capacidade de manter o balanço simpático-parassimpático, por outro lado, a literatura^{61,62} mostra que o funcionamento do SNA ao apresentar-se ineficiente, o organismo tende a exibir padrões de linearidade por perder suas características de comportamento caótico.

Estudos literários têm apontado que com o avanço da idade, existe uma diminuição da VFC, possibilitando uma chance aumentada de desenvolver uma doença cardiovascular^{63,64,65,66}.

O envelhecimento da população é uma preocupação mundial, especialmente com o aumento do número de indivíduos acima dos 80 anos de idade, que envolvem mudanças epidemiológicas. Esta faixa etária é o segmento populacional que mais cresce hoje e inclui mais de 14,2% da população idosa⁶⁷.

Sendo assim, a pessoa ao envelhecer, perde progressivamente a capacidade de regular seus mecanismos fisiológicos normais através do SNA, com a perda

do padrão caótico, tendendo à linearidade e ,consequentemente, ao equilíbrio total com o meio ambiente (morte)⁶⁸.

Reduzidos parâmetros de VFC tem sido considerado como um preditor independente de 30 dias de mortalidade e fornecido valores de predição de forma adicional sobre os escores de APACHE II em pacientes considerados clinicamente doentes⁶⁹.

Tudo isso mostra a importância de ficar atento aos sinais da variabilidade da frequência cardíaca, uma vez que esse indica predições das doenças cardíacas e sistêmicas, tornando-se possível avaliar as influências autonômicas do ritmo cardíaco.

1.13 Alterações da VFC como predição de doenças

A função cardiovascular uma vez que não possui características estacionárias com seus métodos de avaliação tradicionais, podem não ter uma precisão ao detectar pequenas e sutis mudanças no seu comportamento. Sendo assim, defende-se a hipótese de flutuações espontâneas como forma de proteção, e caso sofressem algum tipo de perturbação aguda ou anormalidades, seria possível, antecipar qualquer tipo de mudanças súbitas na sua função cardiovascular⁵³.

O coração não tem as suas batidas reguladas como um relógio, logo, as alterações na FC, conhecidas como VFC, são vistas como algo normal e esperado, uma vez que refletem a maneira como o coração responde habilmente aos vários estímulos fisiológicos e ambientais, como por exemplo, exercícios físicos, respiração, alterações sejam elas metabólicas ou

hemodinâmicas, estresse mental, sono ou ortostatismo e desordens ocasionadas por doenças^{35,70,71,72,73}.

Um número de doenças podem ser identificadas através da análise da VFC. Uma baixa VFC reflete um prognóstico favorável para doenças cardiovasculares, diabetes, neuropatias, hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio e outros problemas cardíacos^{74,75,76}.

Além disso, a VFC é geralmente aceita como um sinal de alerta precoce de neuropatia diabética^{5,6}. Há também estudos relacionados a diversas doenças cardiovasculares, insuficiência renal, exercícios físicos, estresse ocupacional e psicossocial, gênero, idade, drogas, álcool, tabagismo e sono^{24,77,15,18,78,70}.

A indicação de alteração nos padrões da VFC comprova antecipadamente que há algum comprometimento na saúde; uma vez que a baixa VFC normalmente mostra que é um indicador insuficiente e anormal de adaptação do SNA indicando possivelmente um mau funcionamento fisiológico do indivíduo. Mais investigações serão necessárias a fim de encontrar um diagnóstico específico. Por outro lado, uma alta VFC, mostra que a pessoa encontrar-se saudável, refletindo boa adaptação e mecanismos autonômicos eficientes¹⁸.

Altos valores de VFC são um sinal de boa adaptação, caracterizando o indivíduo como saudável devido a mecanismos autonômicos eficientes. Valores baixos de VFC, entretanto, costumam indicar insuficiência do SNA e podem representar disfunções fisiológicas²².

Altos valores do ritmo cardíaco (VFC) mostram um bom funcionamento dos mecanismos de controle do SNA, em contrapartida, valores baixos desses

índices apontam como indicadores de risco para o bom funcionamento da saúde^{60,79,63}.

Conclui-se que a VFC como a quantidade de flutuações no ritmo ou frequência cardíaca quando comparada com o ritmo cardíaco médio, sendo sua análise de grande utilidade para avaliar o SNA através dos seus componentes simpáticos e parassimpáticos, bem como seu reflexo pelo sistema de controle respiratório. A análise da variabilidade é feita através da sua coleta de dados de modo simples e não invasiva, por meio de medidas protocolares, devida à influência de inúmeros fatores, como por exemplo, postura, padrão respiratório e ciclo circadiano.

A interação de vários sistemas resulta na flutuação da FC, o que caracteriza o chamado comportamento caótico, sendo na maioria das vezes de difícil compreensão o que cada um faz ou a influência que exerce⁸⁰, e que pode gerar uma forma de recompensa na sua análise espectral, principalmente na maneira que reconhece e quantifica os componentes que estão ocultos e a força que estes exercem na VFC.

Essas variáveis fisiológicas não fornecem a sequência temporal de modo que seja periódica ou estacionária, sendo assim, as formas mais utilizadas no meio acadêmico para analisar o padrão caótico são as chamadas flutuações espontâneas ao observar as funções cardiovasculares (frequência cardíaca e pressão arterial). A partir do momento que se podem mensurar essas flutuações, estudos aprofundados sobre a variabilidade da frequência cardíaca começaram a surgir, comparando-a considerando vários parâmetros³¹.

Apesar das flutuações dos sistemas temporais dos sinais cardiovasculares serem estudadas há tempos, não se deu a devida atenção no que se refere ao seu significado clínico. Foi na obstetrícia que começou a dar atenção ao potencial clínico da variabilidade batimento a batimento das flutuações temporais em sincronia com a respiração através da monitorização de fetos⁸¹. Hoje o monitoramento da VFC fetal tem se tornado padrão e com isso observou-se significativas reduções na morbidade e mortalidade fetal⁸².

1.14 VFC e o infarto agudo do miocárdio

Observaram-se em estudos que a diminuição dos intervalos RR provoca aumento na incidência de arritmia e conseqüentemente a morte de pacientes por infarto agudo do miocárdio (IAM) e a partir de então, a análise da VFC passou a ser investigada amplamente como um instrumento que avalia o comportamento cardíaco.

Valores elevados de VFC indicam atividade cardíaca adequada, bem como menor risco de IAM e insuficiência cardíaca, enquanto valores mais baixos de VFC estão relacionados a um maior risco de doença cardiovascular e mortalidade^{83,84}.

Alterações na VFC tem sido reconhecidas após infarto no miocárdio e estão associadas a um aumento de cinco vezes risco de mortalidade^{85,86}.

Pessoas que sofreram IAM tiveram um agravamento ou aumento da sua atividade simpática e diminuído a sua atividade parassimpática e seu tônus vagal, ocasionando uma redução na proteção cardíaca com uma maior

possibilidade de evolução da taquiarritmias dos seus ventrículos resultando no óbito^{87,88}.

A popularidade da análise da VFC levou ao surgimento de várias ferramentas de softwares comerciais e não comerciais. Muitos dispositivos comerciais de eletrocardiografia (ECG) e monitor de FC incluem software para análise de VFC, embora também existam poucas ferramentas de software de análise de VFC independente para dispositivos comerciais.

1.15 Métodos computacionais

Além das ferramentas comerciais, várias ferramentas de software que analisam a VFC não comerciais foram desenvolvidas. Isso inclui um pacote de *software* baseado em Matlab chamado POLYAN⁸⁹, um software baseado em Matlab chamado KARDIA⁹⁰, um software baseado em linguagem R chamado RHRV⁹¹ e uma ferramenta de software para VFC, alternantes de onda T e frequência cardíaca de análise de turbulência⁹².

Com a finalidade de facilitar a análise da VFC, uma ampla variedade de equipamentos e programas de *software* tem sido desenvolvidos, tais como PolwerLab (ADInstruments, Austrália)⁷⁵ e o Reynolds Pathfinder Program (Reynolds Medical Limited, United Kingdom)⁹³, que mede a VFC por meio de sinais de ECG. Entretanto, apresentam desvantagens como dificuldade de acesso e alto custo.

O Polar (Polar Electro OY, Kemplele, Finlândia) de *Vantage / Advantage*, S810, RS800 e, mais recentemente, o V800 são dispositivos práticos amplamente utilizados, disponíveis em todo o mundo e mais baratos do que um sistema de

ECG ambulatorial. Eles representam, portanto, uma alternativa muito interessante aos monitores de Holter clássicos⁹⁴.

1.16 Software Kubios Scientific

Especificamente, sobre o software Kubios *Scientific*, é uma ferramenta de análise da VFC fácil de usar, incluindo uma grande variedade de opções de análise no domínio do tempo, domínio da frequência e não linear. A primeira versão do Kubios VFC (versão 2.0) foi publicada em 2004⁹⁵, uma atualização considerável (versão 2.1) com opções extras para análise não linear e uso aprimorado foi lançada em 2008⁹⁶. Kubios VFC tornou-se uma ferramenta de análise popular para VFC, e atestado por mais de 16.000 downloads da versão mais recente (versão 2.0) nos últimos quatro anos em que foi distribuída. A nova versão (versão 2.1) é uma atualização expressiva da versão anterior, incluindo suporte de dados de eletrocardiograma (ECG), detector de QRS integrado acompanhado de ferramentas de correção de artefato, estimativa de frequência respiratória (respiração derivada de ECG, EDR) e vários outros usos e funcionalidades. O software está disponível gratuitamente para os sistemas operacionais Windows e Linux em <http://kubios.uef.fi>.

Também não poderia deixar de mencionar que o software calcula os poderes das bandas de frequência integrando-se o espectro na sua totalidade, em especial, no espectro AR, ao usar a fatorização espectral, obtêm-se a potência específica pela soma dos poderes no interior da banda. Um resumo dos parâmetros de análise dos poderes relativos e normalizados⁹⁷ encontram-se na Figura 3, calculados pelo software Kubios HRV.

Parameter	Units	Description
Time-Domain		
\overline{RR}	[ms]	The mean of RR intervals
STD RR (SDNN)	[ms]	Standard deviation of RR intervals
\overline{HR}	[1/min]	The mean heart rate
STD HR	[1/min]	Standard deviation of instantaneous heart rate values
RMSSD	[ms]	Square root of the mean squared differences between successive RR intervals
NN50	[count]	Number of successive RR interval pairs that differ more than 50 ms
pNN50	[%]	NN50 divided by the total number of RR intervals
HRV triangular index	–	The integral of the RR interval histogram divided by the height of the histogram
TINN	[ms]	Baseline width of the RR interval histogram
Frequency-Domain		
VLF, LF and HF peaks	[Hz]	Peak frequencies for VLF, LF and HF bands
VLF, LF and HF powers	[ms ²]	Absolute powers of VLF, LF and HF bands
VLF, LF and HF powers	[%]	Relative powers of VLF, LF and HF bands
		VLF [%] = VLF [ms ²]/total power [ms ²] × 100 %
		LF [%] = LF [ms ²]/total power [ms ²] × 100 %
		HF [%] = HF [ms ²]/total power [ms ²] × 100 %
LF and HF powers	[n.u.]	Powers of LF and HF bands in normalized units
		LF [n. u.] = LF [ms ²]/(total power [ms ²] – VLF [ms ²])
		HF [n. u.] = HF [ms ²]/(total power [ms ²] – VLF [ms ²])
LF/HF	–	Ratio between LF and HF band powers
Total power	[ms ²]	Total spectral power
EDR	[Hz]	ECG derived respiratory frequency
Nonlinear		
SD1, SD2	[ms]	Standard deviations of the Poincaré plot
ApEn	–	Approximate entropy
SampEn	–	Sample entropy
D ₂	–	Correlation dimension
α_1, α_2	–	Short-term and long-term fluctuations of detrended fluctuation analysis (DFA)
Lmean	[beats]	Mean line length of diagonal lines in recurrence plot (RP)
Lmax	[beats]	Maximum line length of diagonal lines in RP
REC	[%]	Recurrence rate (percentage of recurrence points in RP)
DET	[%]	Determinism (percentage of recurrence points which form diagonal lines in RP)
ShanEn	–	Shannon entropy of diagonal line lengths' probability distribution

Figura 3: Resumo dos parâmetros da VFC calculados pelo software Kubios HRV. Os parâmetros do domínio da frequência (todos exceto o EDR) são calculados usando dois métodos diferentes de estimativa de espectro descrito no texto (Fonte: Kubios HRV – *Heart rate variability analysis software. Computer Methods and programs in biomedicine*)⁹⁷ (TARVAINEN et al., 2014).

1.17 Algoritmo de detecção de QRS

Caso os dados de ECG estejam disponíveis, os instantes de tempo da onda R são detectados automaticamente pela aplicação de um algoritmo de detecção QRS integrado. Este algoritmo de detecção desenvolvido internamente é baseado no algoritmo Pan-Tompkins⁹⁸. O detector consiste em uma parte de pré-processamento seguida por regras de decisão. A parte de pré-processamento inclui filtragem de passagem de banda do ECG (para reduzir o ruído da linha de energia), oscilação da linha de base e outros componentes de

ruídos, quadrados das amostras de dados (para destacar picos) e filtragem de média móvel (para suavizar picos próximos). As regras de decisão incluem limiar de amplitude e tempo esperado entre ondas R adjacentes. Ambas as regras são ajustadas de forma adaptativa sempre que uma nova onda R é detectada. Antes da extração do instante de tempo das ondas R, esta é interpolada a 2.000 Hz para melhorar a resolução do tempo da detecção. Um processo completo de expansão e filtragem ou interpolação (conhecido pela expressão: “Upsampling”) pode melhorar significativamente a resolução do tempo de detecção da onda R quando a taxa de amostragem se o ECG for baixo.

Assim, a VFC pode ser determinada diretamente através dos sinais do ECG, o qual é obtido por meio de sensores externos colocados em pontos específicos do corpo⁹⁹.

A análise da VFC pode ser realizada através de medidas de intervalos entre batimentos cardíacos, que são facilmente observados nos intervalos RR (Figura 4).



Figura 4: Os intervalos entre cada batimento cardíaco. A variabilidade e a sua magnitude permite calcular a VFC (Fonte: <https://danielleal.pt/a-variabilidade-da-frequencia-cardiaca-e-o-sistema-nervoso-autonomo/>. Acesso em: 10 jan 2023).

Um traçado típico de ECG é caracterizado por uma sequência recorrente de ondas, incluindo ondas P, QRS e T (Figura 5)¹⁰⁰.

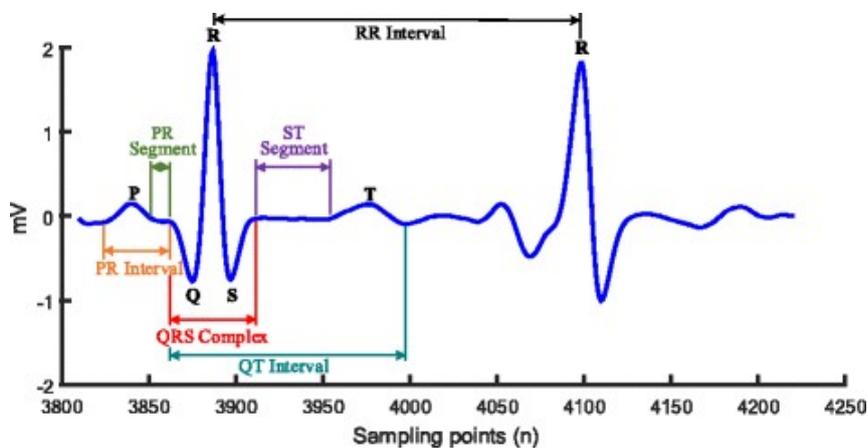


Figura 5: Traçado típico de ECG incluindo ondas P, QRS e T. (Fonte: <https://asp-eurasipjournals.springeropen.com/articles/10.1186/s13634-017-0519-3>. Acesso em: 10 jan 2023).

A VFC constitui mais do que uma simples variação dos intervalos RR, e isso pode ser expresso por diferentes parâmetros usando domínios do tempo, domínios da frequência ou medidas de métodos não lineares³⁸.

1.18 Relevância

A frequência cardíaca é estudada há tempos, pois cada vez mais existe um interesse pela compreensão de seus mecanismos tanto quanto sua utilidade na parte clínica das doenças.

A variabilidade da frequência cardíaca possui como características amplo uso e facilidade para aquisição dos dados. Destaca-se por apresentar informações atuais como conceitos, modelos de análise, formas de interpretação de resultados e aplicabilidade clínica o que pode servir de auxílio nas pesquisas clínicas. Sua técnica não invasiva é de fácil uso vem sendo entendida como adequada para ser usada nas investigações¹⁰¹.

Em 1977, através dos pesquisadores Wolf⁸⁵ et al, conseguiram mostrar uma associação entre VFC diminuída e aumento do risco de mortalidade, após infarto agudo do miocárdio e sua confirmação veio através dos trabalhos de Kleiger⁸⁶ et al, em 1987, sendo de fato que, após uma pessoa sofrer infarto agudo no miocárdio, a VFC era um potente e independente preditor de mortalidade¹⁰².

Um dos mais valiosos cenários clínicos da VFC inclui o repentino risco de morte súbita cardíaca, após infarto agudo do miocárdio^{15,70,32}.

Uma das mais recentes aplicações clínicas sobre as medidas da VFC é representada através da estratificação do risco de mortalidade em pacientes com infarto agudo do miocárdio. Um estudo publicado em 1987 envolveu 808 pacientes com IAM sendo observado que um SDNN menor que 50ms foi associado com 4 vezes mais o aumento do risco de mortalidade quando comparado com pacientes com um SDNN maior do que 100ms (34% vs 9%, respectivamente) durante um período de acompanhamento por quatro anos. A utilidade da VFC para a estratificação de mortalidade é estatisticamente significativa, após análises multivariadas, além do que foi associada com função ventricular esquerda e anormalidades da contração segmental, bem como, estudos clínicos e sinais radiológicos de congestão pulmonar⁸⁶.

1.19 Análises dos parâmetros da VFC como preditor de risco de morte

As medidas da VFC também permitem ajudar a avaliar o risco de mortalidade em pacientes em estágio avançado de doença renal e fazendo uso de hemodiálise crônica. Uma metaanálise publicada ,em 2021, observou ambos

os parâmetros do domínio do tempo e da frequência (SDNN, SDANN, e a razão LF/HF) sendo associado com um aumento de mortalidade sobre todas as causas e mortalidade cardiovascular em pacientes com hemodiálise¹⁰³.

Embora a maioria dos estudos de VFC o fizeram através de gravações eletrocardiográficas (ECG) de 24 horas, muitos parâmetros também foram validados utilizando intervalos de tempos mais curtos. Em um estudo que recrutou 900 pacientes sem doenças coronarianas, a VFC foi medida utilizando tiras de gravações de dois minutos. Pacientes com baixos valores de SDNN tiveram um risco aumentado de mortalidade por todas as causas e mortalidade cardiovascular. Outros parâmetros do domínio do tempo, tais como RMSSD e pNN50 também foram associados a um aumento de mortalidade⁶⁰.

Em relação à mortalidade sobre todas as causas, estudos clínicos encontraram uma associação com ambos os parâmetros da VFC nos domínios do tempo e da frequência, registrando valores significativamente baixos de SDNN e RMSSD ($p < 0,001$) em pacientes que morreram até um ano de acompanhamento comparado com aqueles pacientes que sobreviveram¹⁰⁴.

Pacientes com valores baixos de SDNN tiveram um alto risco de morte por todas as causas ($p = 0,010$), mesmo em pacientes com intervenção coronariana percutânea bem sucedida (ICP) (94%), efeito esse que não se manteve no caso de RMSSD¹⁰⁵.

Além disso, pacientes falecidos exibiam altos valores de LF e baixos valores de HF ($p < 0,001$ para ambos), indicando mais provavelmente um aumento do tônus simpático. Chama a atenção que 80,9% dos pacientes que morreram tinham uma razão LF/HF maior do que dois. Além disso, a razão LF/HF

apresentou boa sensibilidade, especificidade e um valor preditivo negativo, mas baixo valor preditivo positivo (80%, 83%, 96% e 45% respectivamente), quando comparados com pacientes que apresentavam SDNN<50ms, que apresentaram melhor especificidade e valor preditivo positivo (98% e 85%, respectivamente), mas menor sensibilidade e valor preditivo negativo (58% e 93% respectivamente)¹⁰⁴.

Resultados similares foram observados com redução dos parâmetros do domínio do tempo (SDNN, média dos intervalos RR, RRmax – RRmin) em pacientes que morreram com um ano de segmento, fornecendo um valor de prognóstico adicional aos marcadores clássicos de risco¹⁰⁶.

