

Utilização da Variabilidade da Frequência Cardíaca como Marcador de Prognóstico em Pacientes de Unidade de Terapia Intensiva

Use of Heart Rate Variability as a Prognostic Marker in Intensive Care Unit Patients

Ana Paula Prado¹, Leda Ferraz², Marli Moretti³, Moacir Fernandes de Godoy⁴

RESUMO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é um método diagnóstico não invasivo que avalia a modulação autonômica do coração, sendo especialmente relevante nas Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), onde é crucial obter dados precisos sobre a gravidade e o prognóstico dos pacientes. O objetivo deste trabalho foi avaliar pacientes internados em UTI por diferentes diagnósticos, observando as alterações autonômicas nos diferentes domínios da VFC. Relacionar as variáveis da VFC que demonstraram maior probabilidade de morte e/ou pior prognóstico em curto período. Na análise da VFC foi utilizada séries temporais de batimentos cardíacos com auxílio do frequencímetro Polar Advanced RS800CX, por 30 minutos. Seleccionadas as variáveis no domínio do tempo, frequência e não linear. Os pacientes foram divididos em grupo de óbito e de sobrevivente. Foram estudados 92 pacientes, o grupo de óbitos foi composto por 32 pacientes e o grupo de sobreviventes por 60 pacientes. Constatada diferença significativa da variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos óbito versus sobreviventes no domínio do tempo, da frequência e no domínio não linear. Conclui-se que a VFC permite a diferenciação na gravidade nos estados de saúde, podendo atuar como um marcador de prognóstico tanto na melhora do quadro clínico ou provável morte.

Palavras-chave: Unidade de Terapia Intensiva. Variabilidade da Frequência Cardíaca. Domínio Linear. Domínio não linear. Sistema Nervoso Autônomo.

ABSTRACT

Heart rate variability (HRV) is a non-invasive diagnostic method that evaluates the autonomic modulation of the heart, being especially relevant in Intensive Care Units (ICUs), where it is crucial to obtain accurate data on the severity and prognosis of patients. The objective of this work was to evaluate patients admitted to the ICU for different diagnoses, observing autonomic changes in the different domains of HRV. List the HRV variables that demonstrated a greater probability of death and/or worse prognosis in a short period. In the HRV analysis, time series of heartbeats were used with the aid of the Polar Advanced RS800CX frequency meter, for 30 minutes. Variables in the time, frequency and non-linear domains were selected. Patients were divided into death and survivor groups. 92 patients were studied, the group of deaths consisted of 32 patients and the group of survivors consisted of 60 patients. A significant difference in heart rate variability was found between the death and survivor groups in the time, frequency and non-linear domains. It is concluded that HRV allows differentiation in the severity of health states and can act as a prognostic marker both in improving the clinical condition or probable death.

Keywords: Intensive Care Unit Heart Rate Variability. Linear Domain. Non-Linear Domain. Autonomic Nervous System.

¹ Enfermeira, Mestre em Enfermagem e Docente do Curso de Medicina da Universidade Brasil, Fernandópolis, São Paulo.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8779-0484>

E-mail: appcardososouza@gmail.com

² Nutricionista. Doutora em Ciências Médicas e Docente do Curso de Medicina da Universidade Brasil.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1463-4851>

³ Enfermeira, Mestre em Enfermagem e Docente do Curso de Medicina da Universidade Brasil, Fernandópolis, São Paulo.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6180-0613>

⁴ Médico, Livre Docente em Cardiologia e Professor Adjunto da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8390-0933>

1. INTRODUÇÃO

As Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) destinam-se ao atendimento de pacientes de alto risco, executando assistência ininterrupta de equipe multidisciplinar com equipamentos específicos (CIAMPONE, 2006). A gravidade do estado clínico é a principal característica de um paciente internado em UTI, e sua mensuração é um desafio constante. A classificação da gravidade proporciona meios para avaliar a probabilidade de morte e/ou recuperação resultantes de um quadro patológico (NOGUEIRA, 2012)

A análise da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) tem se mostrado uma ferramenta importante de informação prognóstica. O Sistema Nervoso Autônomo (SNA) desempenha um papel importante na regulação de processos fisiológicos tanto em condições normais quanto em condições patológicas e, é essencial para a manutenção do balanço fisiológico interno e da interação do corpo com o meio ambiente. Este fornece nervos aferentes e eferentes ao coração, na forma de terminações simpáticas por todo o miocárdio e parassimpáticas para o nó sinusal e para o nó atrioventricular (TAKAKURA, 2013).

