

# Monitorização do sistema nervoso autônomo em ambiente de cuidados intensivos como ferramenta de prognóstico. Revisão sistemática

*Autonomic nervous system monitoring in intensive care as a prognostic tool. Systematic review*

## RESUMO

**Objetivo:** Apresentar uma revisão sistemática do uso da monitorização do sistema nervoso autônomo como ferramenta de prognóstico, verificando a variabilidade da frequência cardíaca nas unidades de cuidados intensivos.

**Métodos:** Revisão de literatura publicada até julho de 2016 na PubMed/MEDLINE de estudos realizados em unidades de cuidados intensivos, sobre a monitorização do sistema nervoso autônomo, por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca, como ferramenta de prognóstico - estudo da mortalidade. Foram utilizados os seguintes termos em inglês no campo de pesquisa: (“*autonomic nervous system*” OR “*heart rate variability*”) AND (“*intensive care*” OR “*critical care*” OR “*emergency care*” OR “*ICU*”) AND (“*prognosis*” OR “*prognoses*” OR “*mortality*”).

**Resultados:** A probabilidade de morte nos doentes aumentou com a diminuição da variabilidade da frequência

cardíaca, estudada por meio da variância da frequência cardíaca, desacoplamento cardíaco, volatilidade da frequência cardíaca, *integer heart rate variability*, desvio padrão de todos os intervalos RR normais, raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes, poder total, componente de baixa frequência, componente de muito baixa frequência, razão entre o componente de baixa frequência e o componente de alta frequência), razão entre expoentes fractais de curto e longo prazo, entropia de Shannon, entropia multiescalar e entropia aproximada.

**Conclusão:** Nos doentes internados em unidades de cuidados intensivos, independentemente da patologia que motivou o internamento, a variabilidade da frequência cardíaca varia de forma inversa com a gravidade clínica e com o prognóstico.

**Descritores:** Sistema nervoso autônomo; Variabilidade da frequência cardíaca; Cuidados intensivos; Prognóstico

1. Unidade de Urgência Médica, Centro Hospitalar de Lisboa Central, EPE - Lisboa, Portugal.
2. Instituto Politécnico de Leiria - Leiria, Portugal.
3. Instituto de Telecomunicações, MSP - Leiria, Portugal.
4. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital São Francisco Xavier - Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental - Lisboa, Portugal.
5. NOVA Medical School, CEDOC, Universidade Nova de Lisboa - Lisboa, Portugal

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 15 de abril de 2016

Aceito em 18 de abril de 2017

### Autor correspondente:

Luis Bento  
Centro Hospitalar de Lisboa Central  
Rua José António Serrano  
Lisboa 1150-199  
Portugal

**Editor responsável:** Jorge Ibrain Figueira Salluh

DOI: 10.5935/0103-507X.20170072

## INTRODUÇÃO

Desde a década de 1970, com a introdução do cateter de Swan-Ganz,<sup>(1)</sup> tem-se assistido a um progresso significativo na capacidade da monitorização hemodinâmica invasiva e não invasiva nas unidades de cuidados intensivos (UCI), bem como a uma melhoria da percepção dos fenômenos fisiopatológicos responsáveis pela instabilidade hemodinâmica dos doentes críticos.

Apesar destes progressos assinaláveis, não existe unanimidade sobre quais os objetivos terapêuticos a alcançar nos doentes com instabilidade hemodinâmica internados nas UCI,<sup>(2)</sup> mantendo-nos de momento com uma atitude terapêutica individual e orientada, não por um dado de monitorização hemodinâmica,

mas pela integração das diferentes variáveis que podemos obter dos múltiplos métodos de monitorização.

Tal fato resulta de uma sobrevalorização da nossa visão do sistema cardiovascular pelos princípios da física, ao invés de um olhar sobre a capacidade e a adequação da resposta em tempo real do doente crítico às modificações fisiopatológicas induzidas pela doença e impostas por nossas atitudes terapêuticas, quer farmacológicas ou não. Mais importante que a “normalização” de um determinado parâmetro, é sua adequação temporal.

Em publicações recentes<sup>(3-5)</sup> são discriminados diversos métodos de monitorização hemodinâmica, desde os mais invasivos, como o próprio cateter de Swan-Ganz, até os menos invasivos, métodos de bioimpedância e bioreatância. Porém, apesar do sistema nervoso autônomo (SNA) ser o corresponsável pela homeostasia do sistema cardiocirculatório, por meio do balanço entre a atividade do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático, não é aqui apresentada qualquer referência à monitorização da sua atividade e/ou de seu balanço nos doentes internados nas UCI.

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) traduz as oscilações da duração dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR) (Figura 1) e está relacionada com as influências do sistema nervoso autônomo sobre o nódulo sinusal, traduzindo a capacidade do coração responder os múltiplos estímulos fisiológicos e ambientais, como, por exemplo, a respiração, o exercício físico, as alterações hemodinâmicas e metabólicas, o ortostatismo, bem como a resposta ao estresse induzido pelas doenças. Ainda, o estudo da VFC do sistema nervoso autônomo só é possível na presença de ritmo sinusal.

Este trabalho teve como objetivo apresentar uma revisão sistemática dos estudos que envolvam monitorização do sistema nervoso autônomo dos doentes adultos internados em unidades de cuidados intensivos, por meio da análise da associação dos múltiplos índices da avaliação da

variabilidade da frequência cardíaca com o desfecho do internamento. Foram englobados os estudos randomizados controlados ou de *coorte*, prospectivos e retrospectivos.