Foi revelado que pacientes com valores reduzidos de RMSSD tiveram quase 10 vezes maior risco de morte em um ano, e aqueles que tiveram valores baixos de SDNN tiveram quatro vezes maior risco de mortalidade em cinco anos¹⁰⁷.

Contrastando com os estudos mencionados anteriormente, quando VFC foi medida com gravações de ECG de 24h¹⁰⁸, observaram que durante as medições de tempo ultracurto (10s) também tiveram implicações importantes nos seus prognósticos. Pacientes com baixos valores de SDNN na admissão (antes da angioplastia) exibiram quase três vezes mais alto risco de morte em dois anos de acompanhamento, mesmo após análise multivariada¹⁰⁸.

Em comparação com morte por todas as causas, dados relativos à mortalidade cardíaca foram discrepantes entre os estudos. Balanescu et al., observou que pacientes apresentavam morte súbita cardíaca dentro de um ano de

acompanhamento tiveram valores baixos RMSSD, SDNN, e HF, alto valores de LF e LF/HF, refletindo assim, um alto tônus simpático em pacientes falecidos.

Como marcadores de prognóstico de morte súbita cardíaca, a razão LF/HF >2 mostrou um excelente valor preditivo negativo (98%), mas menor sensibilidade (81%), especificidade (74%) e valor preditivo positivo (14%). Um valor preditivo positivo similar foi encontrado no caso de pacientes com SDNN menor que 50ms (97%), com sensibilidade reduzida (63%), especificidade (87%), e um valor preditivo positivo ruim (21%)¹⁰⁴.

Investigou-se também a utilidade da medida da VFC sobre uma faixa de tempo curta de ECG (1min), durante respiração profunda. Os autores observaram que todos os pacientes que morreram durante o acompanhamento tiveram valores reduzidos de SDNN¹⁰⁹.

Embora valores baixos de SDNN tiveram um valor preditivo independente para mortalidade cardíaca ($p < 0,01$), foi observado que isso não estava associado com um aumento de risco de morte súbita cardíaca ($p > 0,05$)¹⁰⁶.

Não foi encontrado associação entre baixos valores de SDNN e mortalidade cardíaca ($p = 0,055$), embora tenha sido estatisticamente significativa no caso de morte por todas as causas¹⁰⁵. No entanto, foi documentado um aumento de quase 10 vezes mais o risco de mortalidade cardíaca em cinco anos de acompanhamento em pacientes que apresentavam baixos limiares de SDNN tratados, principalmente, com angioplastia (PCI)¹⁰⁷.

Dados referentes a correlação entre VFC e o risco de eventos clínicos maiores (ECM) também foram contraditórios na literatura. Coviello et al. observaram que pacientes com ECM (morte ou novo IAM) exibiram baixos valores de

SDNN e HF, enquanto marcavam altos valores de LF quando comparados com pacientes que não apresentavam ECM. Após análise multivariada, ambos na pré-alta do paciente; SDNN e LF foram associados com um aumento significativo do risco de ECM e reinfarto¹⁵⁵. SDNN foi também associado a quatro vezes mais risco de mortalidade de infarto do miocárdio (IM) não fatal e quase cinco vezes mais risco de revascularização em até cinco anos de acompanhamento¹⁰⁷.

Além disso, VFC (SDNN, média dos intervalos RR) foi correlacionada com um maior escore de trombólise (TIMI) no infarto do miocárdio¹¹⁰.

Entretanto, Compostella¹⁰⁵ et al. encontraram diferentes resultados, como valores de SDNN não sendo associados a um aumento no risco de ECM ($p=0,367$), e sendo associada apenas com morte por todas as causas¹⁰⁵. Além disso, Karp et al. relataram que não há diferenças no risco de reinfarto, incidência de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e risco de hospitalizações por causas cardíacas em relação aos valores de SDNN na admissão hospitalar¹⁰⁸.

1.20 Variabilidade da Frequência Cardíaca e sua contribuição nos cuidados da medicina intensiva

A VFC é frequentemente utilizada para descrever a atividade do Sistema Nervoso Simpático (e do Sistema Nervoso Parassimpático). Entretanto, isto depende da disposição que o SNA estará estável, com baixa atividade do SNP associada com uma correspondente atividade alta do SNS e vice versa⁴⁴. Muitos autores têm refletido isto, sendo geralmente aceito que o equilíbrio do SNA é mais complexo.

Da mesma forma, os mecanismos responsáveis pelos intervalos RRI e VFC são complexos e refletem entradas de múltiplos sistemas fisiológicos, incluindo SNS, SNP, sistema renina-angiotensina (RAAS), sistema termorregulador, bem como entradas mecânicas para respiração e alterações na pressão arterial sanguínea (PAS)¹¹¹.

Apesar do debate a respeito da associação entre VFC e o SNA, as duas décadas anteriores tinham testemunhado uma expansão significativa no uso da análise da VFC e as crescentes evidências que apoiam seu uso na terapia intensiva¹¹².

A capacidade de avaliar a função autonômica pode fornecer informações valiosas sobre a fisiopatologia, gravidade e prognóstico desses distúrbios¹¹³. Pelo fato de haver uma associação entre VFC e SNA, aquela não mede diretamente a atividade autonômica e qualquer associação é provavelmente uma combinação de complexas entradas fisiológicas⁴⁴.

A disfunção autonômica é comum, na forma de vários distúrbios vistos em pacientes críticos, que se encontram na unidade de terapia intensiva (UTI), como MODS, sepse, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca descompensada e lesão cerebral grave^{112,113,114}.

Em 1995 foi reconhecido que SDNN, LF e LF/HF são indicadores que se apresentam alterados na sepse^{112,115,116,117}. Pode-se citar que Godin¹¹⁸ e Buchman sugeriram que os órgãos do sistema estão conectados uns aos outros através de redes neurais, hormonal e redes de citocina sendo que cada um deles se comportam como um oscilador biológico¹¹⁸. A hipótese levantada

por eles foi que a sepse resultava em um desacoplamento dos sistemas orgânicos e levaria a redução dos parâmetros da VFC^{118,119}.

Essa redução dos índices de VFC tem sido associada à alta mortalidade em pacientes críticos¹²⁰.

Eles propuseram que a VFC era um método que quantificava a “comunicação entre os órgãos” rendendo valiosas informações da fisiopatologia da sepse e do prognóstico de pacientes admitidos na unidade de terapia intensiva (UTI)¹¹⁸.

Bishop et al. , recentemente, relataram que a redução nos domínios da VFC era preditivo de mortalidade em 30 dias por todas as causas em pacientes admitidos na UTI⁶⁹.

A VFC mostrou-se um bom preditor diagnóstico e prognóstico em doenças críticas¹²¹. Além disso, outros achados similares têm sido verificados, constatando-se que a redução da VFC era preditiva de mortalidade em 28 dias em pacientes que se apresentavam com MODS¹²².

A análise da VFC pode ser capaz de prever a mortalidade precocemente, conforme os relatos de Chen et al., reduzidos valores de SDNN foi preditivo de mortalidade hospitalar em pacientes sépticos admitidos no departamento de acidentes e emergência. Curiosamente, também foi relatado que um aumento da HF foi preditivo de sobrevida no hospital, o que indica que saúde está associada com alto grau de variabilidade¹²³.

Pelos estudos de Papaioannou et al. foram também comprovados essa variabilidade, através do monitoramento da variação da VFC como resposta ao estado fisiopatológico de um paciente¹²⁴.

Pacientes considerados mais instáveis clinicamente tiveram redução tanto na razão LF/HF quanto na variância de forma geral. A medida que melhoravam até obterem alta da UTI, sugere que a análise da VFC pode vir a ser um valioso método de monitoramento da deterioração fisiológica, oferecendo um tempo real de prognóstico nos pacientes¹²⁴.

A análise da VFC também serve para prever os pacientes que se encontram em risco de deterioração e aqueles que podem se beneficiar quando admitidos na UTI. Um estudo observacional recente em pacientes com sepse admitidos na emergência, Samsudin et al. relataram um sistema de pontuação utilizando dois sinais vitais (taxa respiratória e pressão sanguínea sistólica), idade e duas medidas de VFC (média RRI e DFA α 2). Foi revelado que o uso da VFC não apenas superou outros escores de medição como: SOFA, NEWS and MEWS de previsão de mortalidade de 30 dias, mas também foi capaz de prever com precisão aqueles pacientes que necessitavam ser internados e entubados na UTI¹²⁵.

Sistema de pontuações similares utilizando VFC tem mostrado resultados promissores em pacientes neonatais. Em seus históricos, Teste Hero, Moorman et al. mostraram que o monitoramento dos parâmetros da frequência cardíaca incluindo redução da variabilidade e desaceleração transitória da frequência cardíaca, levou a uma redução de 22% na mortalidade em recém-nascidos de muito baixo peso¹²⁶.

1.21 VFC e Inflamação

A inflamação está associada a uma série de condições nos pacientes que se apresentam na UTI, tais como infarto no miocárdio, sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, MODS e trauma grave¹²⁷.

Os fatores que desencadeiam o processo inflamatório, também aumentam as vias anti-inflamatórias contrabalanceando o sinal pró-inflamatório. O reflexo inflamatório tem sido descrito, no qual as citosinas induzem o sinal do mecanismo modulatório endócrino via SNA^{39,127}.

Em resposta a inflamação, há um aumento sistemático do fluxo vagal mais especificamente em órgãos tais como o baço que é considerado responsável pela regulação anti-inflamatória dos níveis de citocina^{127,128}.

A análise da VFC tem ajudado a elucidar o papel que o SNA desempenha nos reflexos inflamatórios, e uma atividade parassimpática deprimida tem sido implicada na patogênese das doenças associadas a uma resposta inflamatória¹²⁷.

Um número de autores tem associado a VFC como um marcador inflamatório^{39,129,130}. Uma investigação entre a relação da IL-6 e VFC em pacientes internados na UTI com sepse mostrou que IL-6 estava negativamente associada com o componente LF na análise da VFC¹²⁹.

Um estudo acompanhou pacientes desde a sua internação na UTI e relatou uma correlação inversa entre LF e LF/HF e níveis de proteína C reativa. HF e VFC foram correlacionados com níveis de IL-10, sugerindo que a razão LF/HF e a redução LF da VFC estão relacionados a ambas as respostas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Assim, aqueles pacientes que desenvolveram choque e aumento de biomarcadores CRP, IL-6, IL-10 e diminuição VFC,

alcançaram uma significância estatística com marcadores SOFA > 10. Isso sugere que a VFC está relacionada com uma forte associação com ambos os sinais anti-inflamatórios e pró-inflamatórios, presentes em pacientes que se encontram gravemente doentes³⁹.

Há fortes evidências de que o SNA influencia na resposta fisiológica à inflamação e pesquisas recentes sugerem que a via anti-inflamatória anticolinérgica pode ser promissora como resposta terapêutica^{39,131}. A medição da VFC pode, portanto, provar ser um novo fisiomarcador que caracteriza as respostas cardiorrespiratórias à inflamação e pode ter valor prognóstico em quaisquer tratamentos anti-inflamatórios futuros¹³².

Marcadores prognósticos eficazes e eficientes são relevantes para utilização em ambientes dominados por sistemas complexos. Aplicar a VFC nos três domínios (tempo, frequência e não-linear) visando encontrar parâmetros determinantes de prognóstico (mortalidade) em pacientes internados com insuficiência respiratória em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI), torna-se fundamental para o médico avaliar as probabilidades de sobrevivência do paciente levando-o a uma contribuição na indicação de mudança rápida na conduta do tratamento.

Nas últimas décadas, a assistência ventilatória utilizando ventilação mecânica (VM) tem sido cada vez mais empregada com sucesso e frequência crescente em pacientes submetidos a cirurgias que necessitam de anestesia geral ou que sofrem de insuficiência respiratória grave de diversas etiologias. O suporte ventilatório mecânico apropriado possibilita a melhoria de alterações como hipoventilação e hipoxemia, promovendo uma melhor troca gasosa e

otimizando a relação entre a pressão parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2). Além disso, contribui para a estabilização da parede torácica, a otimização da capacidade residual funcional e a redução das áreas de atelectasia, através do uso de pressão positiva. Também resulta na diminuição do trabalho muscular e do consumo de oxigênio sistêmico e miocárdico¹³³.

A avaliação da VFC nos pacientes, nas diferentes idades e doenças, que se encontram submetidos à ventilação mecânica, pode fornecer um prognóstico de predição de mortalidade¹.

Dentre os estudos e publicações existentes que mensuram a aplicação da VFC e sua **relação** com a homeostase em diversas doenças e faixas etárias, procurou-se encontrar uma correlação entre a VFC e os desfechos de mortalidade ou alta de UTI em pacientes submetidos à ventilação mecânica, com idade acima de 18 anos. Esta análise deve contribuir para uma abordagem mais personalizada e direcionada, auxiliando na tomada de decisões clínicas e na previsão de mortalidade ou alta.

2. Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Analisar os dados da variabilidade da frequência cardíaca nos três domínios: tempo, da frequência e da não linearidade (caos), em pacientes submetidos à ventilação mecânica e internados na Unidade de Tratamento Intensiva.

2.2 Objetivos Específicos

- Verificar se há uma relação de predição de mortalidade através da variabilidade da frequência cardíaca, nos domínios do tempo, da frequência e da não linearidade em pacientes portadores de insuficiência respiratória aguda quando submetidos à ventilação mecânica.
- Investigar a relação da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) com desfecho para a mortalidade ou alta em pacientes submetidos à ventilação mecânica em UTI.

3. Material e Métodos

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Considerações éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) do Instituto Municipal de Ensino Superior de Catanduva sob o protocolo número CAAE 11254119.4.0000.5430, sob parecer número 3.268.307 e data de 16 abril de 2019 e realizado de acordo com as diretrizes da última versão da Declaração de *Helsinki* bem como a aprovação do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE (Apêndice I).

3.2 Método

Foi realizado um estudo de coorte, longitudinal prospectivo com cálculo de tamanho amostral embasado no estudo de Soares¹⁶⁰, 2010, considerando um nível de significância de 5%, poder do teste de 80% e teste bicaudal, estimado em 85 pacientes com insuficiência respiratória aguda com indicações para serem submetidos à ventilação mecânica, sendo 35 (41,18%) femininos e 50 (58,82%) masculinos, com (média \pm desvio padrão) 59 \pm 17 anos de idade. Após darem entrada no pronto socorro, e serem encaminhados posteriormente para a Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Hospital Escola Padre Albino (HPA), na cidade de Catanduva – SP.

3.3 Critérios de inclusão e exclusão

Como critério de inclusão foram considerados elegíveis os dados de pacientes adultos, com idade acima de 18 anos, independentemente, do sexo, e que

fizeram uso de suporte ventilatório invasivo durante a internação na UTI do HPA, cujas medições dos intervalos RR consecutivos aconteceram nas suas primeiras 24h em intubação oro-traqueal ou com assistência ventilatória sob traqueostomia, durante o período em que foi realizado o estudo. Já os critérios de exclusão foi quando ocorriam falhas no processo de coleta dos dados da VFC.

Ficou registrado o consentimento por escrito de cada paciente antes de sua participação no estudo. O sigilo é mantido em relação à identidade dos participantes e de todos os dados obtidos durante o projeto. As informações foram codificadas, guardadas em arquivos e ficou sob responsabilidade do pesquisador envolvido.

Explicado o motivo do trabalho para o parente mais próximo do paciente internado ou responsável para que o mesmo concorde em assinar o TCLE, bem como, a autorização das chefias e responsáveis pela utilização da UTI, a pesquisa deu andamento através da coleta dos dados preenchida a beira do leito e a partir do levantamento do prontuário médico do paciente e também com as medições eletrocardiográficas dos intervalos RR através do relógio POLAR. As medidas realizadas englobaram as seguintes variáveis:

3.4 Dados dos pacientes (variáveis)

- ✓ Data Nascimento
- ✓ Idade (anos)
- ✓ Sexo (masculino/feminino)
- ✓ Peso (kg)

- ✓ Altura (cm)
- ✓ IMC(Kg/m²)
- ✓ Comorbidades
- ✓ Diagnóstico
- ✓ Droga Vasoativa

3.5 Dados fisiológicos

- ✓ Pressão Arterial-Sistólica (mmHg)
- ✓ Pressão Arterial-Diastólica (mmHg)
- ✓ Pressão Arterial –Média (PAM) (mmHg)
- ✓ Freq. Cardíaca (bpm)
- ✓ Freq. Respiratória – movimentos respiratórios por minuto (mm)
- ✓ Temperatura (°C)
- ✓ Escala de Glasgow
- ✓ Leucócitos (x1000) – (mm³)
- ✓ Plaquetas (x1000) (microlitro de sangue)
- ✓ Creatinina (mg/dl)
- ✓ Uréia (mg/dL)
- ✓ BUN
- ✓ Bilirrubinas totais (mg/dL)
- ✓ pH
- ✓ PaO₂ (mmHg)
- ✓ PaCO₂ (mmHg)
- ✓ FiO₂ (%)

- ✓ PaO₂/FiO₂
- ✓ Lactato Arterial (mmol/L)
- ✓ Índice Modificado de Fragilidade (MFI)-pontos
- ✓ Índice Modificado de Fragilidade (MFI)-escore
- ✓ SAPS3 (Pontos)
- ✓ SAPS3 (Probabilidade de óbito)
- ✓ DESFECHO (Alta/óbito)
- ✓ Tempo permanência hospital-dias
- ✓ Tempo permanência hospital-UTI
- ✓ Data admissão da internação
- ✓ Data admissão na UTI
- ✓ Data saída da UTI
- ✓ Data alta da internação

3.6 Metodologia

A metodologia constituiu na Aplicação da avaliação da variabilidade da frequência cardíaca nos três domínios (domínio do tempo, da frequência e da não-linearidade) visando encontrar parâmetros determinantes de prognóstico (mortalidade) nos pacientes internados com insuficiência respiratória em Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). Marcadores prognósticos eficazes e eficientes são relevantes para utilização em ambientes dominados por sistemas complexos, para tanto, foram captados digitalmente o registro das séries temporais eletrocardiográficas com o auxílio do relógio e monitor de frequência cardíaca POLAR V800 com GPS. São compostos por módulo transmissor

Bluetooth, constituindo o mesmo de uma cinta elástica com pontos de eletrodos e um dispositivo que captura os batimentos cardíacos e os transmite digitalmente pelo referido *Bluetooth* para o relógio Polar. O equipamento é capaz de detectar as ondas R do eletrocardiograma com frequência de amostragem de 500Hz e com uma resolução temporal de um milissegundo (ms). Uma vez os dados transmitidos para o Polar, esse é conectado ao computador por cabo e os dados são disponibilizados no site do Polar (www.polar.com.flow).

Antes de iniciar a coleta dos intervalos RR, a cinta é molhada com água para facilitar o contato dos seus eletrodos com a pele do paciente. Para uma melhor facilidade dos médicos ou enfermeiros e cuidados na manipulação do paciente, a cinta de captação do relógio Polar era fixada na região do tórax com um esparadrapo microporoso de fácil remoção, ideal para peles sensíveis, e no seu punho, o receptor de FC (POLAR V800), equipamento previamente validado para captação da FC e a utilização dos seus dados para a análise da VFC.

Os registros eram realizados na sua grande maioria nos períodos da manhã e tarde, e excepcionalmente, à noite. O manuseio e assepsia para colocar o relógio POLAR no paciente entubado era sempre feito por algum enfermeiro ou médico plantonista. Após 30 minutos de coleta dos dados, a cinta elástica era retirada e feita a assepsia com álcool em gel ou surfic.

No momento da coleta dos dados, dentro desses 30 minutos eram coletados os dados demográficos do paciente os quais foram inseridos no computador (EPMED) da UTI e digitados na planilha Excel (figura 6).