A VFC é normalmente analisada com auxílio de métodos nos domínios do tempo e da frequência, os quais medem a magnitude global das flutuações dos intervalos entre dois batimentos cardíacos consecutivos, intervalos RR (GODOY, 2005).

Outras técnicas lineares podem ser utilizadas, como a análise espectral de potência das variações batimento a batimento da frequência cardíaca, identificando dois ou três picos principais: Frequência muito baixa (VLF) $<0,04$ Hz, Frequência baixa (LF), $0,04-0,15$ Hz e alta frequência (HF) $0,15-0,4$ Hz (VANDERLEI, 2009).

Na análise da frequência cardíaca baseada em métodos não lineares, ou seja, pela teoria do caos, observam-se elementos manifestando comportamentos que são extremamente sensíveis às condições iniciais, dificilmente se repetem, porém, são determinísticos. Alguns estudos demonstram índices que expõem esta dinâmica como escala fractal, os quais trazem melhores expoentes que métodos tradicionais de VFC (GODOY, 2011).

Mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimentos na saúde. Alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Inversamente, baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode

indicar a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo, necessitando de investigações adicionais (VANDERLEI, 2009).

A busca por resultados que demonstrem a real necessidade de investimentos e intervenções nas UTIs, visam a melhor aplicabilidade dos recursos materiais e humanos. O conhecimento de parâmetros estabelecidos em diferentes estados clínicos é definitivo para tomada de decisões (SOUZA, 2019).

Com intuito de acrescentar elementos à literatura acerca dessa temática, o objetivo deste trabalho é a interpretação comparativa entre padrões de saúde pré-estabelecidos e os pacientes analisados possibilitando, assim, a elaboração de uma nova ferramenta capaz de agir como indicador sensível e antecipado de prejuízos da saúde, melhorando a eficácia na avaliação clínica do paciente.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa realizada foi um coorte, longitudinal e prospectivo. A amostra foi selecionada por conveniência. Foram estudados pacientes adultos, masculinos e femininos, internados por diferentes diagnósticos em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital de Ensino do interior do Estado de São Paulo, mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Como critério de exclusão foram pacientes com diagnóstico de arritmias cardíacas de ritmos não sinusal, uso de marcapasso e/ou desfibriladores, menores de idade e recusa da participação no estudo. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto com parecer consubstanciado de número do CAAE 89505218.4.0000.5415.

Para coleta dos dados clínicos foi utilizado um questionário com dados do prontuário (diagnóstico, comorbidades, idade, sexo, etnia, sinais vitais, tempo de internação, e tipo de alta). Os pacientes foram estudados para análise de intercorrências até o dia da alta hospitalar e/ou óbito.

Para obtenção dos dados cardíacos e análise da VFC nos domínios do tempo, frequência e não-linear (caos) foi utilizado um registro eletrocardiográfico por 30 minutos com auxílio do equipamento Polar Advanced RS800CX. Este equipamento é composto por um módulo transmissor acoplado a um cinto e um relógio, onde são armazenadas as séries temporais para posterior análise dos intervalos R-R. As gravações foram realizadas com acompanhamento do pesquisador responsável, estando o paciente em leito de UTI, na posição de decúbito dorsal com as mãos apoiadas ao lado do corpo. O módulo transmissor e o relógio foram posicionados no processo xifoide e no pulso respectivamente. Foram

selecionadas as variáveis no domínio do tempo, frequência e não linear. Os resultados das variáveis foram analisados juntamente com os dados de perfil clínico de cada paciente. Os pacientes foram divididos em dois grupos: grupo de sobreviventes e grupo de óbitos, buscou-se associações das variáveis da VFC que demonstraram mais probabilidade de morte e/ou pior prognóstico em curto período.