## MÉTODOS

Nesta revisão sistemática, foi utilizada a lista de verificação *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)<sup>(6)</sup> como guia para atingir os padrões aceitos nas revisões sistemáticas.

Procedeu-se à revisão da literatura, dos estudos desenvolvidos em ambiente de cuidados intensivos, sobre a monitorização do sistema nervoso autônomo, por meio da pesquisa de todos os índices descritos referentes aos métodos para o estudo da VFC (Tabelas 1 e 2) como ferramenta de prognóstico, estudo da mortalidade, com data de publicação até julho de 2016, inclusive, utilizando, na base de dados PubMed/MEDLINE, os seguintes termos em inglês no campo de pesquisa: (“*autonomic nervous system*” OR “*heart rate variability*”) AND (“*intensive care*” OR “*critical care*” OR “*emergency care*” OR “*ICU*”) AND (“*prognosis*” OR “*prognoses*” OR “*mortality*”), tendo-se obtido uma seleção de 421 artigos.

Após aplicação dos filtros para limitar a pesquisa à espécie humana e à idade superior a 19 anos, sem restrição de língua, foram excluídos 193 artigos.

Dos 228 estudos selecionados, passou-se à leitura do *abstract*, tendo sido excluídos 180 artigos: 11 referentes à monitorização de doentes em idade pediátrica, 16 realizados fora do ambiente de cuidados intensivos, 119 não se referiam à monitorização do sistema nervoso autônomo, 4 não estudaram a VFC, 28 não se centraram no prognóstico e 2 estudos de revisão.

Os 48 artigos selecionados foram agrupados e catalogados no EndNote®, tendo sido feita sua leitura integral. Após, foram excluídos 32 artigos: 21 por não se referirem a estudo de doentes internados em UCI (11 realizados no Serviço de Urgência, 5 no pré-hospitalar, 2 no Serviço de

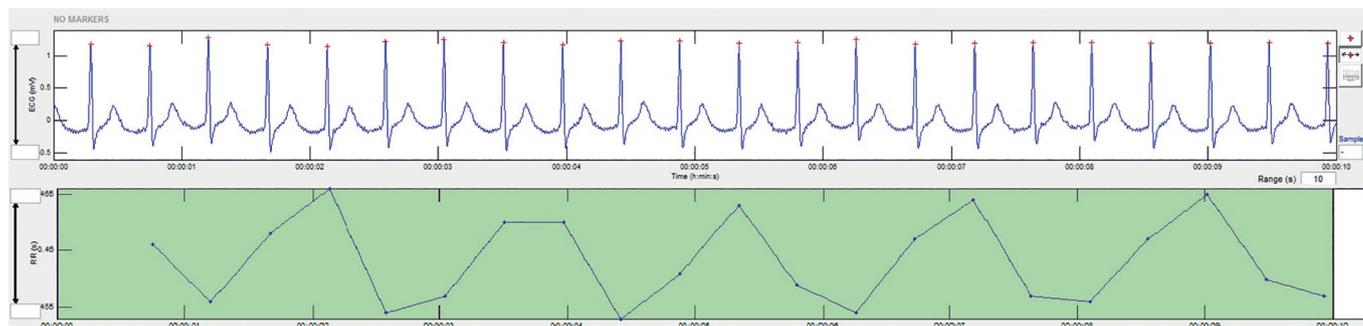


Figura 1 - Tocograma com duração de 10 segundos demonstrando a variabilidade da frequência cardíaca.