	B	C	D	E	F	G	H	I	J
2	Data Nasc	Idade	Sexo	Peso (kg)	Altura (cm)	IMC(Kg/m ²)	Comorbidades	Comorbidades	Diagnóstico
3	31/07/1957	64	Fem	70	1,55	29,1	HAS/Diabete não insulino dependente	DAC/ 2 IAM prévios/ ICC.	Choque Misto / Pneumonia Aspirativa
4	23/04/1942	80	Masc	60	1,6	23,4	Etilista		Hemorragia Intraparenquimatosa
5	15/09/1949	75	Masc	80	1,65	29,4	Hipertensão	2 IAM/arritmia	Hemorragia subaracnóideia + TCE e crises convulsivas
6	04/06/1941	80	Masc	70	1,69	24,5	Hipertensão		AVCI hemorrágico + Pneumonia broncoaspirativa
7	15/02/1945	74	Masc	85	180	26,2	Díálise/HAS	Hipotireoidismo	Anafilaxia
8	14/01/1959	63	Masc	68	163	25,59	Hipertensão/Diabete	AVC há 1 ano	AVCH
9	16/11/1938	83	Fem	60	1,55	25	Diabete		Hepatite aguda e pancreatite aguda medicamentosa
10	08/08/1938	83	Masc	90	1,73	30,07	HAS	ICC	Sepse de foco urinário
11	11/12/1942	79	Fem	x	x	x			Pneumotórax por queda de própria altura
12	01/04/1976	41	Masc	95	1,88	26,88	Depressão		Entorçamento/Hipóxia
13	05/06/1953	69	Masc	52	1,52	22,5	Tabagista + Deficit cognitivo		Pneumonia nosocomial/ Sepsis e choque séptico/ Pneumoto
14	20/07/1955	66	Masc	x	x	x	Neoplasia de pulmão	HAS/DPOC	POI lobectomia à esquerda
15	06/03/1972	47	Fem	91	164	33,8	Tumor sólido/Diabete	Obesidade/HAS/Dislipdemia	Neurocirurgia p/ tumor cerebral intracraniano
16	29/01/1960	62	Fem	90	160	35,2	Hipertensão		Rebaixamento de nível de consciência A/E
17	29/01/1996	25	Masc	115	1,85	33,6	NÃO		Cirurgia ortopédica
18	30/08/1953	68	Masc	54	1,58	21,63	CA de esôfago		Esofagectomia + Toracotomia
19	21/02/1977	45	Fem	80	1,65	29,4	Hipertensão	Etilista	Cetoacidose
20	26/06/1947	74	Fem	x	x	x	Angina	Hipertensão	Pneumonia associada a ventilação mecânica
21	14/06/1947	74	Masc	60	1,72	20,3	Hipertensão/Diabete	DAC multiarterial	POI de Revascularização
22	06/05/1956	65	Masc	x	x	x	Hipertensão/IAM	Hipotireoidismo	Hemorragia subaracnóideia
23	23/04/1983	38	Masc	115	1,93	30,9			Derrame Pericárdico Severo
24	25/08/1987	32	Masc	70	183	20,9	NÃO		Poli-trauma cirúrgico
25	01/04/1959	63	Masc	75	1,7	26,0	Diabetes/ HAS	Díálise	Endocardite + Sepsis e Choque séptico
26	01/01/1956	66	Fem	60	1,6	23,4	HAS	Esquizofrenia + Transtorno Bipolar	Intoxicação por lítio/ Pneumonia Brônco ASP

Figura 6: Exemplo de dados extraídos dos pacientes admitidos na UTI com ventilação mecânica.

Na sequência os dados foram exportados através de um cabo USB para o computador e eram lidos no site do Polar, sendo em seguida exportados através de download para posterior análise no programa Kubios (kubios.com). Através do Kubios, os intervalos RR foram filtrados digital e manualmente para eliminação de ruídos e exclusão de artefatos residuais e batimentos ectópicos. Apenas séries temporais com no máximo de 5% de artefatos foram incluídas para que pudessem ser analisadas.

3.7 Análise da VFC

A análise da variedade da frequência cardíaca foi realizada em diferentes domínios, como o domínio do tempo, o domínio da frequência e o domínio da não linearidade. Cada domínio fornece informações distintas sobre as

características da frequência cardíaca. Na sequência temos algumas das variáveis de cada um desses domínios.

3.7.1 Domínio do tempo

O domínio do tempo é verificado através das variáveis: Média dos intervalos RR (intervalos entre batimentos cardíacos) ao longo de um período, refletindo a taxa média de batimentos cardíacos); a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), através variação dos intervalos RR usando o desvio padrão dos intervalos RR (SDNN) ou a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre intervalos RR consecutivos (RMSSD); PNN50, mostra a proporção de intervalos RR normais adjacentes.

A relação SD1/SD2 entre os desvios padrão 1 (SD1) e 2 (SD2) obtidos da análise geométrica pelo Gráfico de Poincaré-Bendixon.

3.7.2 Domínio da frequência

O domínio da frequência é fornecido através das variáveis: Frequência Muito Baixa (VLF), Frequência Ultra Baixa (ULF), Baixa Frequência (LF), Alta Frequência (HF) e a proporção entre LF e HF (LF/HF), fornecendo informações sobre o equilíbrio entre os componentes simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo.

3.7.3 Domínio da não linearidade

Referindo-se à presença de padrões complexos, que podem ser avaliados usando algoritmos como a entropia aproximada, o coeficiente de autocorrelação (TAU), expoente de Hurst (HE), o expoente de Lyapunov (LE), e

a Entropia, sendo muito utilizados na literatura caracterizando o comportamento caótico^{134,29}.

Na presente pesquisa observaram-se pacientes que foram extubados e logo voltaram a ter respiração espontânea com alta da UTI, pacientes entubados que tiveram o seu quadro clínico agravado e evoluíram para o óbito e por fim, pacientes que permaneceram internados com ventilação mecânica na UTI, tiveram alta, porém tiveram que ser novamente admitidos na UTI, onde foi acompanhado se evoluíram para óbito ou não.

3.8 Análises estatísticas

Foram utilizados os programas Excel 2013 para a elaboração do banco de dados, o promograma MINITAB®17 (www.minitab.com), o programa *StatsDirect* (statsdirect.com) e o programa *Kubios HRV*® (www.kubios.com) para a análise estatística dos dados.

Em relação ao software *Kúbios HRV Scientific*® foi utilizado para se obter primeiramente os intervalos RR consecutivo e posteriormente a análise da VFC. Somente séries com mais de 95% de batimentos sinusais foram incluídas no estudo; para isso foi realizado uma filtragem digital, seguida por manual, para a eliminação dos batimentos ectópicos prematuros e os artefatos das gravações.

Para a análise descritiva dos dados calcularam-se as suas médias e respectivos desvios-padrão para as variáveis quantitativas contínuas; medianas e amplitudes inter-quartis para as variáveis quantitativas discretas ou

que não seguem uma distribuição normalizada. No estudo comparativo foram analisadas as variáveis nos três domínios: tempo, frequência e não linearidade. Para a análise da estatística inferencial, considerou-se um nível de significância de 5%, poder do teste de 80% e teste bicaudal. O teste de *Ryan-Joiner* (similiar *Shapiro-Wilk*) foi usado para verificar a normalidade da distribuição dos dados. Os dados que não tiveram uma distribuição normal foram expressos em mediana $\pm [75^0 - 25^0]$ percentis. Sendo os dados distribuídos normalmente, foram expressos a média \pm desvio padrão. Para a comparação de variáveis contínuas entre os 2 grupos (óbitos e vivos), que tiveram uma distribuição normal, foi utilizado o teste paramétrico *t-Student* ou o teste estatístico não paramétrico *U de Mann-Whitney* (para variáveis que não tiveram distribuição normal).

4. Resultados

4. RESULTADOS

4.1 Dados Clínicos

Foram coletados inicialmente um total amostral de 85 pacientes, com registros da sua frequência cardíaca (FC), e dados referentes aos três domínios (tempo, frequência e da não-linearidade). Ao filtrarmos manualmente os seus intervalos RR através do *software Kubios®*; 28 foram descartados devido aos ruídos e exclusão de artefatos residuais e batimentos ectópicos. Apenas séries temporais com no máximo de 5% de artefatos foram incluídas para que pudessem ser analisadas, permanecendo um total de 57 pacientes com idade média de $57,49 \pm 16,69$ anos (tabela 1), composta por 27 (47,37%) mulheres com idade média de $61,93 \pm 14,69$ anos e 30 (52,63%) homens, com idade média de $53,50 \pm 17,59$ anos (Tabela 2).

Tabela 1. Resultados das variáveis idade (média e desvio padrão) - total de amostra.

Variável	n	Média	Desvio padrão	Valor mínimo	Q1	Mediana	Q3	Valor máximo
Idade	57	57,49	16,69	21	47,5	61	69,5	86

Legenda da tabela: n (tamanho da amostra), Q1 (primeiro quartil), Q3 (terceiro quartil).

Tabela 2. Resultados das variáveis idade (média e desvio padrão) e sexo

Variável	n	Média	Desvio padrão	Valor Mínimo	Q1	Mediana	Q3	Valor Máximo
Idade Fem.	27	61,9	14,69	24	54	65	73	86
Idade Masc.	30	53,5	17,59	21	37,5	57	66,5	80

Legenda da tabela: n (tamanho da amostra), Q1 (primeiro quartil), Q3 (terceiro quartil).

Tabela 3. Número de comorbidades, SAPS3(Pontos) e desfecho clínico dos pacientes internados na UTI.

Variáveis	n	%
Comorbidades		
Duas ou mais	27	47,4%
Apenas uma	18	31,6%
Sem comorbidades	12	21,1%
Saps 3 (pontuação)		
≤ 60	23	40,4%
entre 60 - 80	25	43,9%
≥ 80	9	15,8%
Desfecho clínico		
Óbito	33	57,9%
Alta da UTI	24	42,1%

Legenda da tabela: n (número de casos).

Deram entrada na UTI pacientes com duas ou mais comorbidades: 27(47,4%); apenas uma 18 (31,6%) e não apresentavam comorbidades 12 (21,1%) (Tabela 3).

Tabela 4. Características gerais dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica.

Variáveis	Parâmetros (n=57)	Teste de normalidade Ryan-Joiner (similar Shapiro-Wilk) - valor de p
Idade (anos) ^b	61[22]	0,035
Peso (kg) ^a	73,98±14,91	0,096
Altura (m) ^a	1,6738±0,10	>0,100
IMC(Kg/m2) ^a	26,387±4,92	>0,100
PAS (mmHg) ^a	120,07±31,3	>0,100
PAD (mmHg) ^a	66,86 ±17,02	>0,100
PAM (mmHg) ^a	82,79 ±19,35	>0,100
FC (bpm) ^b	81,5 [38,25]	0,018
FR (mm) ^a	19,143 ±5,17	<0,10
Temperatura (°C) ^a	36,098 ±1,02	>0,100
Escala de Glasgow ^a	8,918 ±5,18	>0,100
Leucócitos (x1000) – (mm ³) ^a	13,891 ±6,46	>0,100
Plaquetas (x1000) (microlitro de sangue) ^a	187,3 ±107,2	<0,010
Creatinina (mg/dl) ^a	1,906 ±2,09	<0,010
Uréia (mg/dL) ^a	59,54 ±46,92	<0,010
BUN ^a	28,36 ±20,10	<0,010

pH ^a	7,2726 ±0,13	0,099
PaO ₂ (mmHg) ^b	129 [110]	<0,010
PaCO ₂ (mmHg) ^b	45 [11,25]	<0,010
FiO ₂ (%) ^b	100 [70]	0,024
PaO ₂ /FiO ₂ ^b	148 [138,7]	0,032
Lactato Arterial (mmol/L) ^b	2,49 [2,47]	<0,010
IMF - pontos ^a	1,5 ±1,36	>0,100
IMF - escore ^a	0,135 ±0,12	>0,100
SAPS3 (Pontos) ^a	64,74 ±14,02	>0,100
SAPS3 (Probabilidade de óbito) ^a	45,76 ±26,2	>0,100
Tempo permanência hospital-dias ^b	12 [16,5]	<0,010
Tempo permanência hospital-UTI ^b	8 [9]	<0,010

^aMédia ±desvio padrão; ^bMediana[intervalo interquartil]; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: Pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; BUN: Nitrogênio ureico no sangue; IMF: Índice modificado de fragilidade; pH: Potencial Hidrogeniônico; PaO₂: Pressão parcial de O₂; PaCO₂: Pressão parcial de gás carbônico; FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; MFI: Índice Modificado de Fragilidade (*Modified Frailty Index*); SAPS3: Pontuação de Fisiologia Aguda Simplificada (*Simplified Acute Physiology Score 3*).

Tabela 5. Características gerais dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica separados por óbitos e vivos.

Índices	Óbitos (n=33)	Vivos (n=24)	valor p
Idade (anos) ^b	63[20,5]	53[32]	0,023**
Peso (kg) ^a	73,8±13,3	74,24±17	0,916
Altura (m) ^a	1,6638±0,09	1,6862±0,11	0,42
IMC(Kg/m ²) ^a	26,8±5,3	25,873±4,5	0,526
PAS (mmHg) ^a	123,12±36,3	115,7±22,5	0,387
PAD (mmHg) ^a	66,82±17,8	66,91±16,3	0,984
PAM (mmHg) ^a	84,51±21,1	80,41±16,8	0,001*
FC (bpm) ^b	86[37,5]	79[48]	0,617
FR (mrm) ^a	18,273±3,8	20,39±6,5	0,132
Temperatura (°C) ^a	36,134±1,0	36,048±1,1	0,760
Escala de Glasgow ^a	6[11]	11[11,25]	0,161
Leucócitos (x1000) (mm ³) ^a	13,4±6,1	14,5±7	0,553
Plaquetas (x1000) (microlitro de sangue) ^a	211,4±98,9	154,7±111,3	0,054
Creatinina (mg/dl) ^a	2,01±2,5	1,765±1,4	0,675
Uréia (mg/dL) ^a	60,86±43,3	57,8±52,2	0,819
pH ^a	7,2924±0,14	7,2479±0,11	0,199
PaO ₂ (mmHg) ^b	135[110]	126,5[156,1]	0,973
PaCO ₂ (mmHg) ^b	45[11,3]	11,3[16,1]	0,754
FiO ₂ (%) ^b	100[35]	40[70]	0,001**

PaO ₂ /FiO ₂ ^b	1,91[1,4]	2,34[2,2]	0,058
Lactato Arterial (mmol/L) ^b	2[2,5]	3[3,2]	0,286
SAPS3 (Pontos) ^a	65,06±14,7	64,29±13,3	0,840
SAPS3 (Probabilidade de óbito) ^a	45,34±27,7	46,34±24,7	0,888
Tempo permanência hospital-dias ^b	11[19]	17[14,3]	0,059
Tempo permanência hospital-UTI ^b	7[9]	8,5[9]	0,212

^aMédia±desvio padrão; ^bMediana[intervalo interquartil]; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: Pressão arterial média; FC: frequência cardíaca; FR: frequência respiratória; pH: Potencial Hidrogeniônico; PaO₂: Pressão parcial de O₂; PaCO₂: Pressão parcial de gás carbônico; FiO₂: Fração inspirada de oxigênio; SAPS₃: Pontuação de Fisiologia Aguda Simplificada (*Simplified Acute Physiology Score 3*)
*Teste t-Student com diferença significativa, ** Teste U de Mann-Whitney com diferença significativa.

Tabela 6. Valores dos índices da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica.

Índices	Parâmetros (N=57)	Teste de normalidade Ryan-Joiner (similar Shapiro-Wilk) - valor de p
PNS index ^a	-1,793 ±1,09	>0,100
SNS index ^b	4,994 [8,19]	<0,010
Stress index ^b	33,24 [38,39]	<0,010
Mean RR (ms) ^a	724,8±176,5	>0,100
SDNN (ms) ^b	5,47 [9]	<0,010
Mean HR (beats/min) ^b	83,4 [38,63]	0,037
SD HR (beats/min) ^b	0,646 [0,71]	<0,010
Min HR (beats/min) ^b	76,2 [34,17]	0,012
Max HR (beats/min) ^b	92,42 [45,19]	<0,010
RMSSD (ms) ^b	5,41 [7,82]	<0,010
NNxx (beats) ^b	0 [4]	<0,010
pNNxx (%) ^b	0 [16]	<0,010
SDANN (ms) ^b	7,37 [11,58]	<0,010
SDNN index (ms) ^b	10,41 [14,16]	<0,010
RR tri index ^b	1,93 [1,65]	<0,010
TINN (ms) ^b	40 [68]	<0,010
VLF (Hz) ^a	0,035672±0	>0,100
LF (Hz) ^b	0,0533 [0,02]	<0,010
HF (Hz) ^b	0,2967 [0,14]	0,04
VLF (ms ²) ^b	3,18 [19,67]	<0,010
LF (ms ²) ^b	12,4 [55,9]	<0,010
HF (ms ²) ^b	6,8 [24,10]	<0,010
VLF (log) ^a	1,558±1,56	>0,100
LF (log) ^a	2,623±2,13	>0,100

HF (log) ^a	2,221±1,97	0,076
VLF (%) ^b	11,65 [14,28]	<0,010
LF (%) ^a	47,68±17,18	>0,100
HF (%) ^a	38,26±19,47	>0,100
LF (n.u.) ^a	56,06±20,29	>0,100
HF (n.u.) ^a	43,81 [20,27]	>0,100
Total power (ms ²) ^b	23,8 [105,20]	<0,010
LF/HF ratio ^b	1,496 [1,78]	<0,010
RESP (Hz) ^b	0,3028 [0,09]	<0,010
SD1 (ms) ^b	3,83 [5,53]	<0,010
SD2 (ms) ^b	6,46 [11,82]	<0,010
SD2/SD1 ratio ^b	1,706 [0,87]	<0,010
<i>Approximate entropy (ApE)</i> ^b	1,5201 [0,2]	<0,010
<i>Sample entropy (SampEn)</i> ^b	1,763 [0,42]	<0,010
alpha1 ^a	0,9773±0,29	>0,100
alpha2 ^a	0,5752±0,21	>0,100
<i>Correlation dimension (D)</i> ^b	0 [0]	<0,010
<i>Mean line length (beats)</i> ^b	9,16 [6,31]	<0,010
<i>Max line length (beats)</i> ^b	139 [174]	<0,010
<i>Recurrence rate (REC) (%)</i> ^b	24,87 [16,95]	<0,010
<i>Determinism (DET) (%)</i> ^a	96,358±2,11	>0,100
<i>Shannon entropy</i> ^b	2,9654 [0,65]	<0,010
MSE(1) ^b	1,763 [0,42]	<0,010
MSE(2) ^b	1,7235 [0,22]	<0,010
MSE(3) ^b	1,6378 [0,3]	<0,010
MSE(4) ^b	1,5104 [0,37]	<0,010
MSE(5) ^b	1,4601 [0,35]	<0,010
MSE(6) ^b	1,3982 [0,47]	0,016
MSE(7) ^b	1,3609 [0,46]	0,035
MSE(8) ^a	1,2103±0,34	>0,100
MSE(9) ^a	1,1664±0,36	>0,100
MSE(10) ^a	1,0701±0,34	>0,100
MSE(11) ^a	1,0573±0,38	>0,100
MSE(12) ^a	0,9543±0,33	>0,100
MSE(13) ^b	0,8397 [0,45]	0,043
MSE(14) ^b	0,768 [0,46]	0,042
MSE(15) ^b	0,7178 [0,4]	0,01
MSE(16) ^b	0,6857 [0,37]	0,048
MSE(17) ^a	0,6848±0,29	>0,100
MSE(18) ^b	0,6179 [0,39]	0,044
MSE(19) ^b	0,5981 [0,34]	0,013
MSE(20) ^b	0,5405 [0,34]	0,043

^aMédia ±desvio padrão; ^bMediana [intervalo interquartil]; PNS index: Index do sistema nervoso parassimpático; ApE: Entropia aproximada; D: Dimensão da correlação; DET: Determinismo;

HF:Alta frequência; LF: Baixa frequência; Max HR: Frequência cardíaca máxima; Mean HR: Frequência cardíaca média; Min HR Frequência cardíaca mínima; NNxx: média de todos os intervalos entre batimentos normais; Proporção do número de niferenças sucessivas dos intervalos RR; Predição de sobrevivência de oxigenação por membrana extracorpórea respiratória; RMSSD: Raíz quadrada das somatória do quadrado das diferenças; RR tri index: Index triangula dos batimentos RR; SampEn: Entropia de amostra; SD HR: Desvio padrão da frequência cardíaca; SD1: Variabilidade de Curto Prazo; SD2 :Variabilidade de Longo Prazo; SDANN: Média do Desvio Padrão de cinco minutos dos intervalos RR; SDNN: Desvio Padrão da Média dos Intervalos RR normais; Shannon entropy: Entropia de Shannon; SNS index: Index do Sistema nervoso simpático; Stress index: Index de stress; TINN: Interpolação triangular dos intervalos RR; VLF: Frequência Muito Baixa; MSE:*Multiscare entropy analysis*; Teste de normalidade *Ryan-Joiner* (similar Shapiro-Wilk).

Tabela 7. Comparação (óbitos vs vivos) dos índices da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica.