As variáveis quantitativas contínuas com distribuição gaussiana, foram analisadas com auxílio do teste exato de *Fischer* e *Test t Student* não pareado. Admitiu-se erro alfa de 5% sendo considerados significantes os valores de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas com auxílio do *StatsDirect Statistical Software* versão 3.3.3 (20/07/20).

Os dados de séries temporais de batimentos cardíacos foram filtrados e posteriormente analisados com o *software Kubios HRV Analysis*.

3. RESULTADOS

Foram estudados 92 pacientes, onde o grupo de óbitos foi composto por 32 pacientes com idade média de 66,9 anos, com predominância do sexo masculino (68,8%). O grupo de sobreviventes foi composto por 60 pacientes com idade média de 59,6 anos, com predominância do sexo feminino, representando 56,7%. A média de permanência de internação não foi significativamente diferente entre os grupos, e houve mais óbitos nos pacientes em ventilação mecânica 78,1%.

A análise entre os grupos em relação as comorbidades encontradas como diagnósticos iniciais das internações foram classificadas por semelhança no quadro clínico. Resultados demonstrados na tabela 1.

Os resultados da tabela 2 demonstram diferença significativa da variabilidade da frequência cardíaca entre os grupos de óbitos versus sobreviventes no domínio do tempo, da frequência e no domínio não-linear.

Tabela 1. Classificação das internações quanto ao diagnóstico inicial (N=92).

Classificação	Causa	N	%N
Respiratórias	IRpA, PNM, DPOC, EAP, TEP, CA Laringe	33	35,9%
Doenças Infecciosas	H1N1, Meningite, Encefalite, Hepatite B, B24, Dengue	15	16,3%
Cardíacas	HAS, IAM, ICC, PCR, FOP, Angina, Eclâmpsia	15	16,3%

Neurológicas	TCE, AVCI, AVCH	14	15,2%
Ortopedia	Politrauma, POI Fratura e Cirurgias	12	13,0%
Sepse	Sepse	10	10,9%
Gastrintestinal	Abdome Agudo, Cirurgias	9	9,8%
Insuficiência Renal	IR Aguda, Crônica Dialítica, ITU	9	9,8%
Vascular	TVP, Amputação, Vasculite	4	4,3%
Metabólica	Coma Alcoólico, Cetoacidose Diabética, Cirrose Hepática, Síndrome Ictérica	3	3,3%

Fonte: autoria própria.

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

Tabela 2. Análise comparativa da Variabilidade da Frequência Cardíaca nos diferentes domínios.

Diferença na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio do tempo				
VARIÁVEIS	ÓBITO	(N = 32)	SOBREVIVENTE (N = 60)	VALOR DE P
SNS Index	6,7±4,2 [6,2]		4,7±3,9 [3,8]	P = 0,0257
	{3,1 10,3}		{2,0 6,8}	
Stress Index	40,6±20,7 [37,7]		29,9±19,7 [23,5]	P = 0,0160
	{25,31 56,4}		{15,0 38,1}	
SDNN	8,4±10,4 [4,7]		15,4±13,1 [11,4]	P = 0,011
	{2,7 9,7}		{5,9 22,5}	
RRTRI Index	2,8±3,1 [1,8]		4,4±3,4 [3,4]	P = 0,0345
	{1,4 2,9}		{2,1 5,6}	
TINN	54,8±55,9 [36]		92,9±73,9 [71,5]	P = 0,0126
	{19 71}		{37,5 130,5}	

Diferença na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio da frequência