**Tabela 1 - Métodos para o estudo da variabilidade da frequência cardíaca<sup>(7-9)</sup>**

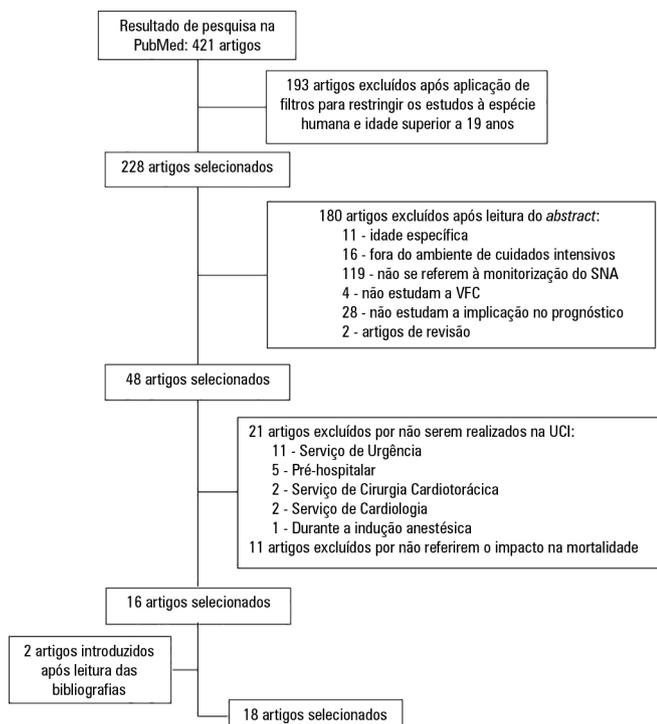
1. Métodos lineares - domínio do tempo
  - a. Índices estatísticos
    - i. SDNN - Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
    - ii. SDANN - Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
    - iii. SDNNi - Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
    - iv. rMSSD - Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
    - v. SDDSD - Desvio padrão das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes
    - vi. NN50 - Número de pares de intervalos RR normais adjacentes que diferem em mais de 50 milissegundos
    - vii. pNN50 - Porcentagem de intervalos RR normais que diferem em mais de 50 milissegundos do seu adjacente
  - b. Índices geométricos
    - i. Índice triangular
    - ii. TINN - Interpolação triangular de histograma de intervalos RR normais
    - iii. Índice diferencial
    - iv. Índice logarítmico
2. Métodos lineares - domínio da frequência
  - a. Análise de curta duração (5 minuto)
    - i. Poder total
    - ii. VLF - Muito baixa frequência
    - iii. LF - Baixa frequência
    - iv. LFn - Baixa frequência em unidades normalizadas
    - v. HF - Alta frequência
    - vi. HFn - Alta frequência em unidades normalizadas
    - vii. LF/HF - Razão baixa frequência/alta frequência
  - b. Análise de longa duração (24 horas)
    - i. Poder total
    - ii. ULF - Ultrabaixa frequência
    - iii. VLF - Muito baixa frequência
    - iv. LF - Baixa frequência
    - v. HF - Alta frequência
    - vi.  $\alpha$  - Inclinação da interpolação linear do espectro em uma escala logarítmica
3. Métodos de análise no domínio tempo-frequência
  - a. Modelos paramétricos variáveis no tempo
    - i. Modelos de autorregressão
  - b. Métodos não paramétricos
    - i. Transformada de *Fourier* por janelas (STFT)
    - ii. Transformada de *Wavelet* (WT)
    - iii. Transformada de *Hilbert-Huang*
    - iv. Transformada de *Wigner-Ville*
4. Métodos não lineares
  - a. Análise de flutuação depuradas de tendências (DTA *total*,  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  e  $\alpha_1/\alpha_2$ )
  - b. Função de correlação
  - c. Expoente de *Hurst*
  - d. Dimensão fractal
  - e. Expoente de *Lyapunov*
  - f. Entropia da amostra
  - g. Entropia multiescalar
  - h. Entropia aproximada (ApEn)
  - i. Entropia de Shannon

**Tabela 2** - Definição dos índices para o estudo da variabilidade da frequência cardíaca no domínio do tempo<sup>(7)</sup>

Índice	Unidade	Definição
SDNN	ms	<i>Standard deviation of all normal NN intervals</i> Desvio padrão de todos os intervalos RR normais
SDNNi	ms	<i>Standard deviation of NN intervals for 5 minutes</i> Média dos desvios padrão dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
SDANN	ms	<i>Standard deviation of the average NN interval</i> Desvio padrão das médias dos intervalos RR normais calculados em intervalos de 5 minutos
rMSSD	ms	<i>Root mean square of the successive NN interval difference</i> Raiz quadrada da soma das diferenças sucessivas entre intervalos RR normais adjacentes ao quadrado
pNN50	%	<i>Normal-to-normal NN intervals whose difference exceeds 50 milliseconds</i> Intervalos RR normais que diferem em mais de 50 milissegundos de seu adjacente

Cirurgia Cardiotorácica, 2 no Serviço de Cardiologia e 1 estudo durante período anestésico) e 11 por não apresentarem dados de mortalidade.

Dos 16 artigos selecionados, foi igualmente revista sua bibliografia e, sempre que existia referência a um novo estudo, este era avaliado; no final do processo de revisão, foram selecionados 18 artigos (Figura 2).

**Figura 2** - Protocolo de seleção dos artigos.<sup>(6)</sup> VFC - variabilidade da frequência cardíaca; UCI - unidade de cuidados intensivos.

A qualidade da evidência de cada estudo selecionado foi avaliada pela ferramenta *Methodological Index for Non-Randomized Studies* (MINORS).<sup>(10)</sup>

A revisão dos artigos (extração dos dados, bem como a qualidade da evidência) foi realizada por um autor, sendo posteriormente a informação verificada de forma independente por outros dois.

Na tabela 3 são apresentadas as características dos estudos selecionados.

## RESULTADOS

Os 18 estudos selecionados apresentam-se na tabela 3. São discriminados o tipo de estudo, a população estudada, o número de doentes incluídos, as variáveis da VFC estudadas na monitorização do sistema nervoso autônomo, as conclusões mais relevantes e a qualidade da evidência.

Todos os estudos avaliados são de coorte, prospectivos ou retrospectivos. A dimensão da amostra é muito heterogênea, variando entre 18<sup>(11)</sup> e 2.178 doentes;<sup>(12)</sup> sua dimensão não foi calculada previamente em nenhum deles. A patologia mais estudada foi o trauma, principalmente o de crânio, com total de nove estudos,<sup>(12-20)</sup> sendo igualmente estudados doentes com sepse grave e choque séptico,<sup>(21)</sup> com síndrome de disfunção multiorgânica,<sup>(22,23)</sup> submetidos à hipotermia terapêutica pós-parada cardíaca,<sup>(11)</sup> com acidente vascular cerebral<sup>(24)</sup> e neurocirúrgicos,<sup>(25)</sup> e três estudos incidiram na população geral admitida na UCI, sem discriminar o motivo de admissão.<sup>(26-28)</sup> As conclusões de todos os estudos foram obtidas pela comparação dos grupos em função do desfecho avaliado, concretamente a mortalidade.