Índices	Óbitos (n=33)	Vivos (n=24)	valor p
PNS index ^a	-1,85±1,15	-1,72±1,03	0,667
Mean RR (ms) ^a	89,90±23	85±20,3	0,414
VLF (Hz) ^a	0,035±0,005	0,036±0,004	0,672
VLF (log) ^a	1,31±1,62	1,90±1,42	0,16
LF (log) ^a	2,24±2,3	3,15±1,78	0,115
HF (log) ^a	1,97±2,08	2,56±1,79	0,265
LF (%) ^a	44,5±18,9	52,1±13,6	0,098
HF (%) ^a	41,7±21,1	33,6±16,3	0,124
LF (n.u.) ^a	52,2±21,8	61,4±16,8	0,089
HF (n.u.) ^a	47,7±21,9	38,5±16,9	0,09
alpha 1 ^a	0,94±0,32	1,04±0,24	0,195
alpha 2 ^a	0,57±0,20	0,58±0,225	0,843
Determinism (DET) (%) ^a	96,4±2,4	9,29±1,8	0,833
MSE(8) ^a	1,101±0,3	1,36±0,32	0,004*
MSE(9) ^a	1,09±0,38	1,28±0,31	0,045*
MSE(10) ^a	0,98±0,32	1,2±0,33	0,016*
MSE(11) ^a	0,98±0,38	1,17±0,36	0,066
MSE(12) ^a	0,87±0,30	1,06±0,34	0,017*
MSE(17) ^a	0,65±0,29	0,74±0,28	0,226

^aMédia±desvio padrão; PNS index: Index do sistema nervoso parassimpático; Mean HR: Frequência cardíaca média; VLF: Frequência Muito Baixa; LF: Baixa frequência; HF:Alta frequência; DET: Determinismo; MSE:*Multiscare entropy analysis*; *Teste T-Student (p<0,05).

Tabela 8. Comparação (óbitos vs vivos) dos índices da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica.

Índices	Óbitos (n=33)	Vivos n=(24)	valor p
SNS index ^b	5,172[9,8]	4,761[6,2]	0,2613
Stress index ^b	35,61[52,3]	30,12[31,9]	0,1771
SDNN (ms) ^b	4,857[8,9]	7,502[8,6]	0,1078
Mean HR (beats/min) ^b	83,51[40,7]	82,43[25,9]	0,6107
SD HR (beats/min) ^b	0,5478[0,7]	0,6955[0,7]	0,0912
Min HR (beats/min) ^b	79,47[38,9]	74,11[18,7]	0,4052
Max HR (beats/min) ^b	97,84[48,4]	88,06[41,7]	0,5994
RMSSD (ms) ^b	5,146[5,8]	7,155[11]	0,1526
NNxx (beats) ^b	0[0,5]	0[12,8]	0,3426
pNNxx (%) ^b	0[0,1]	0[0,7]	0,4242
SDANN (ms) ^b	7[9,6]	8,3[11,5]	0,4594
SDNN index (ms) ^b	8,83[11,1]	13,0[15,1]	0,1152
RR tri index ^b	1,791[1,4]	2,45[2,1]	0,0929
TINN (ms) ^b	35[72,5]	54,5[90,3]	0,2413
LF (Hz) ^b	0,05[0,0]	0,052[0,0]	0,2255
HF (Hz) ^b	0,27667[0,1]	0,29833[0,1]	0,3685
VLF (ms ²) ^b	1,87[10,4]	5,46[23,3]	0,0912
LF (ms ²) ^b	6,4[47,3]	22,8[61]	0,0823
HF (ms ²) ^b	4,32[19,1]	9,52[50,7]	0,1480
VLF (%) ^b	10,81[41,1]	12,434[15,41]	0,6567
Total power (ms ²) ^b	12,8[75]	43,7[124,9]	0,0795
LF/HF ratio ^b	1,196[2,1]	1,71[1,6]	0,1392
RESP (Hz) ^b	0,30281[0,1]	0,30371[0,1]	0,9420
SD1 (ms) ^b	3,64[4,1]	5,06[7,8]	0,1526
SD2 (ms) ^b	5,35[12,1]	9,09[11,2]	0,1043
SD2/SD1 ratio ^b	1,5239[0,9]	1,8164[0,8]	0,1720
Approximate entropy (ApE) ^b	1,4769[0,3]	1,548[0,1]	0,1151
Sample entropy (SampEn) ^b	1,6935[0,6]	1,8379[0,3]	0,1824
Correlation dimension (D) ^b	0[0,004]	0[0,008]	0,4778
Mean line length (beats) ^b	10,065[12,3]	8,667[3,9]	0,3047
Max line length (beats) ^b	149[187]	123,5[176]	0,8716
Recurrence rate (REC) (%) ^b	24,61[21,9]	26,41[14,7]	0,9420
Shannon entropy ^b	3,0287[0,7]	2,9068[0,5]	0,4621
MSE(1) ^b	0,6935[0,6]	1,8379[0,3]	0,1824
MSE(2) ^b	1,7136[0,3]	1,7714[0,2]	0,0187**
MSE(3) ^b	1,5973[0,5]	1,6929[0,2]	0,0095**
MSE(4) ^b	1,4663[0,4]	1,6303[0,4]	0,0082**
MSE(5) ^b	1,375[0,4]	1,5177[0,3]	0,012**
MSE(6) ^b	1,3208[0,5]	1,4975[0,4]	0,0222**
MSE(7) ^b	1,2796[0,4]	1,435[0,5]	0,0795

MSE(13) ^b	0,7623[0,4]	0,9075[0,4]	0,0164**
MSE(14) ^b	0,7111[0,3]	0,8333[0,5]	0,1114
MSE(15) ^b	0,6959[0,3]	0,8037[0,6]	0,0823
MSE(16) ^b	0,6156[0,4]	0,7306[0,4]	0,1307
MSE(18) ^b	0,572[0,3]	0,6755[0,4]	0,0534
MSE(19) ^b	0,527[0,3]	0,7489[0,4]	0,0263**
MSE(20) ^b	0,5115[0,3]	0,6271[0,3]	0,0741

^bMediana [intervalo interquartil]; SNS index: Index do Sistema nervoso simpático; Stress index: Index de stress; SDNN: Desvio Padrão da Média dos Intervalos RR normais; Mean HR: Frequência cardíaca média; SD HR: Desvio padrão da frequência cardíaca; Min HR Frequência cardíaca mínima; Max HR: Frequência cardíaca máxima; RMSSD: Raíz quadrada das somatória do quadrado das diferenças; NNxx: média de todos os intervalos entre batimentos normais; pNNxx: Proporção do número de niferenças sucessivas dos intervalos RR; SDANN: Média do Desvio Padrão de 5 minutos dos intervalos RR; SDNN: Desvio Padrão da Média dos Intervalos RR normais; RR tri index: Index triangula dos batimentos RR; TINN: Interpolação triangular dos intervalos RR; LF: Baixa frequência; HF:Alta frequência; VLF: Frequência Muito Baixa; RESP: Predição de sobrevivência de oxigenação por membrana extracorpórea respiratória; SD1: Variabilidade de Curto Prazo; SD2 :Variabilidade de Longo Prazo; MSE:Multiscare entropy analysis; ** U-Mann Whitney ($p < 0,05$).

A Tabela 9 é referente à análise com delineamento retrospectivo, sendo utilizada a Metodologia conhecida como curva característica de operação do receptor (inglês: *Receiver Operating Characteristic*) (ROC) para definir os pontos de corte (*cut-off*). Também foram registrados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo para a ocorrência dos eventos. A tabela 10 refere-se aos índices obtidos com a área sob a curva $\geq 0,65$, quando são considerados significativo¹³⁵. Para Figuras de número 7 a 12 destacam-se as curvas ROC $\geq 0,70$. Todos os resultados foram discutidos no nível de significância de 5%, sendo a análise dos dados realizada por meio do software *StatsDirect*.

Tabela 9. Ponto de corte, Sensibilidade, Especificidade, Valor preditivo positivo, Valor preditivo negativo e curva ROC, para os índices da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica.

Índices	Cut-off	SEN	ESP	VPP	VPN	ROC
PNS index	-2,24	0,80 [0,58 - 0,93]	0,36 [0,20 - 0,55]	0,48 [0,32 - 0,64]	0,71 [0,44 - 0,90]	0,53 [0,38 - 0,69]
SNS index	10,06	0,39 [0,23 - 0,58]	0,88 [0,68 - 0,97]	0,81 [0,54 - 0,96]	0,51 [0,35 - 0,67]	0,59 [0,44 - 0,74]
Stress index	68,73	0,33 [0,18 - 0,52]	1 [0,86 - 1]	1 [0,72 - 1]	0,52 [0,37 - 0,67]	0,61 [0,46 - 0,75]
Mean RR (ms)	596,5	0,83 [0,63 - 0,95]	0,33 [0,178 - 0,52]	0,48 [0,32 - 0,64]	0,73 [0,45 - 0,92]	0,54 [0,39 - 0,69]
SDNN (ms)	29,85	1 [0,86 - 1]	0,12 [0,03 - 0,28]	0,45 [0,32 - 0,60]	1 [0,40 - 1]	0,63 [0,48 - 0,77]
Mean HR (beats/mi)	107,51	0,33 [0,18 - 0,52]	0,83 [0,63 - 0,95]	0,73 (0,45 - 0,92)	0,48 (0,32 - 0,64)	0,54 [0,39 - 0,69]
SD RH(beats/min)	0,08	0,042 [0,0012 - 0,21]	1 (0,90 - 1]	0,60 [0,45 - 0,72]	0,41 [0,29 - 0,55]	0,63 [0,49 - 0,78]
Min HR (beatgs/min)	83,59	0,42 [0,25 - 0,61]	0,79 [0,58 - 0,93]	0,74 [0,49 - 0,91]	0,5 (0,33 - 0,67]	0,57 [0,41 - 0,72]
Max HR (beatgs/min)	127,23	0,24 [0,11 - 0,42]	0,92 [0,73 - 0,99]	0,8 [0,44 - 0,97]	0,47 (0,32 - 0,62]	0,54 [0,39 - 0,70]
RMSSD(ms)	26,02	1 [0,86 - 1]	0,09 [0,02 - 0,24]	0,44 [0,31 - 0,59]	1 [0,29 - 1]	0,62 [0,46 - 0,76]
TINN(ms)	167,00	0,92 [0,73 - 0,99]	0,18 [0,07 - 0,35]	0,45 [0,31 - 0,60]	0,75 [0,345 - 0,97]	0,59 [0,44 - 0,74]
DC(ms)	1,29	0,92 [0,73 - 0,99]	0,33 [0,18 - 0,52]	0,5 [0,35 - 0,65]	0,85 [0,55 - 0,98]	0,61 [0,46 - 0,76]
Dcmod(ms)	26,87	1 (0,86 - 1]	0,061 (0,01 - 0,20]	0,44 (0,30 - 0,58]	1 [0,16 - 1]	0,63 [0,48 - 0,77]
AC(ms)	-1,97	0,45 [0,28 - 0,64]	0,79 [0,58 - 0,93]	0,75 (0,51 - 0,91]	0,51 [0,34 - 0,68]	0,61 [0,47 - 0,76]
ACmod (ms)	-62,32	0,061 [0,01 - 0,20]	1 [0,86 - 1]	1 (0,16 - 1]	0,44 (0,30 - 0,58]	0,63 [0,48 - 0,77]
VLF (ms2)	60,91	1 [0,8 - 1]	0,09 [0,02 - 0,24]	0,44 [0,31 - 0,59]	1 [0,29 - 1]	0,63 [0,48 - 0,78]
LF (ms2)	352,06	0,96 [0,79 - 0,99]	0,12 [0,03 - 0,28]	0,44 [0,30 - 0,59]	0,8 (0,28 - 0,99]	0,64 [0,49 - 0,78]
HF (ms2)	307,17	1 [0,86 - 1]	0,06 [0,01 - 0,2]	0,44 [0,30 - 0,58]	1 [0,16 - 1]	0,61 [0,46 - 0,76]
VLF (log)	0,69	0,79 [0,58 - 0,93]	0,5 [0,36 - 0,72]	0,56 [0,38 - 0,73]	0,78 [0,56 - 0,93]	0,63 [0,48 - 0,78]
LF (log)	0,64	0,88 [0,68 - 0,97]	0,48 [0,31 - 0,66]	0,56 [0,38 - 0,71]	0,84 [0,60 - 0,97]	0,64 [0,49 - 0,78]
HF (log)	1,61	0,75 [0,53 - 0,90]	0,52 [0,34 - 0,69]	0,53 [0,35 - 0,70]	0,74 [0,52 - 0,90]	0,62 [0,47 - 0,77]
VLF (%)	10,93	0,63 [0,41 - 0,81]	0,52 [0,34 - 0,69]	0,48 [0,30 - 0,67]	0,65 [0,44 - 0,83]	0,54 [0,38 - 0,69]
LF (%)	31,19	1 [0,86 - 1]	0,33 [0,18 - 0,52]	0,52 [0,37 - 0,67]	1 [0,72 - 1]	0,61 [0,47 - 0,76]
HF (%)	36,03	0,58 [0,39 - 0,75]	0,63 [0,41 - 0,81]	0,68 [0,48 - 0,84]	0,52 [0,33 - 0,71]	0,59 [0,44 - 0,74]
LF (n.u.)	33,94	1 [0,86 - 1]	0,27 [0,13 - 0,46]	0,5 [0,35 - 0,65]	1 [0,67 - 1]	0,60 [0,47 - 0,76]
HF (n.u.):	67,23	0,27 [0,13 - 0,46]	1 (0,857526 to 1	1 [0,67 - 1]	0,5 [0,35 - 0,65]	0,62 [0,47 - 0,76]
Total power	677,06	0,96	0,12	0,44	0,8	0,64

(ms2)		[0,79 - 0,99]	[0,03 - 0,28]	[0,30 - 0,59]	[0,28 - 0,1]	[0,49 - 0,78]
LF/HF ratio	0,51	1 [0,86 - 1]	0,27 [0,13 - 0,46]	0,5 [0,35 - 0,65]	1 [0,66 - 1]	0,62 [0,47 - 0,76]
RESP (Hz)	0,35	0,83 [0,63 - 0,95]	0,30 [0,16 - 0,49]	0,47 [0,31 - 0,62]	0,71 [0,42 - 0,92]	0,51 [0,35 - 0,66]
SD1 (ms)	18,40	1 [0,86 - 1]	0,09 [0,02 - 0,24]	0,44 [0,31 - 0,59]	0 [0,29 - 1]	0,61 [0,46 - 0,76]
SD2 (ms)	39,13	1 [0,86 - 1]	0,09 [0,024]	0,44 [0,31 - 0,59]	1 [0,29 - 1]	0,61 [0,46 - 0,76]
SD2/SD1	1,34	0,91 [0,73 - 0,99]	0,30 [0,16 - 0,49]	0,49 [0,34 - 0,64]	0,83 [0,52 - 0,98]	0,61 [0,46 - 0,76]
Approximate entropy (ApEn)	1,54	0,63 [0,41 - 0,81]	0,7 [0,51 - 0,84]	0,6 [0,39 - 0,79]	0,72 [0,53 - 0,86]	0,62 [0,48 - 0,77]
Sample entropy (SampEn)	1,81	0,63 [0,41 - 0,81]	0,67 [0,48 - 0,82]	0,58 [0,37 - 0,77]	0,71 [0,52 - 0,86]	0,60 [0,46 - 0,75]
alpha 1	0,79	0,83 [0,63 - 0,95]	0,45 [0,28 - 0,64]	0,53 [0,36 - 0,70]	0,79 [0,54 - 0,94]	0,63 [0,48 - 0,77]
alpha 2	0,69	0,38 (0,19 - 0,59)	0,76 [0,58 - 0,89]	0,53 [0,28 - 0,78]	0,63 [0,46 - 0,78]	0,52 [0,37 - 0,68]
Correlation dimension (D2)	0,53	1 [0,86 - 1]	0,06 [0,01 - 0,20]	0,44 [0,30 - 0,58]	1 [0,16 - 1]	0,55 [0,41 - 0,68]
Mean line length (beats)	18,79	0,27 [0,14 - 0,46]	1 (0,86 - 1)	1 (0,67 - 1)	0,5 (0,35 - 0,65)	0,58 [0,43 - 0,73]
Max line length (beats)	81,00	0,88 [0,68 - 0,97]	0,30 [0,16 - 0,49]	0,48 [0,32 - 0,63]	0,77 (0,47 - 0,95)	0,51 [0,36 - 0,67]
Recurrence rate (REC) (%)	43,43	1 [0,86 - 1]	0,21 [0,09 - 0,39]	0,48 [0,34 - 0,63]	1 [0,59 - 1]	0,51 [0,35 - 0,66]
Determinism (DET) (%)	99,29	0,18 [0,07 - 0,36]	1 [0,86 - 1]	1 [0,54 - 1]	0,47 [0,33 - 0,62]	0,52 [0,37 - 0,68]
Shannon entropy	2,97	0,58 [0,39 - 0,75]	0,63 [0,41 - 0,81]	0,68 [0,48 - 0,84]	0,52 [0,33 - 0,71]	0,56 [0,41 - 0,71]
MSE(1)	1,81	0,63 [0,41 - 0,81]	0,67 [0,48 - 0,82]	0,71 [0,52 - 0,86]	0,29 [0,14 - 0,48]	0,60 [0,46 - 0,75]
MSE(7)	1,53	0,46 [0,26 - 0,67]	0,85 [0,68 - 0,95]	0,69 [0,41 - 0,89]	0,68 [0,52 - 0,82]	0,64 [0,49 - 0,79]
MSE(11)	1,37	0,46 [0,26 - 0,67]	0,91 [0,76 - 0,98]	0,79 [0,49 - 0,95]	0,70 [0,54 - 0,83]	0,64 [0,49 - 0,79]
MSE(14)	1,04	0,46 [0,26 - 0,67]	0,81 [0,65 - 0,93]	0,65 [0,38 - 0,86]	0,68 [0,51 - 0,81]	0,63 [0,47 - 0,78]
MSE(15)	0,92	0,46 [0,26 - 0,67]	0,85 [0,68 - 0,95]	0,69 [0,41 - 0,89]	0,68 [0,52 - 0,82]	0,64 [0,49 - 0,79]
MSE(16)	0,62	0,75 (0,53 - 0,90)	0,52 [0,33 - 0,69]	0,53 [0,35 - 0,70]	0,74 [0,52 - 0,90]	0,62 [0,47 - 0,77]
MSE(17)	0,61	0,71 [0,49 - 0,87]	0,48 [0,31 - 0,66]	0,5 [0,32 - 0,68]	0,70 [0,47 - 0,87]	0,59 [0,44 - 0,74]
MSE(20)	0,68	0,5 [0,29 - 0,71]	0,82 [0,65 - 0,93]	0,67 [0,41 - 0,87]	0,69 [0,52 - 0,83]	0,64 [0,49 - 0,79]

PNS index: Index do sistema nervoso parassimpático ; SNS index: Index do Sistema nervoso simpático ; Stress index: Index de *stress* ; Mean HR: Frequência cardíaca média ; SDNN: Desvio Padrão da Média dos Intervalos RR normais ; Mean HR: Frequência cardíaca média ; SDNN: Desvio Padrão da Média dos Intervalos RR normais ; Mean HR: Frequência cardíaca média ; SD HR: Desvio padrão da frequência cardíaca ; Min HR Frequência cardíaca mínima ;

Max HR: Frequência cardíaca máxima ; RMSSD: Raiz quadrada das somatória do quadrado das diferenças ; TINN: Interpolação triangular dos intervalos RR ; VLF: Frequência Muito Baixa ; LF: Baixa frequência ; HF:Alta frequência; RESP: Predição de sobrevivência de oxigenação por membrana extracorpórea respiratória ; SD1: Variabilidade de Curto Prazo ; SD2 :Variabilidade de Longo Prazo ; SampEn: Entropia de amostra ; *Shannon entropy*: Entropia de Shannon ; MSE:*Multiscare entropy analysis* ;*Cut-off*: ponto de corte. SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; ROC: curva ROC.

Tabela 10. Ponto de corte, Sensibilidade, Especificidade, Valor preditivo positivo, Valor preditivo negativo e Curva ROC, para os índices da variabilidade da frequência cardíaca dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica.