VLF MS2	13,2±26,4 [2,9] {0,5 7,2}	35,5±63,1 [10,2] {1,7 48,3}	P = 0,0092
LF MS2	63,4±152,7 [7,3] {1,7 24,4}	193,9±358,1 [42,7] {10,0 150,2}	P = 0,0012
HF MS2	55,1±194,1 [5,0] {1,8 21,8}	135,3±294,4 [28,0] {9,7 146,1}	P = 0,0004
TOTAL POWER ms2	132,3±357,3 [16,4] {5,7 85,7}	365,2±685,6 [103,9] {25,9 361,6}	P = 0,0006

Diferença na Variabilidade da Frequência Cardíaca – domínio não linear

SD1	6,5±9,7 [3,5] {2,0 6,4}	10,7±10,4 [6,7] {3,6 14,5}	P = 0,001
SD2	9,7±11,3 [5,5] {3,2 12,4}	18,5±15,8 [13,2] {7,1 25,1}	P = 0,0004

Valores expressos como $\text{media} \pm \text{desvio-padrão}$, [mediana] e {quartil inferior – quartil superior}. N= número de pacientes. Teste t de Student não pareado, Teste de Mann-Whitney. SNS index = Índice Sistema Nervoso Simpático, Stress index = Índice Estresse, SDNN= Desvio padrão de todos os intervalos entre dois batimentos cardíacos normais consecutivos, RRTRI index= índice triangular, TINN= Interpolação triangular dos intervalos entre batimentos normais. VLF ms²= frequência muito baixa (em ms²), LF ms²= baixa frequência (em ms²), HF ms²= alta frequência (em ms²), Total Power ms²= total power (em ms²), SD1 = Desvio-padrão da perpendicular à linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade instantânea do intervalo RR), SD2 = Desvio-padrão da linha de identidade no gráfico de Poincaré (variabilidade contínua).

4. DISCUSSÃO

O estudo fornece evidência de que a VFC analisada nos diferentes domínios, permite identificar os indivíduos com maior probabilidade de morte e/ou pior prognóstico em curto prazo. Foi constatada diminuição da função autonômica cardíaca significativamente maior no grupo óbito em relação ao grupo de sobreviventes, nota-se diminuição da atividade parassimpática, bem como a predominância do tônus simpático nos pacientes com desfecho de morte.

Estudos têm mostrado que a capacidade da modulação autonômica cardíaca está alterada em diversas doenças do sistema cardiovascular, favorecendo o desenvolvimento de arritmias fatais, assim influenciando na morbimortalidade de uma população de risco (MARÃES, 2010). Desta maneira, pacientes internados em unidade de terapia intensiva, são considerados de alto risco, tanto pelo ambiente restrito como pelas comorbidades que

precedem a internação, assim um marcador de mortalidade neste cenário torna-se muito importante para as tomadas de decisões e/ou intervenções.

As doenças respiratórias aparecem como principal comorbidade apresentada pelos pacientes como diagnóstico inicial das internações. Os resultados demonstraram que houve mais óbitos nos pacientes em uso de ventilação mecânica (78,1%). Nas UTIs, a ventilação mecânica invasiva (VMI) é um recurso terapêutico utilizado nos casos de falência respiratória de diversas origens. A permanência prolongada na VMI impõe efeitos deletérios não só ao aparelho respiratório, o desmame do ventilador também está associado a mudanças na atividade do SNA, alterações na variabilidade da frequência cardíaca são esperadas. A transição da VMI para a respiração espontânea resulta em alteração na pressão sistólica e na frequência cardíaca (FC), sugerindo predomínio da atividade simpática (GUERRA, 2019). Evidenciamos índices diminuídos nos componentes HF e SD1 enaltecendo este fato.

Um estudo realizado em pacientes que falharam no processo de desmame ventilatório, encontraram um aumento de LF, provavelmente pelo aumento no trabalho respiratório da tentativa do desmame, e diminuição de HF, sugerido pela intensa estimulação simpaticoadrenal no processo, podendo resultar na retirada da atividade parassimpática ou que o componente HF diminui com o aumento da frequência respiratória e diminuição do volume corrente (SHEN, 2003; TOBIN 2010). Diferente deste estudo, que demonstra diminuição dos dois componentes LF e HF nos pacientes que permaneceram em VMI até a data do óbito, demonstrando que a VMI reduz tanto a atividade simpática como a parassimpática, podendo indicar maior risco de morte em pacientes nessa condição.