Dos resultados apresentados, salienta-se o aumento da mortalidade associada a redução da VFC (entropia  $0,65 \pm 0,24$  versus  $0,84 \pm 0,26$ ;  $p < 0,05$ ), redução do barorreflexo (função de transferência  $0,43 \pm 0,29$  versus  $1,11 \pm 0,74$ ,  $p < 0,05$ ) e uma redução sustentada da razão entre o componente de baixa frequência e o componente de alta frequência (razão LF/HF  $0,22 \pm 0,29$  versus  $0,62 \pm 0,28$ ;  $p < 0,01$ );<sup>(16)</sup> redução da VFC com *odds ratio* (OR) de 1,03<sup>(14)</sup> e de 1,035 - 1,052;<sup>(17)</sup> perda da volatilidade da frequência cardíaca durante as primeiras 24 horas de internamento, traduzida por coeficiente de 0,05 no modelo de regressão logística (intervalo de confiança de 95% - IC95% 1.033 - 1.071);<sup>(18)</sup> *integer heart rate variability* (HRVi), com sensibilidade de 67% e especificidade de 91 - 100% para prever a mortalidade hospitalar<sup>(13)</sup> ou OR de 1,04;<sup>(15)</sup> redução da VFC nos doentes admitidos na UCI pós-parada cardíaca e submetidos à hipotermia

Tabela 3 - Características dos estudos selecionados

Autor	Características	Desfechos avaliados	Resultados	MINORS (escore/total)
Pfeifer et al. <sup>(11)</sup>	Estudo coorte prospetivo Doentes admitidos na UCI pós-parada cardíaca, submetidos à hipotermia terapêutica N = 18	Mortalidade aos 28 dias	Existe redução mais acentuada da VFC imediatamente após a fase de reaquecimento nos doentes que faleceram, quando comparados com os sobreviventes (SDNN 10,9 <i>versus</i> 40,2, entropia de Shannon 2,2 <i>versus</i> 3,7)	15/24
Riordan et al. <sup>(12)</sup>	Estudo de coorte retrospectivo Doentes politraumatizados admitidos na UCI N = 2.178	Risco de morte nos subgrupos baseados na localização e mecanismo do trauma e na probabilidade de sobrevida	A redução da MSE foi associada de forma significativa com o aumento da mortalidade, sendo um fator independente de probabilidade de sobrevida na análise multivariada com OR 0,87 - 0,94. Diferença da mediana da HR MSE entre os sobreviventes e não sobreviventes foi a maior (15,9 <i>versus</i> 5,9) quando o mecanismo primário do trauma foi penetrante	10/24
Kahraman et al. <sup>(13)</sup>	Estudo de coorte prospetivo Doentes admitidos na UCI com traumatismo craniano com escala de coma de Glasgow < 9 e necessidade de monitorização de PIC N = 25	Capacidade para prever hipertensão intracraniana, hipoperfusão cerebral, mortalidade intra-hospitalar ou desfecho funcional	HRVi* pode prever a mortalidade intra-hospitalar com sensibilidade de 67% e especificidade de 91 - 100%	15/24
Mowery et al. <sup>(14)</sup>	Estudo de coorte retrospectivo Doentes com trauma de crânio e monitorização de PIC N = 145	Hipertensão intracraniana e mortalidade	Existe relação entre o aumento da porcentagem da PIC e do desacoplamento cardíaco com a mortalidade. Cada aumento porcentual tem um aumento de risco de morte de 1,04 e 1,03 respetivamente	15/24
Norris et al. <sup>(15)</sup>	Estudo de coorte retrospectivo Doentes com trauma internados na UCI N = 285	Mortalidade hospitalar	Existe uma redução da VFC (aumento do HRVi*) OR 1,04 ± 0,01 e da MSE OR 0,88 ± 0,03 nos doentes falecidos	12/24
Papioannou et al. <sup>(16)</sup>	Estudo de coorte prospetivo Traumatismo de crânio N = 20	Disfunção neurológica Mortalidade na UCI	Está associada a: aumento da mortalidade, redução da variabilidade da frequência cardíaca, redução da sensibilidade do barorreflexo e redução sustentada da razão LF/HF	17/24
Norris et al. <sup>(17)</sup>	Estudo de coorte retrospectivo Doente com trauma internados na UCI N = 2088	Mortalidade	O desacoplamento cardíaco está associado ao aumento da mortalidade OR 1,035 - 1,052	13/24
Grogan et al. <sup>(18)</sup>	Estudo de coorte retrospectivo Doentes com trauma admitidos na UCI N = 923	Mortalidade na UCI	Os doentes com perda da volatilidade da frequência cardíaca durante as primeiras 24 horas de internamento apresentam probabilidade de morte mais elevada	10/24
Rapenne et al. <sup>(19)</sup>	Estudo de coorte prospetivo Traumatismo de crânio grave N = 20	Morte cerebral Recuperação neurológica (escala de coma de Glasgow)	No primeiro dia pós-trauma, um aumento do tónus parassimpático (rMSSD e TP) pode estar associado à morte cerebral eminente	17/24
Winchell et al. <sup>(20)</sup>	Estudo de coorte retrospectivo Doentes com trauma de crânio grave N = 80	Primários: mortalidade hospitalar e probabilidade de alta para o domicílio Secundários: PPC e PIC	Uma VFC baixa está associada a um aumento da mortalidade. Os doentes com predomínio da atividade simpática, com uma razão HF/LF baixo, têm melhoria da sobrevida	16/24
Brown et al. <sup>(21)</sup>	Estudo de coorte prospetivo Doentes admitidos na UCI com sepse grave ou choque séptico N = 48	Desfecho primário: suspensão das aminas vasoativas nas primeiras 24 horas de admissão na UCI Desfecho secundário: mortalidade aos 28 dias	A razão entre expoentes fractais de curto e longo prazo está associada com a mortalidade aos 28 dias. Todos os doentes que faleceram tinham razão < 0,75	18/24
Schmidt et al. <sup>(22)</sup>	Estudo de coorte prospetivo Doentes com síndrome de disfunção multiorgânica N = 90	Análise de sobrevida aos 180 e 365 dias	InVLF <sup>1</sup> com ponto de corte de 3,9 é um forte preditor da mortalidade aos 28 dias e aos 2 meses nos doentes com síndrome de disfunção multiorgânica	18/24