Índices	<i>Cut-off</i>	SEN	ESP	VPP	VPN	ROC \geq 0,65
SDANN(ms)	22,02	0,92 [0,73 - 0,99]	0,21 [0,09 - 0,39]	0,46 [0,31- 0,61]	0,78 [0,40 - 0,97]	0,71 [0,53 - 0,91]
SDNNI(ms)	37,27	1 [0,86 - 1]	0,18 [0,07 - 0,35]	0,47 [0,33 - 0,62]	1 [0,54- 1]	0,78 [0,59 - 0,97]
MSE(2)	1,74	0,63 [0,41 - 0,81]	0,76 [0,58 - 0,89]	0,65 [0,43 - 0,84]	0,74 [0,56 - 0,87]	0,68 [0,54 - 0,83]
MSE(3)	1,68	0,58 [0,37 - 0,78]	0,76 [0,58 - 0,89]	0,64 [0,41 - 0,83]	0,71[0,54 - 0,85]	0,70 [0,57 - 0,84]
MSE(4)	1,65	0,5 [0,29 - 0,71]	0,88 [0,72 - 0,97]	0,75 (0,48 - 0,93]	0,71 [0,54 - 0,84]	0,71 [0,57 - 0,85]
MSE(5)	1,66	0,38 [0,19 - 0,59]	0,97 [0,84 - 1]	0,9 (0,55 - 0,1]	0,68 [0,53 - 0,81]	0,70 [0,56 - 0,84]
MSE(6)	1,62	0,42 [0,22 - 0,63]	0,88 [0,72 - 0,97]	0,71 [0,42 - 0,92]	0,67 [0,51 - 0,81]	0,68 [0,54 - 0,82]
MSE(8)	1,4	0,5 [0,29 - 0,71]	0,88 [0,72 - 0,97]	0,75 (0,48 - 0,93]	0,71 [0,54 - 0,84]	0,72 [0,57 - 0,86]
MSE(9)	1,44	0,46 [0,26 - 0,67])	0,88 [0,72 - 0,97]	0,73 [0,45 - 0,92]	0,69 [0,53 - 0,82]	0,67 [0,52 - 0,81]
MSE(10)	1,2	0,58 [0,37 - 0,78]	0,76 (0,58 - 0,89]	0,64 [0,41 - 0,83]	0,71 [0,54 - 0,85]	0,67 [0,52 - 0,82]
MSE(12)	1,29	0,46 (0,26 - 0,67]	0,94 [0,80 - 0,99]	0,85 [0,55 - 0,98]	0,70 [0,55 - 0,83]	0,67 [0,52 - 0,82]
MSE(13)	0,81	0,75 [0,53 - 0,90]	0,61 [0,42 - 0,78]	0,58 [0,39 - 0,75]	0,77 [0,56 - 0,91]	0,69 [0,55 - 0,83]
MSE(18)	0,62	0,71 [0,49 - 0,87]	0,61 [0,42 - 0,77]	0,57 [0,37 - 0,75]	0,74 [0,54 - 0,89]	0,65 [0,50 - 0,80]
MSE(19)	0,75	0,54 [0,33 - 0,74]	0,82 [0,65 - 0,93]	0,68 [0,43 - 0,87]	0,71 [0,54 - 0,85]	0,67 [0,53 - 0,82]

SDANN: Média do Desvio Padrão de cinco minutos dos intervalos RR ; *SDNNI*: Index do Desvio Padrão da Média dos Intervalos RR normais; MSE:*Multiscare entropy analysis*; *Cut-off*: ponto de corte. SEN: sensibilidade; ESP: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; ROC: curva ROC.

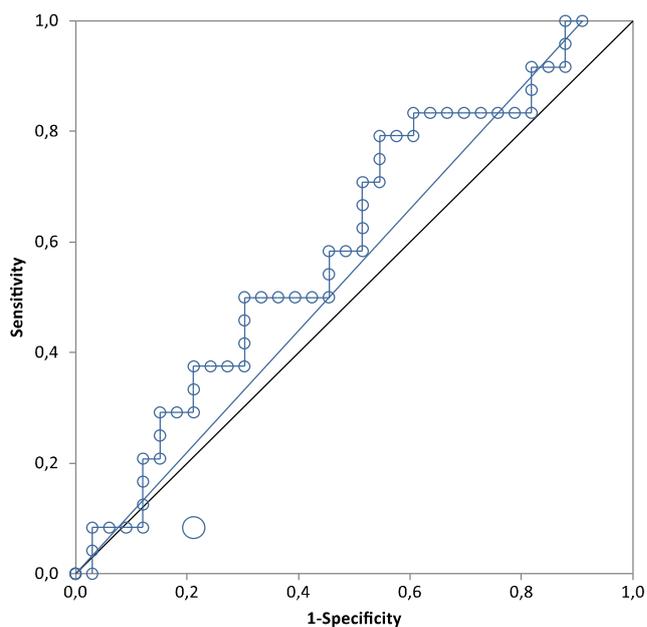


Figura 7: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice SDANN(ms) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca (Fonte: Próprio autor).

Tabela 11. Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito), do índice SDANN (ms) com suas sensibilidades e taxas de falso-positivos.

Variáveis	valores
<i>Cut-off</i>	22,02
Sensibilidade [IC 95%]	0,92 [0,73 - 0,99]
Especificidade [IC 95%]	0,21 [0,09 - 0,39]
Valor preditivo positivo [IC 95%]	0,46 [0,31- 0,61]
Valor Preditivo negativo [IC 95%]	0,78 [0,40 - 0,97]
ROC [IC 95%]	0,71 [0,53 - 0,91]

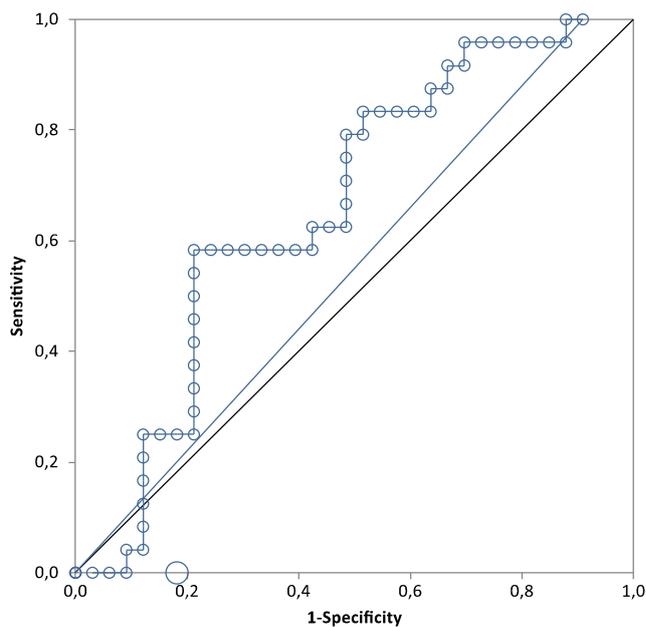


Figura 8: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice SDNNI(ms) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca (Fonte: Próprio autor).

Tabela 12. Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito), do índice SDNN index (ms) com suas sensibilidades e taxas de falso-positivos.

Variáveis	valores
<i>Cut-off</i>	37,27
Sensibilidade [IC 95%]	1 [0,86 - 1]
Especificidade [IC 95%]	0,18 [0,07 - 0,35]
Valor preditivo positivo [IC 95%]	0,47 [0,33 - 0,62]
Valor Preditivo negativo [IC 95%]	1 [0,54- 1]
ROC [IC 95%]	0,78 [0,59 - 0,97]

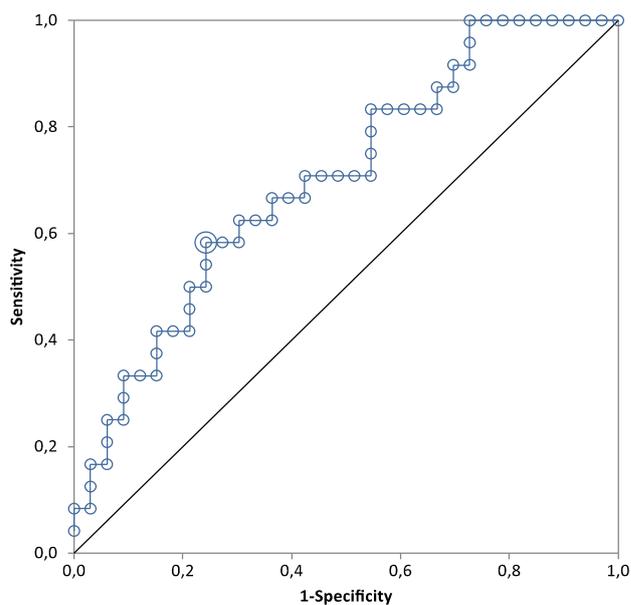


Figura 9: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice MSE(3) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca (Fonte: Próprio autor).

Tabela 13. Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito), do índice MSE (3) com suas sensibilidades e taxas de falso-positivos.

Variáveis	valores
<i>Cut-off</i>	1,68
Sensibilidade [IC 95%]	0,58 [0,37 - 0,78]
Especificidade [IC 95%]	0,76 [0,58 -0,89]
Valor preditivo positivo [IC 95%]	0,64 [0,41 - 0,83]
Valor Preditivo negativo [IC 95%]	0,71[0,54 - 0,85]
ROC [IC 95%]	0,70 [0,57 - 0,84]

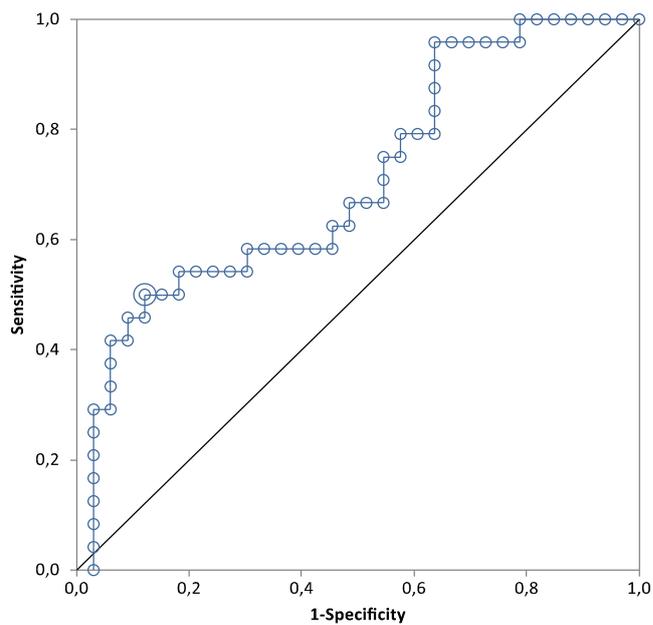


Figura 10: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice MSE (4) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca (Fonte: Próprio autor).

Tabela 14. Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito), do índice MSE (4) com suas sensibilidades e taxas de falso-positivos.

Variáveis	valores
<i>Cut-off</i>	1,65
Sensibilidade [IC 95%]	0,5 [0,29 - 0,71]
Especificidade [IC 95%]	0,88 [0,72 - 0,97]
Valor preditivo positivo [IC 95%]	0,75 (0,48 - 0,93)
Valor Preditivo negativo [IC 95%]	0,71 [0,54 - 0,84]
ROC [IC 95%]	0,71 [0,57 - 0,85]

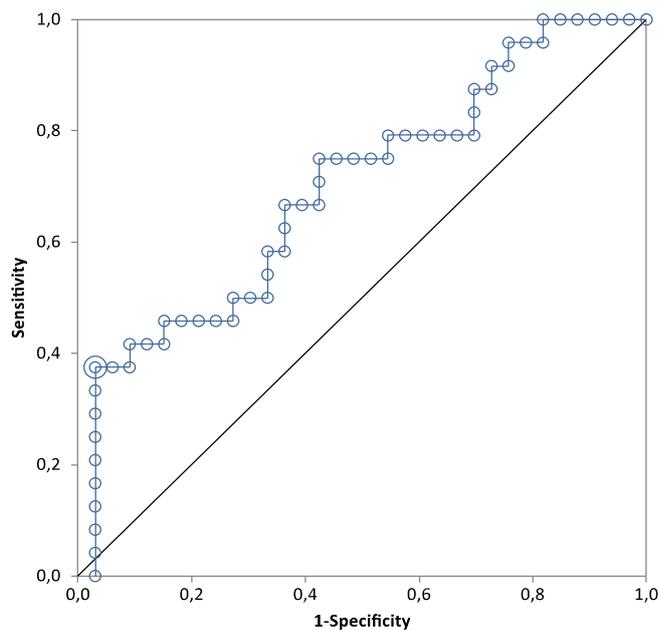


Figura 11: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice MSE(5) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca (Fonte: Próprio autor).

Tabela 15. Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito), do índice MSE (5) com suas sensibilidades e taxas de falsos-positivos.

Variáveis	valores
<i>Cut-off</i>	1,66
Sensibilidade [IC 95%]	0,38 [0,19 - 0,59]
Especificidade [IC 95%]	0,97 [0,84 - 1]
Valor preditivo positivo [IC 95%]	0,9 (0,55 - 0,1]
Valor Preditivo negativo [IC 95%]	0,68 [0,53 - 0,81]
ROC [IC 95%]	0,70 [0,56 - 0,84]

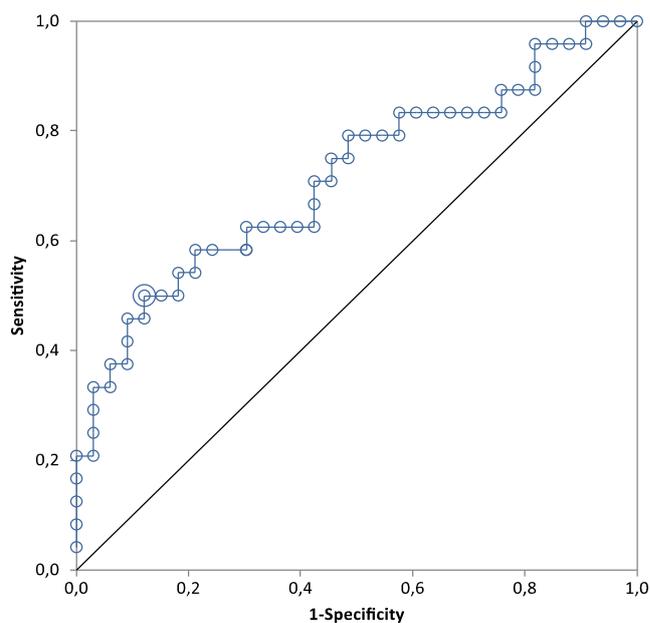


Figura 12: Representação das Curvas ROC $\geq 0,70$ para o índice MSE (8) como preditor de mortalidade da variabilidade da frequência cardíaca (Fonte: Próprio autor).

Tabela 16. Valores dos pontos de cortes (pacientes que sobreviveram versus que foram a óbito, do índice MSE (8) com suas sensibilidades e taxas de falso-positivos.

Variáveis	valores
<i>Cut-off</i>	1,4
Sensibilidade [IC 95%]	0,5 [0,29- 0,71]
Especificidade [IC 95%]	0,88 [0,72 - 0,97]
Valor preditivo positivo [IC 95%]	0,75 (0,48 - 0,93)
Valor Preditivo negativo [IC 95%]	0,71 [0,54 - 0,84]
ROC [IC 95%]	0,72 [0,57 - 0,86]

4.2 Casos ilustrativos dos índices da VFC - programa Kubios Scientific HRV®

4.2.1 Casos ilustrativos pertencentes ao grupo óbito:

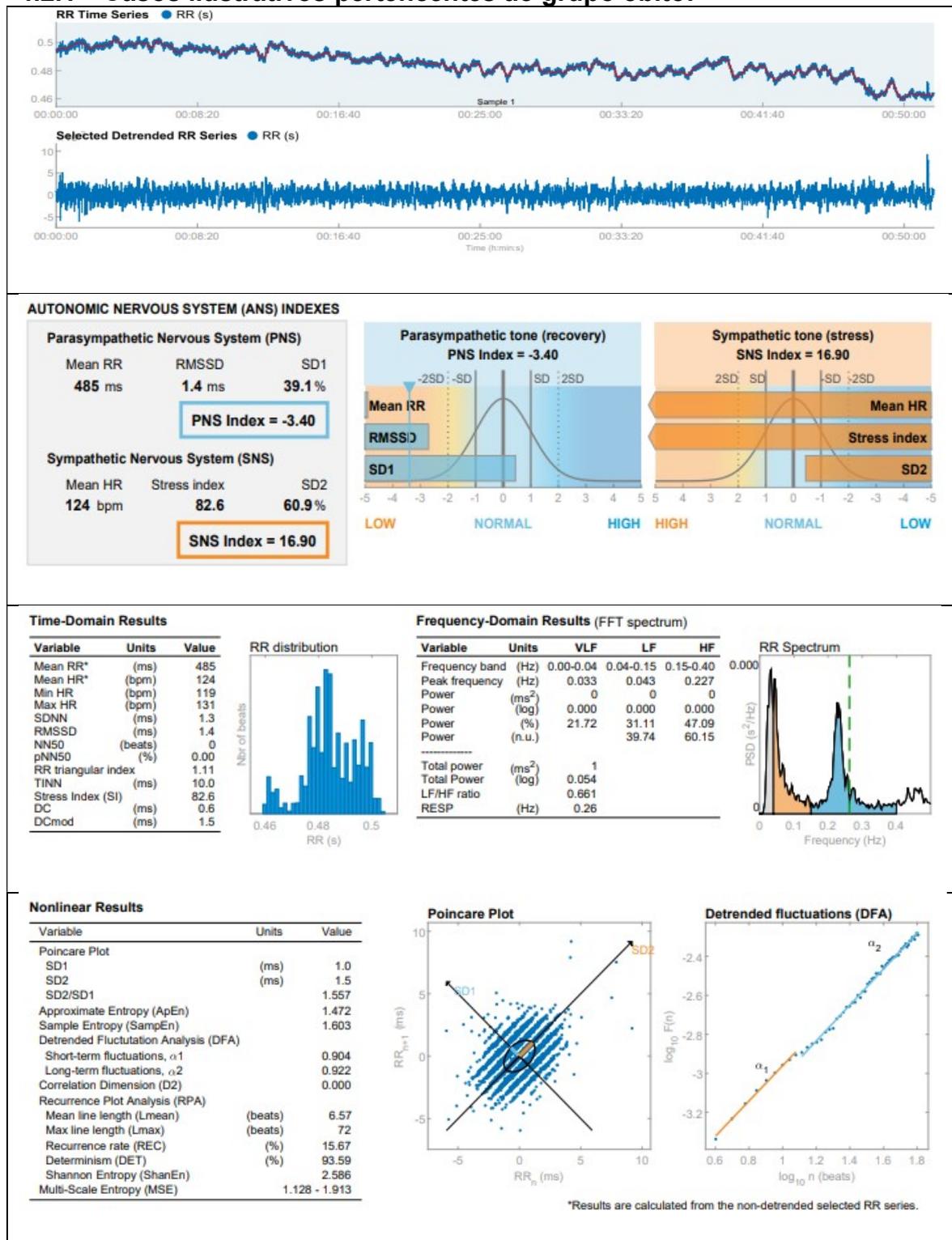


Figura 13: Gráfico de Poincaré de um adulto do grupo Óbito. Análise da VFC pelo software Kubios HRV Scientific®.

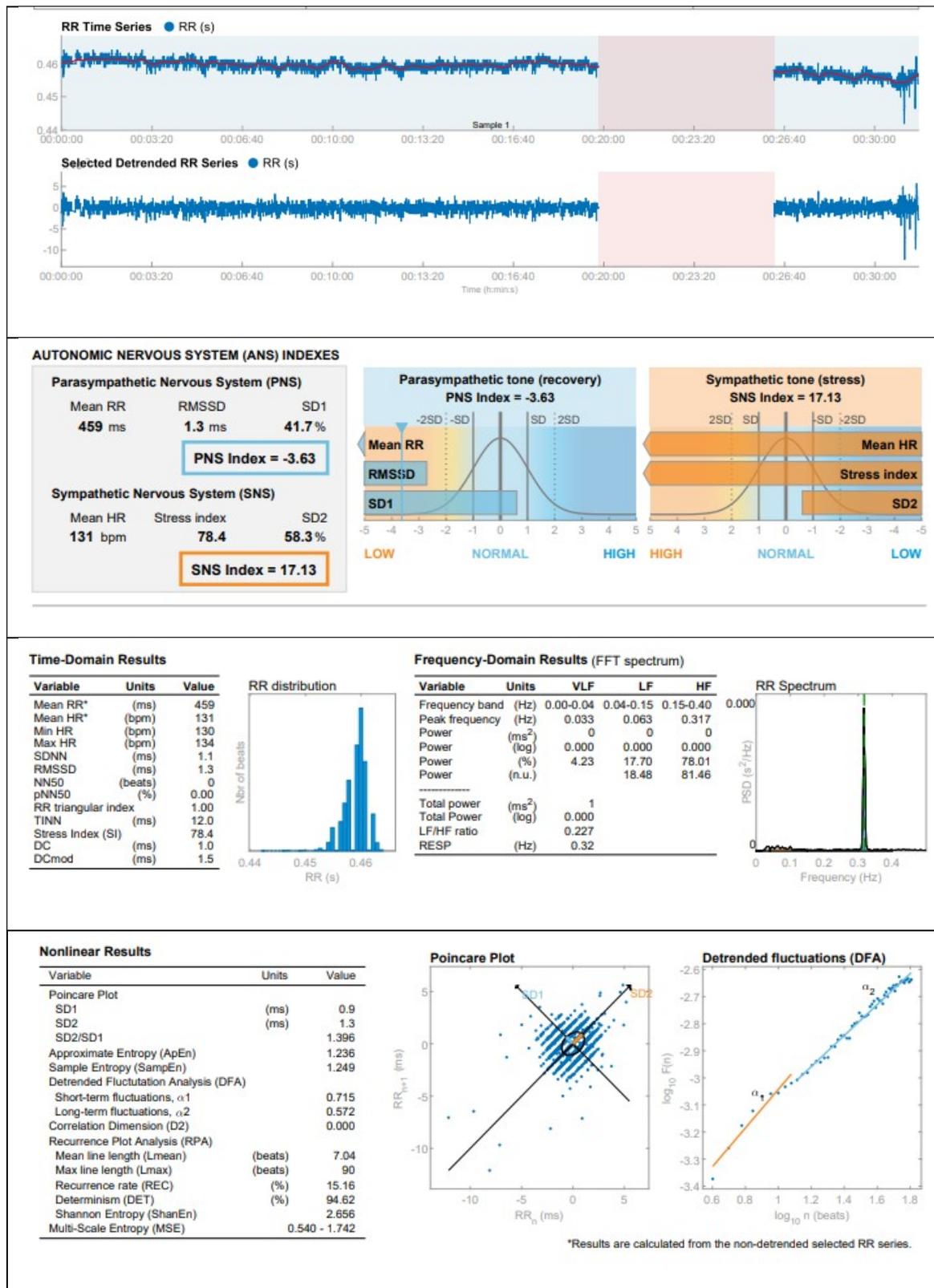


Figura 14: Gráfico de Poincaré de um adulto do grupo Óbito. Análise da VFC pelo software Kubios HRV Scientific® .