O SNA desempenha um papel fundamental no controle da pressão arterial (MENEZES JÚNIOR, 2004). O diabetes *mellitus* está associado a disfunção autonômica cardíaca, e é um preditor de mortalidade em doenças crônicas e, quando este está associado com a hipertensão arterial o desequilíbrio autonômico pode ser uma via comum final para mortalidade aumentada (BASSI, 2018). Há evidência que pacientes diabéticos tem uma diminuição significativa de SD1, indicando que a regulação parassimpática está enfraquecida pela doença. Essas alterações nos padrões da VFC também foram encontradas no grupo de óbitos, com maior atividade do sistema simpático, assim enaltecendo o potencial de gravidade da doença e sua contribuição para o desfecho de morte.

Em relação a hipertensão arterial, nossos resultados corroboram com os achados de um estudo que evidenciou distorções significativas na variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, principalmente nos índices SDNN e LF (MENEZES JÚNIOR, 2004). Indivíduos com hipertensão e diabetes apresentaram índices diminuídos de SD1 e SD2 (índices não lineares da VFC), em comparação aos pacientes diabéticos não hipertensos (BASSI, 2018). Também evidenciamos diminuição dos índices não lineares SD1 e SD2 no grupo óbito quando comparado ao grupo sobrevivente, reiterando este achado como desequilíbrio do sistema nervoso autônomo e fator preditor de mortalidade. A VFC também estava diminuída em outros índices que não encontramos na literatura para comparação, sendo estes no domínio do tempo SNS index, Stress index, RRTRI e TINN, no domínio da frequência VLFm², LFM², HFm² e Total Power, evidenciando diminuição da atuação do sistema nervoso simpático e parassimpático.

Várias são as condições que podem enaltecer a gravidade de um paciente. Foi demonstrado em um estudo realizado utilizando a VFC como marcador de morte em pacientes com sepse em UTI, os parâmetros SDNN, VLF, LF dos não-sobreviventes eram significativamente menores que os dos sobreviventes, e o SDNN estava associado com maior risco de morte (CASTILHO, 2017). A sepse representou 10,9% das comorbidades dos pacientes estudados. Em relação ao estudo citado, os mesmos índices da VFC estavam diminuídos no grupo óbito, podendo ser considerado um preditor de gravidade e de disfunção da atividade do sistema simpático e parassimpático, o índice SDNN diminuído, como já citado, pode ser considerado um fator importante no desfecho de morte.

Estudos publicados demonstraram que a frequência cardíaca (FC) estava relacionada com o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular (TADIC, 2018). Embora não fora evidenciada diferença significativa da FC entre os grupos, houve predomínio da atividade simpática no grupo óbito, que está diretamente ligado a regulação da FC. A VFC avaliada com base em métodos dinâmicos não lineares, pode identificar interações complexas de vários mecanismos que podem caracterizar a complexidade, irregularidade e previsibilidade das propriedades do sistema, e, conseqüentemente, ajudar a avaliar o risco de morte (TADIC, 2016). Assim podemos associar a hiperatividade simpática encontrada em nosso estudo, como fator preditor de mortalidade.

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

Na análise das variáveis comparando os grupos óbito e sobrevivente, evidenciamos que há menor atuação do sistema nervoso autônomo no grupo óbito, demonstrando maior atuação do sistema nervoso simpático neste grupo em diferentes domínios da VFC, indicando maior comprometimento homeostático nesses pacientes.

Inferese-se que a avaliação da VFC tem potencial papel como marcadores de prognóstico face à ocorrência de morte.

5. CONCLUSÃO

Em síntese, foi demonstrado que a variabilidade da frequência cardíaca permite a diferenciação na gravidade dos estados de saúde, podendo atuar como um marcador de prognóstico tanto na melhora do quadro clínico como provável marcador de morte. Por se tratar de uma ferramenta não invasiva, pode atuar de maneira importante no auxílio das tomadas de decisões clínicas e no tratamento de pacientes graves.