Continua...

... continuação

Autor	Características	Desfechos avaliados	Resultados	MINORS (escore/total)
Schmidt et al. <sup>(23)</sup>	Estudo de coorte prospectivo Doentes com síndrome de disfunção multiorgânica N = 90	Mortalidade aos 28 dias	lnVLF <sup>†</sup> com ponto de corte de 3,9 é um forte preditor de mortalidade aos 28 dias	20/24
Gujjar et al. <sup>(24)</sup>	Estudo de coorte prospectivo Acidente vascular cerebral agudo N = 25	Mortalidade na UCI	LFn é um fator preditor independente para a sobrevivência, com um coeficiente de regressão de -6,73 e um OR de 0,002	19/24
Haji-Michael et al. <sup>(25)</sup>	Estudo de coorte prospectivo Doentes neurocirúrgicos com escala de coma de Glasgow <13 N = 29	Desfecho aos 3 meses	Os doentes falecidos apresentam uma redução da VFC, do razão LF/HF e uma redução da sensibilidade do barorreflexo	18/24
Papaioannou et al. <sup>(26)</sup>	Estudo de coorte prospectivo População geral da UCI N = 53	Mortalidade na UCI	O valor da ApEn mínima correlaciona-se com a mortalidade (r = 0,41; p = 0,01)	16/24
Yien et al. <sup>(27)</sup>	Estudo de coorte prospectivo População geral admitida por causa não cardíaca N = 52	Mortalidade	Os doentes falecidos apresentavam redução do poder das bandas VLF e LF	16/24
Winchell et al. <sup>(28)</sup>	Estudo de coorte prospectivo População geral UCI N = 742	Mortalidade	O risco relativo de morte dos doentes com VFC baixa é de 7,4 e com um rácio HF/LF aumentado de 4,55	19/24

MINORS - *Methodological Index for Non-Randomized Studies*; UCI - unidade de cuidados intensivos; VFC - variabilidade da frequência cardíaca; MSE - entropia multiescalar (*multiscale entropy*); OR - *odds ratio*; HR - *hazard ratio*; HRV<sub>i</sub> - *integer heart rate variability*; PIC - pressão intracraniana; LF/HF - razão entre o componente de baixa frequência e o componente de alta frequência; PPC - pressão de perfusão cerebral. \* Cálculo do desvio padrão do sinal de eletrocardiograma coletado cada 1-4 segundos durante intervalo de 5 minutos; † logaritmo natural VLF.

terapêutica, com um desvio padrão de todos os intervalos RR normais de  $10,9 \pm 4,1$  versus  $40,2 \pm 19,5$ ;  $p = 0,01$ ) e uma entropia de Shannon de  $2,2 \pm 0,4$  versus  $3,7 \pm 0,6$  ( $p = 0,008$ ) referentes aos doentes falecidos versus sobreviventes no período de reaquecimento. Resultados concordantes foram observados no período pré-hipotermia.<sup>(11)</sup> Houve ainda aumento do tônus parassimpático, avaliado pela raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR adjacentes ( $34,07 \pm 6,54$  versus  $15,51 \pm 3,90$ ;  $p = 0,01$ ) em doentes com traumatismo de crânio grave;<sup>(19)</sup> redução do poder da banda baixa frequência (baixa frequência em unidades normalizadas nos doentes com acidente vascular cerebral grave  $18,90 \pm 1,36$  versus  $49,66 \pm 2,10$ ;  $p = 0,02$ ; na população geral  $p < 0,05$  com a análise de Scheffé);<sup>(24,27)</sup> redução do logaritmo natural da banda muito baixa frequência (lnVLF £ 3,9 com OR 2,9; na população geral  $p < 0,05$  com a análise de Scheffé);<sup>(22,23,27,28)</sup> redução da razão entre expoentes fractais de curto e longo prazo. Todos os doentes admitidos na UCI em sepse grave ou choque séptico que faleceram tinham razão inferior a 0,75 ( $p = 0,04$ ).<sup>(21)</sup> Ainda foram encontrados: redução da entropia multiescalar nos doentes com trauma ( $8,9$  versus  $16,6$ ;  $p < 0,0001$ ;  $7,5$  versus  $11,2$ ,  $p < 0,001$  nos doentes com probabilidade de sobrevida  $< 0,25$ ;  $7,7$  versus  $12,8$ ,  $p < 0,01$  naqueles com probabilidade de sobrevida entre 0,25 e 0,50;  $9,4$  versus  $15,0$ ,  $p < 0,001$  nos doentes com

probabilidade de sobrevida entre 0,50 e 0,75;  $9,9$  versus  $16,1$ ,  $p < 0,001$  entre aqueles com probabilidade de sobrevida  $> 0,75$ ).<sup>(12,15)</sup> Redução da entropia aproximada (ApEn médio  $0,53 \pm 0,25$  versus  $0,62 \pm 0,28$ ;  $p = 0,04$ ; ApEn mínimo  $0,24 \pm 0,23$  versus  $0,48 \pm 0,23$ ,  $p = 0,01$ ), com seu valor mínimo em um coeficiente de Pearson de 0,41 ( $p = 0,01$ ) também foi um achado.<sup>(26)</sup>