4.2.2 Casos ilustrativos pertencentes ao grupo sobreviventes

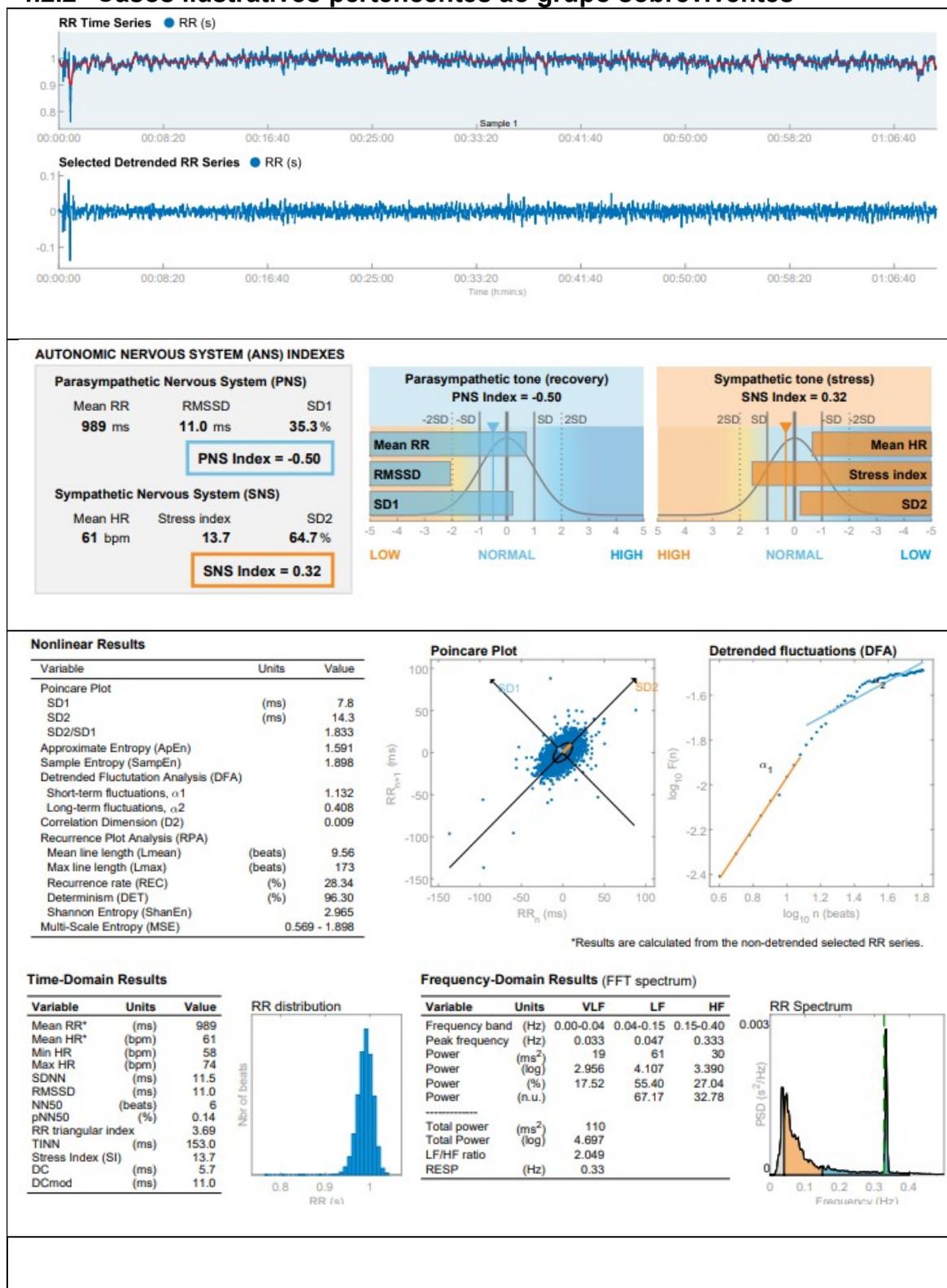


Figura 15: Gráfico de Poincaré de um adulto sobrevivente. Análise da VFC pelo software Kubios HRV Scientific®.

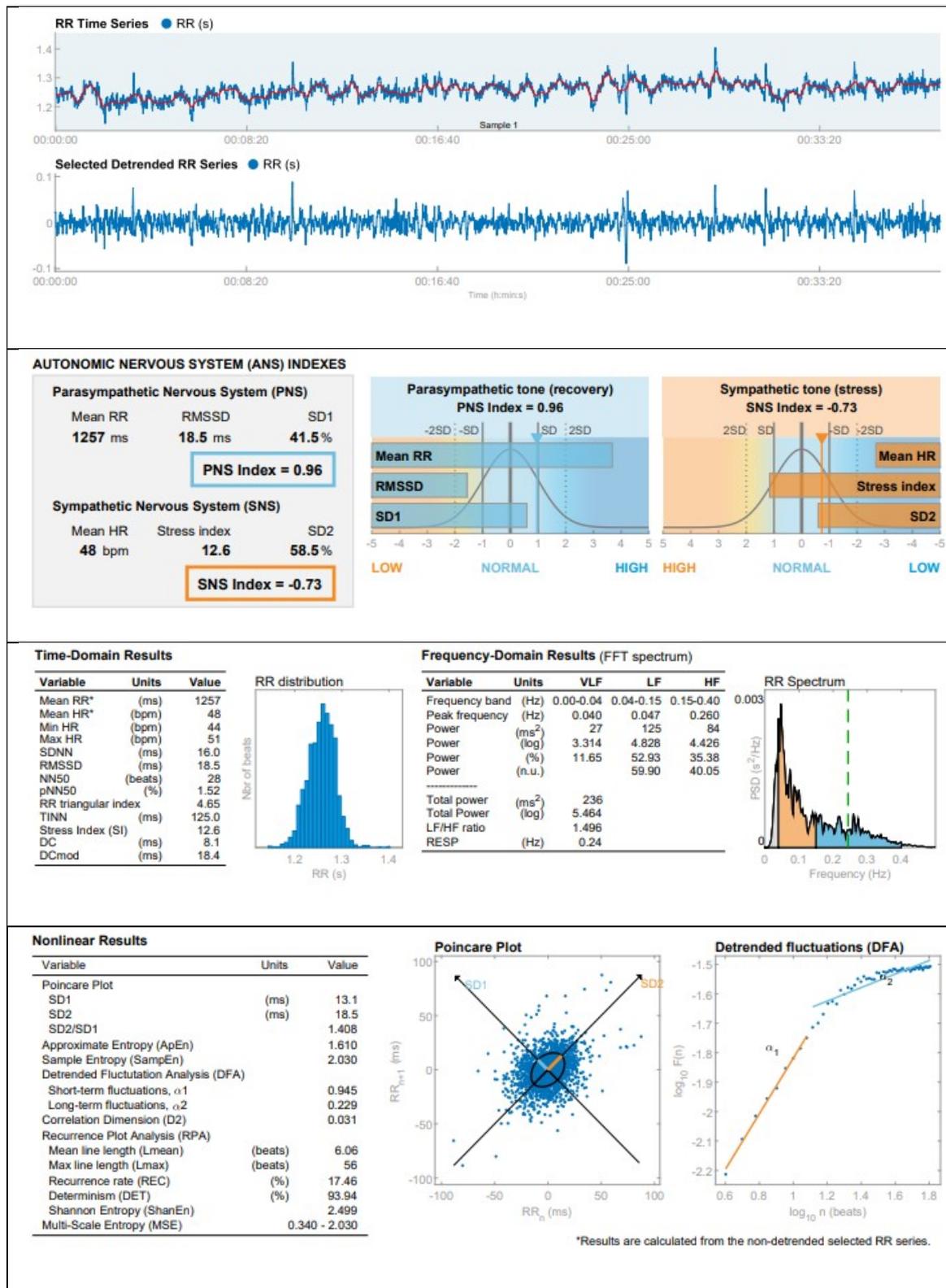


Figura 16: Gráfico de Poincaré de um adulto sobrevivente. Análise da VFC pelo software Kubios HRV Científico®.

5. Discussão

5. Discussão

5.1 Discussão geral

A coleta de dados deste estudo teve início em 2019, foi interrompida em 2020 e 2021, devido à pandemia de Covid-19, e finalizou no final de 2023. Dos 85 pacientes inicialmente elegíveis; 28 foram excluídos, resultando em uma amostra final de 57 pacientes. Desses 27 (47,4%) apresentavam duas ou mais comorbidades; 18 (31,6%) apenas uma comorbidade, e 12 (21,1%) não apresentavam comorbidades. Quanto à pontuação no Saps3, 23 (40,4%) pacientes tinham uma pontuação igual ou inferior a 60; 25 pacientes (43,9%) tinham entre 60 e 80, e nove pacientes (15,8%) tinham uma pontuação igual ou superior a 80. Em relação ao desfecho clínico; 33 (57,9%) pacientes faleceram, e 24 (42,1%) sobreviveram até o final da coleta de dados (Tabela 03).

Todos os pacientes incluídos neste estudo foram admitidos na UTI e estavam com ventilação mecânica, independentemente da causa subjacente, exceto aqueles com doenças infectocontagiosas. A análise da VFC tem se mostrado um método eficaz para monitorar a deterioração fisiológica e fornecer um prognóstico em tempo real para pacientes em terapia intensiva. Esse potencial clínico da análise da VFC tem sido cada vez mais reconhecido, especialmente, em pacientes com condições graves como sepse, trauma e disfunção orgânica múltipla^{123,136}.

Os índices de VFC têm sido utilizados como ferramenta de prognóstico para mortalidade entre pacientes com infarto agudo do miocárdio e função sistólica ventricular esquerda deprimida^{156,29}, bem como, na caracterização de um grande número de condições mórbidas, sugerindo que a VFC possa ser um

possível marcador da perda da homeostase^{137,138,139,140}. Em doenças como hipertensão arterial, infarto agudo do miocárdio, insuficiência coronariana e aterosclerose, os índices de VFC encontram-se reduzidos¹⁴¹.

Os resultados deste estudo indicaram alterações na VFC em pacientes que faleceram, caracterizadas por uma diminuição tanto na atividade simpática quanto parassimpática, além de uma redução na variabilidade global, quando comparados aos sobreviventes na UTI (tabelas 7 e 8). Mesmo após o período de coleta dos dados, procuramos saber se os pacientes que permaneceram internados na UTI tiveram alta, ou foram encaminhados para o quarto do hospital para posterior alta ou ainda, foram a óbito posteriormente. Em pesquisa publicada recentemente foram aplicados os valores da VFC, juntamente com outros dados, na admissão de pacientes em emergência, com objetivo de prever morte por sepse durante os primeiros dias de internação, o que mostrou a importância e a possibilidade da utilização das variáveis da VFC como marcador de risco intra-hospitalar¹⁴².

A verificação no estudo deu-se até o período que se encerraram as coletas dos dados.

A redução da VFC tem sido apontada como um forte indicador de risco relacionado a eventos adversos em indivíduos normais e em pacientes com um grande número de doenças, refletindo o papel vital que o SNA desempenha na manutenção da saúde¹⁸.

Ao analisarmos no estudo os índices da VFC para verificar se seguiram uma distribuição de normalidade, foi aplicado o teste de *Ryan – Joiner* (similar *Shapiro-Wilk*), para as características gerais (Tabela 4) e valores dos índices

da VFC (Tabela 6) dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetida à ventilação mecânica. Uma vez analisada a normalidade, foram aplicados na sequência o teste *t-Student* para as diferenças entre as médias que seguiam uma distribuição normal e o teste *U-Mann Whitney* para as diferenças entre as medianas que não tinham as características de normalidade.

Nesse contexto, estudos têm apontado que alguns índices da VFC permitem detectar alterações autonômicas com relativa sensibilidade e podem descrever alterações do ritmo cardíaco com bom valor diagnóstico e prognóstico^{143,144,135}. Além disso, esses índices também permitem verificar a influência de fatores como idade^{145,146}.

Autores destacaram que o processo de envelhecimento causa uma depleção do tônus vagal e conseqüente aumento da atividade simpática, portanto indivíduos mais velhos possuem uma VFC mais reduzida.

Autores em suas análises da VFC como preditora de falhas/sucesso na extubação traqueal em pediatria, obteve significância estatística, entre outras, podemos citar a variável PAM (mmHg) ($p=0,01$) para o teste de respiração espontânea (TRE) uma vez que avaliou a capacidade do paciente em manter a respiração espontânea ainda entubado¹⁴⁷.

Em um estudo quantitativo que avaliou a pressão arterial de oxigênio (PaO_2) e a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) durante a internação, a fim de verificar o desfecho clínico do paciente submetido à ventilação mecânica invasiva (VMI). Na ocasião, analisaram que a FiO_2 era reduzida durante o período de internação, sendo que a média na admissão de FiO_2 era de 54% e na última

gasometria de 31%. Porém, quando comparados os que receberam alta da UTI e os que foram a óbito, observou-se que houve um aumento da FiO_2 na última gasometria destes. Neste mesmo grupo, foi observado que a PaO_2 esteve sempre acima de 88 mmHg e com uma média de $SatO_2$ de 97%¹⁴⁸.

A partir dos resultados obtidos, a Tabela 5 mostra os índices utilizados para a VFC nas características gerais dos pacientes com insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica separados por óbitos e vivos. Verificamos a redução de índices da VFC, que tiveram diferenças significantes para a idade, sendo que os pacientes que foram a óbito tinham mais idade quando comparados com os vivos (63[20,5]; 53[32], $p=0,023$); a pressão arterial média, PAM (mmHg), para os pacientes falecidos era aumentada ($84,51\pm 21$; $80,41\pm 16,8$, $p=0,001$) e a fração inspirada de oxigênio $FIO_2(\%)$, encontrava-se com valores aumentados para os pacientes falecidos (100[35]; 40[70], $p=0,001$).

Relatos de estudos propuseram entropia multi-escala para calcular SampEn em uma faixa de escalas e assim representar a complexidade de uma série temporal¹⁴⁹. Na ocasião, nossos resultados assemelharam aos estudos, aliás, verificamos uma diminuição do índice SampEn dos pacientes falecidos quando comparados com os pacientes vivos (1,6935[0,6]; 1,8379[0,3], $p=0,1824$) porém sem significância estatística (tabela 8).

O mesmo método MSE foi aplicado para quantificar a complexidade de muitos sinais fisiológicos^{149,159}. Os trabalhos demonstraram a eficácia do algoritmo da MSE para a análise de séries temporais complexas.

Neste estudo foi observado, na Tabela 10, que tanto os índices SDANN(ms) e SDNN index(ms), como também sinais em múltiplas escalas temporais ou entropia multi-escala MSE(3); MSE(4), MSE(5) e MSE(8) tiveram seus valores de curva ROC $\geq 0,70$ assinalando uma boa sensibilidade e especificidade, para discriminar os pacientes que foram a óbito quando comparados com os sobreviventes.

Análise da entropia multi-escala (MSE) - Avalia a estrutura de variabilidade de sinais em diferentes escalas temporais. Consiste basicamente no cálculo da entropia amostral (SampEn) em uma faixa de escalas. Desde a sua introdução, o MSE tornou-se um método predominante para quantificar a complexidade dos sinais¹⁵⁰.

A introdução do método de entropia multi-escala (MSE) foi um marco no comportamento da análise de sinais fisiológicos complexos, de forma que a MSE se tornou uma abordagem fundamental para acessar a complexidade de uma série temporal (...). O algoritmo MSE tem resultados consistentes uma vez aplicados na avaliação da complexidade de ruídos simulados correlacionados e não correlacionados e também a saída integrada de um grande sistema de controle fisiológico (intervalos entre batimentos cardíacos) em condições saudáveis e patológicas. No entanto, a MSE pode não ser precisa ou válida para séries temporais curtas. Por isso, estudos anteriores aplicaram diferentes tipos de derivações de seu algoritmo às séries temporais de curto prazo¹⁵⁰.

Os achados do nosso trabalho foram compatíveis com outro estudo, sobre a entropia multi-escala, uma vez que os valores das medianas das variáveis nos pacientes falecidos são menores quando comparados com a mediana dos

sobreviventes¹⁴⁹. Conforme a Tabela 8 pode-se notar em relação à VFC a redução da mediana com significância estatística para: MSE(2) (1,7136[0,3]; 1,7714[0,2], p=0,0187); MSE(3) (1,5973[0,5]; 1,6929[0,2], p=0,0095); MSE(4) (1,4663[0,4]; 1,6303[0,4], p=0,0082); MSE(5) (1,375[0,4]; 1,5177[0,3], p=0,012); MSE(6) (1,3208[0,5]; 1,4975[0,4], p=0,0222); MSE(13) (0,7623[0,4]; 0,9075[0,4], p=0,0164) e MSE(19) (0,527[0,3]; 0,7489[0,4], p=0,0263).

Na mesma Tabela 8, houve uma diminuição em números absolutos dos índices da VFC, verificou-se, porém, que essas reduções não apresentaram significância estatística quanto às medianas dos pacientes falecidos comparados com os vivos nas atividades: simpática LF ms^2 (6,4[47,3]; 22,8[61], p=0,0823, respectivamente) e parassimpática RMSSD (5,146[5,8]; 7,155[11], p=0,1526, respectivamente); HF ms^2 (4,32[19,1]; 9,52[50,7], p=0,1480, respectivamente) e SD1 (3,64[4,1]; 5,06[7,8], p=0,1526, respectivamente), na variabilidade global SDNN (4,857[8,9]; 7,502[8,6], p=0,1078, respectivamente), RRtri (1,791[1,4]; 2,45[2,1], p=0,0929, respectivamente) e SD2 (5,35[12,1]; 9,09[11,2], p=0,1043, respectivamente).

O que não ocorreu com pesquisas¹³⁹ que encontraram diminuição da VFC ao compararam pacientes hipertensos, e com pacientes normotensos, ao analisar os índices SDNN, RMSSD, pNN50, HF, LF, LF/HF, provavelmente por uma hiperatividade simpática. Diminuição da VFC pós-IAM também foi encontrada por diversos trabalhos, como apresentado por Pecyna, em 2006, em artigo de revisão¹⁵¹.

Resultado semelhante aos nossos estudos também foi observado por pesquisadores como Takahashi, et al., 2005 ao analisarem o índice RMSSD

em repouso de coronariopatas ativos e indivíduos saudáveis, em que diferenças significantes também não foram encontradas¹⁵².

Com o auxílio da Curva ROC, obtivemos o melhor ponto de corte, sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e área sob a curva, em relação aos índices da VFC nos pacientes que apresentaram insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica quando comparamos pacientes que foram a óbitos com os sobreviventes. Sendo assim, na Tabela 10, os índices da VFC que obtiveram a curva ROC $\geq 0,65$ mostraram-se eficazes na caracterização das variáveis como preditoras de mortalidade e também destacamos os índices que tiveram a curva ROC $\geq 0,70$, sendo eles: SDANN(ms), Tabela 11, com *cut-off* de 22,02, mostrou uma excelente sensibilidade (92%), mas com uma especificidade ruim (21%), valor preditivo positivo moderado (46%), excelente valor preditivo negativo (78%); e área sob a curva de 0,71[0,53 – 0,91]; SDNN index(ms), Tabela 12, com *cut-off* de 37,27, com uma excelente sensibilidade (100%), mas com uma especificidade ruim (18%), valor preditivo positivo moderado (47%), excelente valor preditivo negativo (100%); e área sob a curva de 0,78 [0,59 – 0,97]; MSE(3), Tabela 13, com *cut-off* de 1,68, com uma reduzida sensibilidade (58%), mas com uma especificidade excelente (76%), valor preditivo positivo bom (64%), excelente valor preditivo negativo (71%); e área sob a curva de 0,70 [0,57 – 0,84]; MSE(4), Tabela 14, com *cut-off* de 1,65, com uma sensibilidade reduzida (50%), mas com uma especificidade excelente (88%), valor preditivo positivo excelente (75%), excelente valor preditivo negativo (71%); e área sob a curva de 0,71 [0,57 – 0,85]; MSE(5),

Tabela 15, com *cut-off* de 1,66, com uma reduzida sensibilidade (38%), mas com uma excelente especificidade (97%), valor preditivo positivo excelente (90%), bom valor preditivo negativo (68%); e área sob a curva de 0,70 [0,56 – 0,84] e MSE(8), Tabela 16, com *cut-off* de 1,4, com uma reduzida sensibilidade (50%), mas com uma excelente especificidade (88%), valor preditivo positivo excelente (75%), excelente valor preditivo negativo (71%); e área sob a curva de 0,72 [0,57 – 0,86].