Algumas limitações devem ser apontadas, como o caráter transversal do estudo, que impossibilitou o acompanhamento dos indivíduos por um tempo maior, não permitindo saber se o grupo sobrevivente pioraria em longo prazo. Assim, novas pesquisas devem ser incentivadas, para que mais informações possam ser divulgadas a respeito deste método em diversas populações.

REFERÊNCIAS

BASSI, Daniela et al. Efeitos da coexistência de hipertensão e diabetes tipo II na variabilidade da frequência cardíaca e aptidão cardiorrespiratória. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, p. 64-72, 2018.

BILLMAN, George E. A razão LF/HF não mede com precisão o equilíbrio simpato-vagal cardíaco. **Frontiers in physiology**, v. 4, p. 26, 2013.

1CASTILHO, F. M. **Variabilidade da frequência cardíaca como preditor de mortalidade em sepse**. 2017. 114 f. Tese (Doutorado) — Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2017. Disponível em: <http://hdl.handle.net/1843/BUBD-AXPHPN>. Acesso em: 30 ago. 2024.

CIAMPONE, Juliana Trench et al. Necessidade de cuidados de enfermagem e intervenções terapêuticas em UTI: estudo comparativo entre pacientes idosos e não idosos. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 19, p. 28-35, 2006.

GODOY, Moacir Fernandes de et al. Gráficos de recorrência e de poincaré na análise da quantidade de internações por diferentes grupos nosológicos, ocorridas ao longo de uma década, em um hospital de ensino. 2011.

GODOY, Moacir F.; TAKAKURA, Isabela T.; CORREA, Paulo R. 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**, v. 12, n. 4, p. 167-71, 2005.

GUERRA, Marcelle et al. Modulação autonômica cardíaca durante diferentes modos de desmame da ventilação mecânica. **Journal of Human Growth and Development**, v. 29, n. 2, p. 232-240, 2019.

MARÃES, V. R. F. S. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. **Revista andaluza de Medicina del Deporte**, v. 3, n. 1, p. 33-42, 2010.

MENEZES JÚNIOR, Antônio da Silva; MOREIRA, Humberto Graner; DAHER, Murilo Tavares. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos antes e após tratamento com inibidores da enzima conversora de angiotensina II. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 83, p. 165-168, 2004.

NOGUEIRA, Lilia de Souza et al. Características clínicas e gravidade de pacientes internados em UTIs públicas e privadas. **Texto & Contexto-Enfermagem**, v. 21, p. 59-67, 2012.

SHEN, Hsiu-Nien et al. Alterações da variabilidade da frequência cardíaca durante o desmame do ventilador. **Chest**, v. 123, n. 4, p. 1222-1228, 2003.

SOUZA, Daniel Ribeiro Soares de; TOSTES, Priscilla Passarelli; SILVA, Alexandre Sousa. Morte encefálica: conhecimento e opinião dos médicos da Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Brasileira de Educação Médica**, v. 43, p. 115-122, 2019.

TADIC, Marijana; CUSPIDI, Cesare; GRASSI, Guido. Frequência cardíaca como preditor de risco cardiovascular. **Revista europeia de investigação clínica**, v. 48, n. 3, p. e12892, 2018.

TAKAKURA, Isabela Thomaz et al. **Avaliação do sistema nervoso autônomo na evolução pós transplante cardíaco, com auxílio da variabilidade da frequência cardíaca e gráficos de recorrência**. 2013. Tese de Doutorado. Tese Doutorado]. São José do Rio Preto: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto.

TOBIN, Desiree D. et al. The intrapsychics of gender: a model of self-socialization. **Psychological review**, v. 117, n. 2, p. 601, 2010.

VANDERLEI, Luiz Carlos Marques et al. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Brazilian Journal of Cardiovascular Surgery**, v. 24, p. 205-217, 2009.