Assim, estes estudos mostraram que, nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos, independentemente da patologia que motivou o internamento, a VFC variou de forma inversa com a gravidade clínica e com o prognóstico.<sup>(29)</sup>

## DISCUSSÃO

O controle do sistema cardiovascular é assegurado pelo balanço da atividade do sistema nervoso autônomo simpático, que enerva todo o miocárdio, e o sistema nervoso autônomo parassimpático, que enerva o nódulo sinusal, o miocárdio auricular e o nódulo auriculoventricular.<sup>(30)</sup> A influência do sistema nervoso autônomo sobre o coração depende da informação que recebe dos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores auriculares, receptores ventriculares, modificações do sistema respiratório, do sistema vasomotor, do sistema renina-angiotensina-aldosterona e do sistema termorregulador.<sup>(31)</sup> Todas estas influências

condicionam a VFC, tendo sido publicadas em 1996 as normas para sua medição, interpretação fisiológica e aplicabilidade.<sup>(7)</sup>

A análise da VFC pode ser realizada por meio de diferentes métodos, sendo os métodos lineares os mais utilizados na prática clínica.

A análise no domínio do tempo é feita por meio de vários índices e estuda a variação da duração dos intervalos R-R resultantes da despolarização do nódulo sinusal.

A análise no domínio da frequência decompõe a VFC na banda alta frequência, com variação de 0,15 a 0,4Hz, e corresponde à modulação respiratória, traduzindo a atividade parassimpática; banda baixa frequência, com variação entre 0,04 a 0,15Hz, e corresponde à atividade simpática e parassimpática; banda muito baixa frequência, com variação entre 0,003 e 0,04Hz, e que refletem os ciclos de termorregulação; e componentes de ultra baixa frequência, com variação inferior a 0,003Hz, modulada pelo ritmo circadiano e eixos neuroendócrinos.

A relação inversa entre a muito baixa frequência e o prognóstico foi pela primeira vez descrita na década de 1960,<sup>(32)</sup> quando se observou que a redução do intervalo R-R precedia o sofrimento fetal.

Em 1996 foi publicado o primeiro estudo numa UCI em que se concluiu que uma redução VFC estava relacionada com um aumento da mortalidade.<sup>(28)</sup> Desde então, todos os trabalhos desenvolvidos nas UCI centram-se, quase exclusivamente, na avaliação da VFC, variando esta de forma inversa com a gravidade clínica e com o prognóstico.<sup>(29)</sup>

Outras condições clínicas em que a VFC tem valor preditivo na sobrevida dos doentes são, por exemplo, diabetes,<sup>(33)</sup> neoplasias,<sup>(34)</sup> insuficiência cardíaca,<sup>(35)</sup> enfarte agudo do miocárdio,<sup>(36)</sup> acidente vascular cerebral,<sup>(37)</sup> epilepsia,<sup>(38)</sup> doença de Parkinson<sup>(39)</sup> e insuficiência renal<sup>(40)</sup> entre outras.

Nos doentes internados em ambiente de cuidados intensivos, para além da utilização como ferramenta de prognóstico, a VFC foi igualmente descrita como ferramenta de triagem para doentes politraumatizados,<sup>(41)</sup> ferramenta de monitorização individual de disfunção de órgão,<sup>(42)</sup> ferramenta não invasiva para a monitorização da dor,<sup>(43)</sup> fator preditor independente para o prolongamento do tempo de internamento nos doentes submetidos à cirurgia cardíaca,<sup>(44)</sup> tendo sido utilizada como ferramenta para a decisão de extubação bem-sucedida.<sup>(45,46)</sup>

Dos estudos avaliados, identificamos algumas limitações. Por um lado, não existe uniformidade das variáveis estudadas para a avaliação da VFC, apesar de serem concordantes nas conclusões apresentadas; e, a qualidade da evidência é baixa, devido fundamentalmente a serem estudos de coorte.

## CONCLUSÃO

A variabilidade da frequência cardíaca ocorre de forma inversa à gravidade clínica e ao prognóstico. A dificuldade da introdução da monitorização do sistema nervoso autónomo na prática diária das unidades de cuidados intensivos deve-se à limitação de seu uso como ferramenta de prognóstico e, sobretudo, à dificuldade de se proceder à sua monitorização contínua e dinâmica, e à dificuldade da interpretação e aplicabilidade de seus resultados.

O sucesso de sua implementação depende de passar de uma ferramenta de prognóstico para um instrumento de monitorização em tempo real, de maneira a ter utilidade na orientação terapêutica, como, por exemplo, guia da terapêutica com fluidos por meio da análise do componente alta frequência e da terapêutica com aminas vasoativas, com a análise da razão entre o componente de baixa frequência e o componente de alta frequência.