Esses resultados apontam que pessoas que faleceram apresentaram alterações nos índices da VFC, caracterizando redução tanto na atividade simpática quanto na parassimpática e na sua variabilidade global, quando comparados com indivíduos que sobreviveram.

Essas alterações nos índices de VFC são um indicativo de adaptação anormal e insuficiente do SNA, condição que aumenta o risco de morte súbita por arritmias cardíacas e está associada à elevação das taxas de mortalidade por outras causas^{101,153}.

Uma das maneiras de comparar a variabilidade, principalmente de curto e longo prazo, é expressar estas duas manifestações através de gráficos e um histograma composto por um determinado batimento cardíaco na ordenada e seu antecessor na abscissa, conhecido como Teorema de Poincaré. Um Gráfico de Poincaré é uma técnica de variabilidade da frequência cardíaca não linear que plota cada intervalo RR em função do intervalo RR anterior. O Gráfico fornece informações resumidas, como a variabilidade total representada como uma elipse central. O Gráfico é analisado calculando os

desvios padrão SD1 relativos à variabilidade batimento a batimento rápido e SD2 descrevendo a variabilidade de longo prazo³⁰.

Em indivíduos saudáveis e/ou mais jovens, os pontos deste gráfico encontram-se dispersos, lembrando o formato de uma elipse ou raquete de tênis, significando que um batimento tenha ou não variação em relação ao intervalo subsequente, obedecendo assim, a um padrão caótico (figura 2).

Nas Figuras 13 e 14 têm-se dois casos ilustrativos de pacientes que morreram. São apresentados os respectivos Gráficos de Poincaré, tacogramas e valores das variáveis da dinâmica não-linear, constatando o comprometimento dos índices da VFC, além da redução do padrão caótico indo ao encontro de um comportamento nitidamente mais linear. O primeiro (Figura 13), trata-se de um paciente masculino, 74 anos, com seu tacograma variando na faixa de 20ms; SD1=1,0 ms e SD2=1,5 ms; observa-se que o Gráfico de *Poincaré* encontra-se com os pontos alinhados, descaracterizando a variabilidade ou aleatoriedade. O mesmo ocorrendo com o segundo paciente (Gráfico 14), sexo feminino, 52 anos, tacograma quase não variando (abaixo de 5ms); SD1=0,9 ms e SD2=1,3 ms; percebe-se os pontos do Gráfico de Poincaré enfileirados, comprovando a sua linearidade.

O contrário ocorreu com os pacientes que sobreviveram. Nas Figuras 15 e 16 temos dois casos ilustrativos de pacientes que sobreviveram e, posteriormente, tiveram alta da UTI. Nessas figuras são apresentados os respectivos Gráficos de Poincaré, tacogramas e valores das variáveis da dinâmica não-linear, constatando o menor comprometimento dos índices da VFC, além da menor redução do padrão caótico mostrando um comportamento nitidamente menos

linear. O primeiro paciente (Figura 15) é do sexo masculino com idade de 68 anos. O tacograma na sua série temporal RR tem uma variação de cerca de 100 ms, nos índices não lineares temos $SD1=7,8$ ms e $SD2=14,3$ ms. Já o seu Gráfico de Poincaré tem um formato mais característico de uma elipse o que evidencia seus pontos mais dispersos e caóticos. Na Figura 16, temos um paciente masculino com idade de 55 anos, seu tacograma tem uma amplitude de variação também em torno de 100 ms. Seus índices de não-linearidade $SD1= 13,1$ ms e $SD2=18,5$ ms também mostram através do seu Gráfico de Poincaré um aspecto de elipse, onde seus pontos caracterizam a dispersão dos batimentos RR_i e RR_{i+1} .

Portanto, a partir dos levantamentos bibliográficos e com os índices analisados, tivemos resultados que apontam a importância de se avaliar, por meio da monitorização da VFC, nos pacientes entubados.

Sendo assim, com os dados analisados deste estudo, mostrou-se a importância de avaliar a capacidade da VFC em diagnosticar possíveis alterações autonômicas em indivíduos entubados na UTI, identificando um valor de corte, principalmente nos índices de não-linearidade, indicando aos profissionais da área da saúde alterações que possam estar associadas a uma previsibilidade de morte.

Quanto às limitações encontradas em nosso estudo, podemos dar destaque à interrupção da coleta de dados por cerca de dois anos, devido à pandemia da Covid-19. Com isso acreditamos que temos pacientes que antes não estiveram em contato com o vírus e pacientes que possivelmente já estiveram em contato, podendo ser um fator de confusão. Também não houve distinção no

horário da coleta dos dados como preocupação relacionada ao ciclo circadiano do paciente, o que pode também ser um fator de confusão influenciador de resultados.

Na análise dos dados ocorreram artefatos e batimentos ectópicos em vários pacientes, o que diminuiu o tamanho da amostra, podendo ser um influenciador relevante para os resultados dos cálculos estatísticos.

As variáveis que não tiveram significância estatística poderiam ter sofrido uma influência talvez ocasionada por outros fatores de confusão, como drogas comuns utilizadas na UTI ou antiarrítmicos ou até mesmo alguma falha na rotina de monitoramento do relógio Polar ocasionado por estar com a sua bateria fraca o que levou à substituição dessa por duas vezes em períodos distintos. A análise da entropia multi-escala (MSE) por ser um marco no comportamento da análise de sinais fisiológicos complexos, se tornou uma abordagem fundamental para acessar a complexidade de série temporal, porém a MSE pode não ser precisa para séries temporais curtas.

6. Conclusão

6. Conclusão/

6.1 Conclusões Gerais

Nossas conclusões sobre a análise dos parâmetros da Variabilidade da Frequência Cardíaca como preditora de mortalidade em pacientes internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) são promissoras. Demonstramos que o padrão de não linearidade da VFC foi estatisticamente menor no grupo dos óbitos. Utilizando a curva ROC, identificamos os pontos de corte destes parâmetros, permitindo a identificação precoce de pacientes com maior risco de mortalidade.

Embora os mecanismos exatos subjacentes aos parâmetros da VFC ainda não sejam totalmente compreendidos, sua aplicação como padrão de monitoramento na UTI exigirá mais estudos prospectivos. Estes estudos devem abordar considerações técnicas e identificar fatores que possam influenciar a análise da VFC, com o objetivo de desenvolver um consenso sobre seu uso na UTI.

Esperamos que, no futuro, o desenvolvimento de *softwares* com inteligência artificial possa revolucionar o monitoramento da VFC, permitindo através da análise dos seus parâmetros uma melhoria na predição de morte, nos pacientes internados na UTI, o que poderia levar a um uso mais generalizado desta ferramenta nos cuidados intensivos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 - Selig FA. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca nos domínios do tempo, da frequência e do caos em recém-nascidos prematuros [dissertação de mestrado]. São José do Rio Preto; 2010.
- 2 - Bernard C. Introduction à l'étude de la médecine expérimentale. Paris: J.B. Baillière; 1865.
- 3 - Cannon WB. The Wisdom of the Body – Segunda Edição. WW Norton & Company, Nova York, 1939.
- 4 - Stein PK, Reddy A. Non-Linear Heart Rate variability and Risk Stratification in Cardiovascular Disease. Indian Pacing and Electrophysiology Journal. 2005; 5(3): 210-20.
- 5 - Houaiss A, Villar MS. Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa. Rio de Janeiro: Editora Objetiva; 2001. Disponível em: <http://www.priberam.pt/dlph/homoesasis.aspx>.
- 6 - Otero-Siliceo, E; Arriada-Mendicoa N. Is it healthy to be chaotic? Medical Hypotheses, 2003; 60 (2): 233-6.
- 7 - Verhulst PF. Recherches Mathematiques Sur La Loi D'Accroissement De La Population. Nouveraux Memoires de L'academie Royale des Sciences et Belles-Lettres de Bruxelles. 1845; 18(Art. 1): 1-45.
- 8 - Malthus TR. An Essay on the Principle of Population. London, Inglaterra: J. Johson; 1798.
- 9 - Lorenz EN. The Essence of Chaos - As palestras Jessie e John Danz. University of Washington Press, Seattle, 1993.

- 10 - Bertalanffy L. General System Theory - Foundations, Development, Applications. George Braziller, Nova York, 1969.
- 11 - Pletsch AHM, et al. Análise dos índices espectrais da variabilidade da frequência cardíaca durante a mudança postural de idosos hipertensos. *Journal of Health Sciences*. 2018;20(2):146-150.
- 12 - Niwa ASM, Gregório ML, Leão LEV, Godoy MF. Heart Rate Variability Assessment and Its Application for Autonomic Function Evaluation in Patients with Hyperhidrosis. *Eur Neurol*. 2020 Aug 12;83(3):293-300. doi: 10.1159/000507810.
- 13 - Lombardi F, Stein PK. Origem da variabilidade e turbulência da frequência cardíaca: uma avaliação da modulação autonômica da função cardiovascular. *Front Physiol*. 2011;2:1-7.
- 14 - Fang J, Power M, Lin Y, Zhang J, Hao Y, Chatterji S. Development of short versions for the WHOQOL-OLD module. *Gerontologist*. 2012;52(1):66-78. Disponível em: <http://doi.org/10.1093/geront/gnr085>.
- 15 - Task force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability – standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation*. 1996;93(5):1043-1065.
- 16 - Draghici AE, Taylor JA. A base fisiológica e medição da variabilidade da frequência cardíaca em humanos. *J Physiol Anthropol*. 2016;35:22.
- 17 - Mainardi LT. On the quantification of heart rate variability spectral parameters using time-frequency and time-varying methods. *Philosophical*

Transactions of the Royal Society A: Mathematical, Physical and Engineering Sciences. 2009;367(1887):255-275, 2009.

18 - Pumpřla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol.* 2002; 84 (1):1-14.

19 - Malik M, Bigger JT, Camm AJ, et al. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J.* 1996; 17: 354-381.

20 - Cygankiewicz I, Zareba W. Chapter 31—Heart rate variability. In *Handbook of Clinical Neurology*. Buijs, RM, Swaab, DF, eds.; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands; 2013;117, p. 379–393.

21 - Berntson G, Jr UB, Eckberg P, Grossman P, Kaufmann P, Malik M, Nagaraja H, Porges S, Saul J, Stone P, Molen MVD. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997;34:623-648.

22 - Godoy MF, Takakura IT, Correa PR. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. *Arq Ciênc Saúde.* 2005;12(4):167-71.

23 - Cooke WH, Cox JF, Diedrich AM, Taylor JA, Beightol LA, Ames JE 4th, et al. Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. *Am J Physiol.* 1998;274(2 Pt 2):H709-18.

24 - Van Ravenswaaij-Arts CMA, Kollee LAA, Hopman JCW, Stoeltinga GBA, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med.* 1993;118(6):436-447.

- 25 - Shaffer F, McCraty R, Zerr CL. Um coração saudável não é um metrônomo: uma revisão integrativa da anatomia do coração e da variabilidade da frequência cardíaca. *Frente Psicol.* 2014; 5: 1–19.
- 26 - Hainsworth R, Malik M, Camm A. The control and physiological importance of heart rate: heart rate variability. Armonk, NY: Futura Publishing Company; 1995.
- 27 - Agorastos A. Vagal effects of endocrine HPA axis challenges on resting autonomic activity assessed by heart rate variability measures in healthy humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2019;102:196-203.
- 28 - Tarvainen MP, Georgiadis SD, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Time-varying analysis of heart rate variability signals with Kalman smoother algorithm. *Physiol Meas.* 2006;27(3):225-239. Available from: <<http://bsamig.uef.fi/pdf/tvhrv.pdf>>.
- 29 - Mäkikallio TH. Analysis of heart rate dynamics by methods derived from nonlinear mathematics. Dissertation presented at the Faculty of Medicine, University of Oulu, 1998.
- 30 - Johnston BW, Barrett-Jolley R, Krige A, Welters ID. Heart rate variability: Measurement and emerging use in critical care medicine. *J Intensive Care Soc.* 2020 May;21(2):148-157.
- 31 - Huikuri HV, Makikallio TH, Perkiomaki J. Measurement of heart rate variability by methods based on nonlinear dynamics. *J. Electrocardiol.* 2003;36 Suppl:95-9.

- 32 - Laitio T, Jalonen U, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg*. 2007;105(6):1548-1560.
- 33 - Pagani M, Montano NN, Porta A, Malliani A, Abboud F, Birkett C, Sommers V. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*. 1997;95:1441-1448.
- 34 - Furlan R, Porta A, Costa F, Tank J, Baker L, Schiavi R, et al. Oscillatory patterns in sympathetic neural discharge and cardiovascular variables during orthostatic stimulus. *Circulation*. 2000;101:886-892.
- 35 - Aubert AE, Seps B, Beckers F. Heart rate variability in athletes. *Sports Med*. 2003;33(12):889-919.
- 36 - Keselbrenner L, Akselrod S. Respostas autônomas a bloqueios e provocações. In: Malik M (ed.). *Guia clínico para testes autonômicos cardíacos*. Holanda: Springer, 1998, 101-148.
- 37 - Akselrod S, Gordon D, Ubel FA. Análise do espectro de potência da flutuação da frequência cardíaca: um quantitativo. *Ciência*. 1981; 213: 220-222.
- 38 - Shaffer F, Ginsberg JP. Uma visão geral das métricas e normas da variabilidade da frequência cardíaca. *Frente Cura Pública*. 2017; 5: 1–17.
- 39 - Papaioannou VE, Dragoumanis C, Theodorou V, et al. Relação da variabilidade da frequência cardíaca com os níveis séricos de proteína C reativa, interleucina 6 e 10 em pacientes com sepse e choque séptico. *J Crit Care*. 2009; 24: 625.e1–625.e7.

- 40 - Sassi R. Advances in heart rate variability signal analysis: joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association, endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. *Europace*. 2015; 17: 1341-1353.
- 41 - Mäkikallio TH, Takamäki M, Huikuri HV. Heart rate variability analysis by methods based on nonlinear dynamics: clinical applicability. *Card Electrophysiol Rev*. 2002;6:250-255.
- 42 - Godoy MF. Teoria do Caos Aplicada à Medicina. [Tese] São José do Rio Preto (SP): Faculdade de Medicina de S. J. do Rio Preto; 2003.
- 43 - Seely AJE, Macklem PT. Sistemas complexos e a tecnologia de análise de variabilidade. *Crit Care*. 2004; 8: R367–R384.
- 44 - Ernst G. Sinais ocultos – a história e os métodos de variabilidade da frequência cardíaca. *Frente Saúde Pública*. 2017; 5: 265.
- 45 - Richman, J, Moorman, J. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am. J. Physiol*. 278 (2000) H2039–H2049.
- 46 - Fusheng, Y, Bo, H, Qingyu, T. Approximate entropy and its application in biosignal analysis. In: Akay, M. (Ed.), *Nonlinear Biomedical Signal Processing: Dynamic Analysis and Modeling*, vol. II, IEEE Press, New York. 2001; 72–91, Ch. 3.
- 47 - Peng, C-K, Havlin, S, Stanley, H, Goldberger, A. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 5 (1995) 82–87.

- 48 - Penzel, T, Kantelhardt, J, Grote, L, Peter, J-H, Bunde, A. Comparison of detrended fluctuation analysis and spectral analysis for heart rate variability in sleep and sleep apnea. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 50 (10) (2003) 1143–1151.
- 49 - Guzzetti, S, Signorini, M, Cogliati, C, Mezzetti, S., Porta, A, Cerutti, S, et al. Non-linear dynamics and chaotic indices in heart rate variability of normal subjects and heart-transplanted patients. *Cardiovasc. Res.* 31 (1996) 441–446.
- 50 - Henry, B, Lovell, N, Camacho, F. Nonlinear dynamics time series analysis. In: Akay, M. (Ed.), *Nonlinear Biomedical Signal Processing: Dynamic Analysis and Modeling*, vol. II. New York: IEEE Press, 2001; 1–39, Ch. 1.
- 51 - Zbilut J, Thomasson N, Webber C. Recurrence quantification analysis as a tool for the nonlinear exploration of nonstationary cardiac signals. *Med Eng Phys.* 24 (2002) 53–60.
- 52 - Brennan M, Palaniswami P, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2001 Nov; 48(11): 1342-1347.
- 53 - Deschodt-Arsac V, Lalanne R, Spiluttini B, Bertin C, Arsac LM. Effects of heart rate variability biofeedback training in athletes exposed to stress of university examinations. *PLoS ONE.* 2018;13:e0201388.
- 54 - Kim HG, Cheon EJ, Bai DS, Lee YH, Koo BH. Stress and heart rate variability: A meta-analysis and review of the literature. *Psychiatry Investig.* 2018;15:235-245.
- 55 - Chalmers JA, Quintana DS, Abbott MJA, Kemp AH. Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: A meta-analysis. *Front Psychiatry.* 2014;5:80.

- 56 - Goldberg AL. Non-linear dynamics for clinicians: chaos theory, fractals, and complexity at the bedside. *Lancet*. 1996 May 11;347(9011):1312-4.
- 57 - Goessl, VC; Curtiss, J.; Hofmann, SG. The effect of heart rate variability biofeedback training on stress and anxiety: A meta-analysis. *Psychol. Med.* 2017, 47, 2578–2586
- 58 - Lehrer P, Kaur K, Sharma A, Shah K, Huseby R, Bhavsar J, et al. Heart rate variability biofeedback improves emotional and physical health and performance: A systematic review and meta-analysis. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2020;45:109–129.
- 59 - Schumann A, de la Cruz F, Köhler S, Brotte L, Bär K-J. The influence of heart rate variability biofeedback on cardiac regulation and functional brain connectivity. *Front Neurosci*. 2021;15:775.
- 60 - Dekker JM, Crow RS, Folsom AR. Low heart rate variability in a 2 min rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes. The ARIC Study. *Circulation*. 2000;102:899-908.
- 61 - Varela M, Jimenez L, Farina R. Complexity analysis of the temperature curve: new information from body temperature. *Eur J Appl Physiol*. 2003 May;89(3-4):203-7.
- 62 - Pikkujämsä SM, Mäkikallio TH, Sourander LB, Räihä IJ, et al. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence – Comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. *Circulation*. 1999;100(4):393-399.

- 63 - Julian F, Thayer S, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability, and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010;141(2):122-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.543.
- 64 - Antelmi I, De Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol.* 2004;93(3):381-385.
- 65 - Ribeiro JP, Moraes RSF. Variability of heart rate as an investigation tool of the autonomic nervous system. *Rev Bras Hipertens.* 2005;12(1):20.
- 66 - Melo RC, Santos MDB, Silva E, Quitério RJ, Moreno MA, Reis MS, et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res.* 2005;38(9):1331-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-879X2005000900007>.
- 67 - Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas e Estratégicas. Atenção à Saúde da Pessoa Idosa e Envelhecimento. Brasília: Ministério da Saúde; 2010. (Série B. Textos Básicos de Saúde) (Série Pactos pela Saúde, 12).
- 68 - Goldberger AL, Amaral LAN, Hausdorff JM, Ivanov PC, Peng CK, Stanley HE. Fractal Dynamics In Physiology: Alterations With Disease and Aging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(1):2466-2472.
- 69 - Bispo DG, Wise RD, Lee C, et al. A variabilidade da frequência cardíaca prediz mortalidade por todas as causas em 30 dias em unidades de terapia intensiva. *South Afr J Anaesth Analg.* 2016;22:125-128.