## ABSTRACT

**Objective:** To present a systematic review of the use of autonomic nervous system monitoring as a prognostic tool in intensive care units by assessing heart rate variability.

**Methods:** Literature review of studies published until July 2016 listed in PubMed/Medline and conducted in intensive care units, on autonomic nervous system monitoring, via analysis of heart rate variability as a prognostic tool (mortality study). The following English terms were entered in the search field: ("autonomic nervous system" OR "heart rate variability") AND ("intensive care" OR "critical care" OR "emergency care" OR "ICU") AND ("prognosis" OR "prognoses" OR "mortality").

**Results:** There was an increased likelihood of death in patients who had a decrease in heart rate variability as analyzed via heart rate variance, cardiac uncoupling, heart rate volatility, integer heart rate variability, standard deviation of NN intervals, root mean square of successive differences, total power, low frequency, very low frequency, low frequency/high frequency ratio, ratio of short-term to long-term fractal exponents, Shannon entropy, multiscale entropy and approximate entropy.

**Conclusion:** In patients admitted to intensive care units, regardless of the pathology, heart rate variability varies inversely with clinical severity and prognosis.

**Keywords:** Autonomic nervous system; Heart rate variability; Intensive care; Prognosis

## REFERÊNCIAS

1. Swan HJ, Ganz W. Hemodynamic monitoring: a personal and historical perspective. *Can Med Assoc J.* 1979;121(7):868-71.
2. Joosten A, Alexander B, Cannesson M. Defining goals of resuscitation in the critically ill patient. *Crit Care Clin.* 2015;31(1):113-32.
3. Vincent JL, Rhodes A, Perel A, Martin GS, Della Rocca G, Vallet B, et al. Clinical review: Update on hemodynamic monitoring—a consensus of 16. *Crit Care.* 2011;15(4):229.
4. Ramsingh D, Alexander B, Cannesson M. Clinical review: Does it matter which hemodynamic monitoring system is used? *Crit Care.* 2013;17(2):208.
5. Kanaan M, Gajera M, Goonewardena SN. Hemodynamic assessment in the contemporary intensive care unit: a review of circulatory monitoring devices. *Crit Care Clin.* 2014;30(3):413-45.
6. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *BMJ.* 2009;339:b2700.
7. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur Heart J.* 1996;17(3):354-81.
8. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. *Med Biol Eng Comput.* 2006;44(12):1031-51.
9. Bailon R, Laguna P, Mainardi L, Sornmo L. Analysis of heart rate variability using time-varying frequency bands based on respiratory frequency. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007;2007:6675-8.
10. Slim K, Nini E, Forestier D, Kwiatkowski F, Panis Y, Chipponi J. Methodological index for non-randomized studies (minors): development and validation of a new instrument. *ANZ J Surg.* 2003;73(9):712-6.
11. Pfeifer R, Hopfe J, Ehrhardt C, Goernig M, Figulla HR, Voss A. Autonomic regulation during mild therapeutic hypothermia in cardiopulmonary resuscitated patients. *Clin Res Cardiol.* 2011;100(9):797-805.
12. Riordan WP Jr., Norris PR, Jenkins JM, Morris JA Jr. Early loss of heart rate complexity predicts mortality regardless of mechanism, anatomic location, or severity of injury in 2178 trauma patients. *J Surg Res.* 2009;156(2):283-9.
13. Kahraman S, Dutton RP, Hu P, Stansbury L, Xiao Y, Stein DM, et al. Heart rate and pulse pressure variability are associated with intractable intracranial hypertension after severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2010;22(4):296-302.
14. Mowery NT, Norris PR, Riordan W, Jenkins JM, Williams AE, Morris JA Jr. Cardiac uncoupling and heart rate variability are associated with intracranial hypertension and mortality: a study of 145 trauma patients with continuous monitoring. *J Trauma.* 2008;65(3):621-7.
15. Norris PR, Stein PK, Morris JA Jr. Reduced heart rate multiscale entropy predicts death in critical illness: a study of physiologic complexity in 285 trauma patients. *J Crit Care.* 2008;23(3):399-405.
16. Papaioannou V, Giannakou M, Maglaveras N, Sofianos E, Giala M. Investigation of heart rate and blood pressure variability, baroreflex sensitivity, and approximate entropy in acute brain injury patients. *J Crit Care.* 2008;23(3):380-6.
17. Norris PR, Ozdas A, Cao H, Williams AE, Harrell FE, Jenkins JM, et al. Cardiac uncoupling and heart rate variability stratify ICU patients by mortality: a study of 2088 trauma patients. *Ann Surg.* 2006;243(6):804-12; discussion 812-4.
18. Grogan EL, Morris JA Jr., Norris PR, France DJ, Ozdas A, Stiles RA, et al. Reduced heart rate volatility: an early predictor of death in trauma patients. *Ann Surg.* 2004;240(3):547-54; discussion 554-6.
19. Rapenne T, Moreau D, Lenfant F, Vernet M, Boggio V, Cottin Y, et al. Could heart rate variability predict outcome in patients with severe head injury? A pilot study. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2001;13(3):260-8.
20. Winchell RJ, Hoyt DB. Analysis of heart-rate variability: a noninvasive predictor of death and poor outcome in patients with severe head injury. *J Trauma.* 1997;43(6):927-33.
21. Brown SM, Tate O, Jones JP, Knox DB, Kuttler KG, Lanspa M, et al. Initial fractal exponent of heart rate variability is associated with success of early resuscitation in patients with severe sepsis or septic shock: a prospective cohort study. *J Crit Care.* 2013;28(6):959-63.
22. Schmidt H, Hoyer D, Hennen R, Heinroth K, Rauchhaus M, Prondzinsky R, et al. Autonomic dysfunction predicts both 1- and 2-month mortality in middle-aged patients with multiple organ dysfunction syndrome. *Crit Care Med.* 2008;36(3):967-70.
23. Schmidt H, Müller-Werdan U, Hoffmann T, Francis DP, Piepoli MF, Rauchhaus M, et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. *Crit Care Med.* 2005;33(9):1994-2002.
24. Gujjar AR, Sathyaprabha TN, Nagaraja D, Thennarasu K, Pradhan N. Heart rate variability and outcome in acute severe stroke: role of power spectral analysis. *Neurocrit Care.* 2004;1(3):347-53.
25. Haji-Michael PG, Vincent JL, Degaute JP, van de Borne P. Power spectral analysis of cardiovascular variability in critically ill neurosurgical patients. *Crit Care Med.* 2000;28(7):2578-83.
26. Papaioannou VE, Maglaveras N, Houvarda I, Antoniadou E, Vretzakis G. Investigation of altered heart rate variability, nonlinear properties of heart rate signals, and organ dysfunction longitudinally over time in intensive care unit patients. *J Crit Care.* 2006;21(1):95-103; discussion 103-4.
27. Yien HW, Hseu SS, Lee LC, Kuo TB, Lee TY, Chan SH. Spectral analysis of systemic arterial pressure and heart rate signals as a prognostic tool for the prediction of patient outcome in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 1997;25(2):258-66.
28. Winchell RJ, Hoyt DB. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. *J Surg Res.* 1996;63(1):11-6.
29. Gang Y, Malik M. Heart rate variability in critical care medicine. *Curr Opin Crit Care.* 2002;8(5):371-5.
30. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, Seyfarth T. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol.* 2001;96(6):528-38.
31. Berntson GG, Bigger JT Jr., Eckberg DL, Grossman P, Kaufmann PG, Malik M, et al. Heart rate variability: origins, methods, and interpretive caveats. *Psychophysiology.* 1997;34(6):623-48.
32. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate. VIII. Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol.* 1963;87:814-26.
33. França da Silva AK, Penachini da Costa de Rezende Barbosa M, Marques Vanderlei F, Destro Christofaro DG, Marques Vanderlei LC. Application of heart rate variability in diagnosis and prognosis of individuals with diabetes mellitus: systematic review. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2016;21(3):223-35.
34. Zhou X, Ma Z, Zhang L, Zhou S, Wang J, Wang B, et al. Heart rate variability in the prediction of survival in patients with cancer: A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res.* 2016;89:20-5.
35. Wu L, Jiang Z, Li C, Shu M. Prediction of heart rate variability on cardiac sudden death in heart failure patients: a systematic review. *Int J Cardiol.* 2014;174(3):857-60.
36. Huikuri HV, Stein PK. Heart rate variability in risk stratification of cardiac patients. *Prog Cardiovasc Dis.* 2013;56(2):153-9.
37. Yperzeele L, van Hooff RJ, Nagels G, De Smedt A, De Keyser J, Brouns R. Heart rate variability and baroreceptor sensitivity in acute stroke: a systematic review. *Int J Stroke.* 2015;10(6):796-800.
38. Lotufo PA, Valiengo L, Benseñor IM, Brunoni AR. A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia.* 2012;53(2):272-82.
39. Maetzler W, Liepelt I, Berg D. Progression of Parkinson's disease in the clinical phase: potential markers. *Lancet Neurol.* 2009;8(12):1158-71.
40. Zhang J, Wang N. Prognostic significance and therapeutic option of heart rate variability in chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2014;46(1):19-25.