- 70 - Acharya U, Joseph K, Kannathal N, Lim C, Suri J. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* 2006;44:1031-1051.
- 71 - Santos, MDB, Moraes, FR, Marães, VRFS, Sakabe, DI, Takahashi, A. C. M., Oliveira, I. Estudo da arritmia sinusal respiratória e da variabilidade da frequência cardíaca de homens jovens e de meia-idade. *Rev. Soc. Cardiol.* 2003; 13(3 Supl A): 15-24.
- 72 - Catai, A M, Chacon-Mikahil, M P, Martinelli, F S, Forti, V A, Silva, E, Golfeti, R et al. Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2002; 35(6): 741-752.
- 73 - Caruana-Montaldo, B., Gleeson, K, Zwillich, C W. The control of breathing in clinical practice. *Chest.* 2000; 117(1): 205-225.
- 74 - Gutin, B., Howe, C., Johnson, M.R., Humphries, M.C., Snieder, H., Barbeau, P. Heart rate variability in adolescents: relations to physical activity, fitness, and adiposity. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37:1856-1863.
- 75 - Radespiel-Troger M, Rauh R, Mahkle C, Gottschalk T, Muck-Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin Auton Res.* 2003;13:99-102.
- 76 - Stauss, H.M. Heart rate variability. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285:R927-R931.
- 77 - Malik M, Camm A. Components of heart rate variability: what they really mean and what we really measure. *Am J Cardiol.* 1993;72(11):821-822.
- 78 - Achten J, Juekendrup A. Heart rate monitoring - applications and limitations. *Sports Med.* 2003;33(7):517-538.

- 79 - Zhu H, Poole J, Lu Y, Harshfield GA, Tribler FA, Sneider S, et al. Sympathetic nervous system, genes and human essential hypertension. *Curr Neurovasc Res.* 2005;2(4):303-17.
- 80 - Kurths J, Voss A, Saparin P, et al. Quantitative Analysis of Heart Rate Variability. *Chaos.* 1995;5:88-94.
- 81 - Ribbert LS, Fidler V, Isser GH. Computer-assisted analysis of normal second trimester fetal heart rate patterns. *J Perinat Med.* 1991;19:53-59.
- 82 - Billman GE. Variabilidade da frequência cardíaca – uma perspectiva histórica. *Frente Physiol.* 2011; 2:86.
- 83 - Thayer, JF, Lane, RD. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. *Biol Psychol.* 2007;74:224-242. doi: 10.1016/j.biopsycho.2005.11.013.
- 84 - Lu, WC, Tzeng, NS, Kao, YC, Yeh, CB, Kuo, TB, Chang, CC, et al. Correlation between health-related quality of life in the physical domain and heart rate variability in asymptomatic adults. *Health Qual Life Outcomes.* 2016;14(1):149. doi: 10.1186/s12955-016-0555-y.
- 85 - Wolf, MM, Varigos, GA, Hunt, D, et al. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J.* August 1978;2:52-53.
- 86 - Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59:256-262.
- 87 - Rothschild, M, Rothschild, A, Pfeifer, M. Temporary decrease in cardiac parasympathetic tone after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1998;18:637-639.

88 - Schwartz, PJ, La Rovere, MT, Vanoli, E. Autonomic nervous system and sudden cardiac death: Experimental basis and clinical observation for post-myocardial infarction risk stratification. *Circulation*. 1992;85 (Supp I):177-191. (Review).

89 - Maestri R, Pinna G. POLYAN: a computer program for polyparametric analysis of cardio-respiratory variability signals. *Comput Methods Prog Biomed*. 1998;56:37-48.

90 - Perakakis P, Joffily M, Taylor M, Guerra P, Vila J. KARDIA: a Matlab software for the analysis of cardiac interbeat intervals. *Comput Methods Prog Biomed*. 2010;98:98-109.

91 - Rodriguez-Linares L, Méndez A, Lado M, Olivieri D, Vila X, Gómez-Conde I. An open source tool for heart rate variability spectral analysis. *Comput Methods Prog Biomed*. 2011;103:39-50.

92 - Kudrynski K, Strumillo P, Ruta J. Computer software tool for heart rate variability (HRV), T-wave alternans (TWA), and heart rate turbulence (HRT) analysis from ECGs. *Med Sci Monit*. 2011;17(9).

93 - Kingsley M, Lewis MJ, Marson RE. Comparison of Polar 810s and an ambulatory ECG system for RR interval measurement during progressive exercise. *Int J Sports Med*. 2005;26:39-44.

94 - Caminal P. Validity of the Polar V800 monitor for measuring heart rate variability in mountain running route conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2018;118(3):669-677.

95 - Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Prog Biomed*. 2004;76(1):73-81.

96 - Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV - a software for advanced heart rate variability analysis. In: ECIFMBE, IFMBE Proc, vol 22, 2009, pp. 1022-1025.

97 - Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen PO, et al. Kubios HRV - Heart rate variability analysis software. Computer Methods and Programs in Biomedicine. 2014; 113: 2010-2020.

98 - Pan J, Tompkins W. A real-time QRS detection algorithm. IEEE Trans Biomed Eng. 32(3), 230-236 (1985).

99 - Sacha J, Pluta W. Different methods of heart rate variability analysis reveal different correlations of heart rate variability spectrum with average heart rate. Electrocardiol. 2005; 38: 47-53.

100 - He, R., Wang, K., Li, Q., et al. A novel method for the detection of R-peaks in ECG based on K-Nearest Neighbors and Particle Swarm Optimization. EURASIP J. Adv. Signal Process. 2017; 82 (2017). Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13634-017-0519-3>.

101 - Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. Ver. Bras. de Cirurgia Cardiovascular. 2009;24(2):205-217. Artigo de Revisão.

102 - Barros VCV, Brito MR. Estudo da variabilidade da frequência cardíaca no paciente após infarto agudo do miocárdio. Rev. da Sociedade Mineira de Cardiologia. [Acesso em 02 de fevereiro de 2005]; 5(1). Disponível em: <http://www.bibliomed.com.br/lib/showdoc.cfm?LibDocId=13320&ReturnCatID=14138&action=full>.

- 103 - Yang L, Zhao Y, Qiao B, Wang Y, Zhang L, Cui T, Fu P. Heart rate variability and prognosis in hemodialysis patients: A meta-analysis. *Blood Purif.* 2021;50:298-308.
- 104 - Balanescu S, Corlan AD, Dorobantu M, Gherasim L. Prognostic value of heart rate variability after acute myocardial infarction. *Med Sci Monit.* 2004;10:Cr307-Cr315.
- 105 - Compostella L, Lakusic N, Compostella C, Truong LVS, Iliceto S, Bellotto F. Does heart rate variability correlate with long-term prognosis in myocardial infarction patients treated by early revascularization? *World J Cardiol.* 2017;9:27-38.
- 106 - Boskovic A, Belada N, Knežević B. Prognostic value of heart rate variability in post-infarction patients. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71:925-930.
- 107 - Ablonskyte-Dudoniene R, Baksyte G, Ceponiene I, Krisčiukaitis A, Dregunas K, Ereminiene E. Impedance cardiography and heart rate variability for long-term cardiovascular outcome prediction after myocardial infarction. *Medicina (Kaunas).* 2012;48:350-358.
- 108 - Karp E, Shiyovich A, Zahger D, Gilutz H, Grosbard A, Katz A. Ultra-short-term heart rate variability for early risk stratification following acute ST-elevation myocardial infarction. *Cardiology.* 2009;114:275-283.
- 109 - Katz A, Liberty IF, Porath A, Ovsyshcher I, Prystowsky EN. A simple bedside test of 1-minute heart rate variability during deep breathing as a prognostic index after myocardial infarction. *Am Heart J.* 1999;138:32-38.
- 110 - Chakrovortty S, Khan M, Kundu S, Barua S, Dutta B, Uddin M, Islam AKMM, Ullah M, Majumder A. Correlation of heart rate variability and 24-hour

mean heart rate with TIMI risk score in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc J*. 2012;4:8-12.

111 - Fleisher L. Variabilidade da frequência cardíaca como avaliação do estado cardiovascular. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 1996;10:659-671.

112 - Karmali SN, Sciusco A, May SM, et al. Variabilidade da frequência cardíaca em medicina intensiva: uma revisão sistemática. *Intensive Care Med Exp* 2017; 5: 33.

113 - Mazzeo AT, La Monaca E, Di Leo R, et al. Variabilidade da frequência cardíaca: uma ferramenta diagnóstica e prognóstica em anestesia e cuidados intensivos. *Acta Anesthesiol Scand*. 2011;55:797-811.

114 - Shaffer F. Associação da variabilidade da frequência cardíaca e resposta inflamatória em pacientes com doenças cardiovasculares: pontos fortes e limitações atuais. *Frente Physiol*. 2013;5:1–13.

115 - Annane D. Ativação simpática inadequada no início do choque séptico: uma abordagem de análise espectral. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:458-465.

116 - Buchan CA, Bravi A, Seely AJE. Análise de variabilidade e diagnóstico, manejo e tratamento da sepse. *Curr Infect Dis Rep*. 2012;14:512-521.

117 - Piepoli M, Garrard CS, Kontoyannis DA. Controle autonômico do coração e vasos periféricos no choque séptico humano. *Medicina Intensiva*. 1995;21:112-119.

118 - Godin PJ, Buchman TG. Desacoplamento de osciladores biológicos: uma hipótese complementar sobre a patogênese da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. *Crit Care Med*. 1996;24:1107-1116.

- 119 - Pincus SM. Avaliação da irregularidade serial e suas implicações para a saúde. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 954: 245-267.
- 120 - 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>.
- 121 - Frazier SK, Moser DK, Schlanger R, Widener J, Pender L, Stone KS. Autonomic tone in medical intensive care patients receiving mechanical ventilation and during a CPAP weaning trial. *Biol Res Nurs.* 2008;9(4):301-10. DOI: <http://doi.org/10.1177/1099800408314707>.
- 122 - Schmidt H, Hoyer D, Hennen R. A disfunção autonômica prediz mortalidade em 1 e 2 meses em pacientes de meia-idade com síndrome de disfunção de múltiplos órgãos. *Crit Care Med.* 2008;36:967-970.
- 123 - Chen WL, Chen JH, Huang CC, et al. Medidas de variabilidade da frequência cardíaca como preditores de mortalidade intra-hospitalar em pacientes de emergência com sepse. *Am J Emerg Med.* 2008;26:395-401.
- 124 - Papaioannou VE, Maglaveras N, Houvarda I, et al. Investigação da variabilidade da frequência cardíaca alterada, propriedades não lineares dos sinais da frequência cardíaca e disfunção orgânica longitudinalmente ao longo do tempo em pacientes de unidade de terapia intensiva. *J Crit Care.* 2006;21:95-103.
- 125 - Samsudin MI, Liu N, Prabhakar SM, et al. Um novo modelo de predição de risco baseado na variabilidade da frequência cardíaca para pacientes sépticos que se apresentam ao departamento de emergência. *Medicina.* 2018;97:e10866.

- 126 - Moorman JR, Carlo WA, Kattwinkel J, et al. Redução da mortalidade por monitoramento das características da frequência cardíaca em recém-nascidos de muito baixo peso: um estudo randomizado. *J Pediatr.* 2011;159:900-906.e1.
- 127 - Huston JM, Tracey KJ. The pulse of inflammation: heart rate variability, the cholinergic anti-inflammatory pathway, and implications fo therapy. *J Intern Med.* 2011;269:45-53.
- 128 - Borovikova LV, Ivanova S, Zhang M, et al. A estimulação do nervo vago atenua a resposta inflamatória sistêmica à endotoxina. *Natureza.* 2000; 405: 458-462.
- 129 - Tateishi Y, Oda S, Nakamura M, et al. A depressed heart rate variability is associated with high il-6 blood level and decline in the blood pressure in septic patients. *Choque.* 2007; 28: 549-553.
- 130 - Jan BU, Coyle SM, Macor MA, et al. Relação da variabilidade da frequência cardíaca basal com as respostas de citocinas in vivo após exposição à endotoxina. *Choque.* 2010; 33: 363-368.
- 131 - Kanashiro A, Sonogo F, Ferreira RG, et al. Potencial terapêutico e limitações da via anti-inflamatória colinérgica na sepse. *Pharmacol Res.* 2017; 117: 1–8.
- 132 - Pontet J, Contreras P, Curbelo A, et al. Heart Rate Variability as early marker of multiple organ dysfunction syndrome in septic patients. *J Crit Care.* 2003; 18: 156-163.
- 133 - Valiatti JLDS, Amaral JLG, Falção LFR. *Ventilação mecânica: fundamentos e prática clínica.* 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2021.

- 134 - McCabe PM, Youngue BG, Ackles PK, Porges SW. Changes in Heart Period, Heart-Period Variability, and a Spectral Analysis Estimate of Respiratory Sinus Arrhythmia in Response to Pharmacological Manipulations of the Baroreceptor in Cats. *Psychophysiology*. 1985;22:195-203.
- 135 - Pivatelli FC, Santos MA, Fernandes GB, Gatti M, Abreu LC, Valenti VE, et al. Sensitivity, specificity and predictive values of linear and nonlinear indices of heart rate variability in stable angina patients. *Int Arch Med*. 2012; 5(1):31.
- 136 - Ahmad S, Ramsay T. Continuous multi-parameter heart rate variability analysis heralds onset of sepsis in adults. *PLoS One*. 2009;4:e6642.
- 137 - Novais LD, Sakabe DI, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter*. 2004;8(3):207-13.
- 138 - Karas M, Larochelle P, LeBlanc RA, Dubé B, Nadeau R, Champlain J. Attenuation of autonomic nervous system functions in hypertensive patients at rest and during orthostatic stimulation. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2008;10(2):97-104.
- 139 - Menezes Jr AS, Moreira HG, Daher MT. 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*. 2004;83(2):165-8.
- 140 - Terathongkum S, Pickler RH. Relationships among heart rate variability, hypertension, and relaxation techniques. *J Vasc Nurs*. 2004;22(3):78-82.

141 - Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Heiss G. Correlates of the shift in heart rate variability with an active postural change in a health population sample: The Atherosclerosis Risk In Communities study. *Am Heart J*. 2002;143(5):808-13.

142 - Chiew CJ, Liu N, TAgami T, Wong TH, Koh ZX, Marcus EH. Heart rate variability based machine learning models for risk prediction of suspected sepsis patients in the emergency department. *Medicine*. 2019; 98:6. DOI: 10.1097/MD.00000000000014197.

143 - Khandoker AH, Jelinek HF, Palaniswami M. Identifying diabetic patients with cardiac autonomic neuropathy by heart rate complexity analysis. *Biomed Eng Online*. 2009; 8:3.

144 - Corrêa PR, Catai AM, Takakura IT, Machado MN, Godoy MF. Heart rate variability and pulmonary infections after myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol*. 2010; 95(4):448-56.

145 - Lopes FL, Pereira FM, Reboredo M, Castro TM, Vianna JM, Novo Júnior JM, et al. Redução da variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos de meia-idade e o efeito do treinamento de força. *Rev Bras Fisioter*. 2007; 11(2):113-9.

146 - Paschoal MA, Volanti VM, Pires CS, Fernandes FC. Variabilidade de frequência cardíaca em diferentes faixas etárias. *Rev Bras Fisioter*. 2006;10(4):413-9.

147 - Dias, C.M. Análise da variabilidade da frequência cardíaca como preditora de falhas/sucesso da extubação traqueal em pediatria [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina, 2019. DOI:

10.11606/D.5.2020.tde-11032020-083549. Disponível em:

<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/141/tde-11032020-083549/pt-br.php>

148 - Boone DK, Lima JC, do Nascimento JS, Spiguel LC, Cardoso RS, de Oliveira ABA, de Oliveira JSA, Bergamini R dos S. Fração inspirada de oxigênio e mortalidade de pacientes ventilados mecanicamente em um hospital do interior da Amazônia. *Braz J Develop*. 2022;8(12):80212-2. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/55612>

149 - Costa M, Goldberger AL, Peng CK. Multiscale entropy analysis of complex physiologic time series. *Phys Rev Lett*. 2002 Aug 5;89(6):068102. doi: 10.1103/PhysRevLett.89.068102. Epub 2002 Jul 19. PMID: 12190613.

150 - Borin Jr AMS. Avaliação de Métodos de Análises não Lineares alternativos à Entropia em Séries Fisiológicas Curtas [dissertação]. Fac. Med. Ribeirão Preto-SP; 2021.

151 - Pecyna MB. The level of intelligence and heart rate variability in men after myocardial infarction. *J Physiol Pharmacol*. 2006;57(suppl 4):283-7.

152 - Takahashi ACM, Novais LD, Silva E, Sakabe DI, Oliveira L, Milan LA, et al. Avaliação do controle autonômico da frequência cardíaca e determinação do limiar de anaerobiose em homens saudáveis e coronariopatas. *Rev Bras Fisioter*. 2005;9(2):157-64.

153 - Schmid H. Cardiovascular impact of the autonomic neuropathy of diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51(2):232-43.

154 - Cheng JH, Hua CC, Chen NH, Liu YC, Yu CC, Chang G. Autonomic activity difference during continuous positive airway pressure titration in patients

with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome with or without hypertension. *Med J.* 2011 Jul-Aug;34(4):410-7.

155 - Coviello I, Pinnacchio G, Laurito M, Stazi A, Battipaglia I, Barone L, Mollo R, Russo G, Villano A, Sestito A, et al. Prognostic role of heart rate variability in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *Cardiology.* 2013;124:63-70.

156 - Huikuri HV, Mäkikallio TH, Peng CK, Goldberger AL, Hintze U, Moller M. Fractal correlation properties of R-R interval dynamics and mortality in patients with depressed left ventricular function after an acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101(1):47-53.

157 - Pascoal MA, Petrelluzzi KFS, Gonçalves NVO. Cardiac autonomic control during low-intensity dynamic physical activity. *Rev Soc Cardiol.* 2003;13(5 Suppl A):1-11.

158 - Rajeandra AU, Paul J K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput.* 2006; 44 (12): 1031-51.

159 - Thuraisingham RA, Gottwald GA. On multiscala entropy analysis for physiological data. *Physica A: Statistical Mechanics and its Applications.* 2006;366:323-332. ISSN 0378-4371.

160 - Soares TR, Avena Kde M , Olivieri FM , Feijó LF , Mendes KM , Souza Filho SA3, Gomes AM . Retirada do leito após a descontinuação da ventilação mecânica: há repercussão na mortalidade e no tempo de permanência na unidade de terapia intensiva? *Rev Bras Ter Intensiva.* 2010; 22(1):27-32.

APÊNDICE I

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

(Conselho Nacional de Saúde, resolução 466/2012)

Título da Pesquisa: VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA COMO PREDIÇÃO DE MORTALIDADE EM PACIENTES PORTADORES DE INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA AGUDA SUBMETIDOS À VENTILAÇÃO

Convido você a participar do projeto de doutorado intitulado “Variabilidade da frequência cardíaca como predição de mortalidade em pacientes portadores de insuficiência respiratória aguda submetidos à ventilação mecânica”, que será desenvolvido por mim docente das UNIFIPA, com orientação do prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy da Faculdade de Medicina de Rio Preto – FAMERP.

Estarei verificando nos pacientes se há predição de mortalidade por meio da variabilidade da frequência cardíaca com as oscilações dos intervalos RR nos domínios do tempo, da frequência e da não linearidade em pacientes portadores de insuficiência respiratória aguda quando submetidos à ventilação mecânica. E para que eu possa ter um resultado nesse momento preciso de que você aceite por livre e espontânea vontade participar desse estudo.

O risco na execução desta pesquisa é mínimo no que se refere a confidencialidade de informações.

O benefício da pesquisa servirá de fundamental importância para os profissionais da área de saúde e demais pesquisadores que se interessem pelo assunto, pois com os resultados poderemos sugerir implementações de melhorias relativas à temática do estudo.

Fique ciente de que sua participação neste estudo é voluntária e que mesmo após ter dado seu consentimento para participar da pesquisa, você poderá retirá-lo a qualquer momento, sem qualquer prejuízo.

Este termo de Consentimento Livre e Esclarecido será elaborado em duas vias de igual teor, qual uma via será entregue a você devidamente rubricada, e outra via será arquivada e mantida pelos pesquisadores por um período de cinco anos após o término da pesquisa.

Qualquer dúvida adicional você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética e Pesquisa através do telefone (17) 35313229, que funciona de 2ª a 6ª feira das 8:00h às 12:00h e das 14:00h às 17:00h, na Rua dos Estudantes, nº 225, Catanduva – São Paulo. Os dados de localização dos pesquisadores estão abaixo descritos.

Após terem sido sanadas todas minhas dúvidas a respeito deste estudo, **CONCORDO EM PARTICIPAR** de forma voluntária, estando ciente que todos os meus dados estarão resguardados através do sigilo que os pesquisadores se comprometeram. Estou ciente que os resultados desse estudo poderão ser publicados em revistas científicas, sem, no entanto, que minha identidade seja revelada.

Catanduva, ___/___/___

Pesquisador

Participante da Pesquisa

Nome (pesquisador): Nilson Mozas Olivares

Endereço: Rua Mato Grosso, 585 – Ap. 22. Bairro Higienópolis

Telefone: (17) 992603242

Email: nilsonmozas@yahoo.com.br