41. Ryan ML, Thorson CM, Otero CA, Vu T, Proctor KG. Clinical applications of heart rate variability in the triage and assessment of traumatically injured patients. *Anesthesiol Res Pract*. 2011;2011:416590.
42. Green GC, Bradley B, Bravi A, Seely AJ. Continuous multiorgan variability analysis to track severity of organ failure in critically ill patients. *J Crit Care*. 2013;28(5):879.e1-11.
43. Boselli E, Daniela-Ionescu M, Bégou G, Bouvet L, Dabouz R, Magnin C, et al. Prospective observational study of the non-invasive assessment of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index (ANI). *Br J Anaesth*. 2013;111(3):453-9.
44. Stein PK, Schmiege RE Jr., El-Fouly A, Domitrovich PP, Buchman TG. Association between heart rate variability recorded on postoperative day 1 and length of stay in abdominal aortic surgery patients. *Crit Care Med*. 2001;29(9):1738-43.
45. Arcentales A, Caminal P, Diaz I, Benito S, Giraldo BF. Classification of patients undergoing weaning from mechanical ventilation using the coherence between heart rate variability and respiratory flow signal. *Physiol Meas*. 2015;36(7):1439-52.
46. Huang CT, Tsai YJ, Lin JW, Ruan SY, Wu HD, Yu CJ. Application of heart-rate variability in patients undergoing weaning from mechanical ventilation. *Crit Care*. 2014;18(1):R21.