



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Norma Beatriz Diaz Rangel

**Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Sobreviventes de Trauma Crânio
Encefálico Grave**

Florianópolis
2023

Norma Beatriz Diaz Rangel

**Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Sobreviventes de Trauma Crânio
Encefálico Grave**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do título de doutor em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Roger Walz, Dr.

Coorientador: Hiago Murilo de Melo, Dr.

Florianópolis

2023

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do Programa de Geração Automática da Biblioteca Universitária da UFSC.

Rangel, Norma Beatriz Diaz
Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes
Sobreviventes de Trauma Crânio Encefálico Grave / Norma
Beatriz Diaz Rangel ; orientador, Roger Walz,
coorientador, Hiago Murilo de Melo, 2023.
86 p.

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós
Graduação em Ciências Médicas-Novo, Florianópolis, 2023.

Inclui referências.

1. Ciências Médicas-Novo. 2. Prognóstico. 3. Trauma
Crânio Encefálico. 4. Tônus Cardíaco Autônomo. 5.
Variabilidade da Frequência Cardíaca. I. Walz, Roger . II.
Melo, Hiago Murilo de . III. Universidade Federal de Santa
Catarina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas
Novo. IV. Título.

Norma Beatriz Diaz Rangel

**Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes Sobreviventes de Trauma Crânio
Encefálico Grave**

O presente trabalho em nível de doutorado foi avaliado e aprovado por banca examinadora
composta pelos seguintes membros:

Prof. Jeferson Marques, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Rodrigo Leal, Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Emílio Luiz Streck, Dr.
Universidade do Extremo Sul de Santa Catarina

Certificamos que esta é a **versão original e final** do trabalho de conclusão que foi julgado
adequado para obtenção do título de Doutor em Ciências Médicas pelo Programa de Pós-
Graduação em Ciências Médicas.

Prof.(a) Katia Lin, Dr.(a)
Coordenador(a) do Programa

Prof. Roger Walz, Dr.
Orientador

Florianópolis, 2023

Este trabalho é dedicado aos pacientes com Trauma
Craniano Grave.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, quero agradecer aos pacientes e familiares dos pacientes com Trauma Craniano Grave que gentilmente concordaram em participar do estudo.

Agradeço com carinho a minha família, em especial ao meu marido Alexandre Salves.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Roger Walz, que em todos os meus momentos de incertezas, sempre conseguiu transmitir objetividade e qual direção seguir no alcance dos objetivos do estudo.

“In memoriam” agradeço ao Dr. Norberto Cabral, meu eterno incentivador, o qual sempre me estimulou na busca por um trabalho clínico baseado em evidências científicas.

Agradeço ao meu coorientador Dr. Hiago Murilo de Melo pelo apoio providencial para o término do estudo.

Agradeço às amigas Mariana Lunardi, Cristina Sant’Anna e Tatiana de Assis Girardi pelo companheirismo durante o doutorado.

RESUMO

O Traumatismo Crânio Encefálico (TCE) é um problema de saúde pública não só pelo número de mortes e gastos com internações, mas principalmente pelos efeitos posteriores, como o grande número de pessoas com deficiências físicas, cognitivas e comportamentais. O sistema nervoso autônomo do cérebro regula o ritmo cardíaco por meio de sinapses no nó sinusal para produzir respostas adaptativas e Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC). A VFC pode ser determinada por uma metodologia não invasiva amplamente utilizada para avaliar a modulação simpática e parassimpática da atividade cardíaca por meio de índices calculados por intervalos de tempo e frequência entre batimentos cardíacos sucessivos. Estudos anteriores mostraram menor VFC em indivíduos com TCE do que controles saudáveis, além disso, a redução na VFC foi associada a uma pior recuperação dos pacientes sobreviventes. A VFC é um método bem descrito para avaliação do tônus autonômico cardíaco com diversas potencialidades para aplicações clínicas. Recomenda-se pelo menos 5 minutos de registro para obter valores confiáveis da modulação autonômica cardíaca. O aprimoramento no uso de métodos de registro mais rápidos pode facilitar a aplicabilidade da VFC na rotina clínica e de pesquisa. Embora vários estudos sejam sugestivos da confiabilidade do registro ultracurto para determinar a VFC em várias populações, não há estudos que investiguem o registro ultracurto da VFC em pacientes com TCE. Portanto, nossos objetivos foram comparar os índices de VFC de pacientes com TCE grave avaliados um ano após a internação e controles saudáveis; investigar os preditores independentes da VFC entre as variáveis demográficas, clínicas e radiológicas coletadas prospectivamente durante a internação; analisar a associação entre os índices de VFC e o resultado funcional determinado pela “Glasgow Outcome Scale” (GOS). Finalmente, comparamos os índices de VFC de domínio de tempo e frequência em diferentes épocas de tempo (5 minutos, 1 minuto e 30 segundos) para investigar a acurácia da gravação ultracurta na avaliação do tônus autonômico cardíaco no TCE. Foram incluídos 48 pacientes com TCE tratados e acompanhados em dois hospitais de referência para o TCE na rede pública de saúde do estado de Santa Catarina, sul do Brasil. Eles foram internados e acompanhados entre abril de 2014 a janeiro de 2016. Demonstramos que o tônus parassimpático autonômico cardíaco é significativamente reduzido um ano após um TCE grave e está associado à idade avançada, infecção respiratória e hospitalização prolongada, e estas variáveis são capazes de prever 20 a 28% da VFC dos pacientes. Não houve associação entre a HFV e a recuperação funcional dos pacientes. Além disso, períodos ultracurtos de 1 minuto de duração mostraram alta precisão para prever períodos de aquisição de 5 minutos para determinar a VFC de repouso de pacientes TCE grave um ano após o trauma. Identificar outros determinantes da VFC e seu significado clínico da disfunção autonômica cardíaca e sua relação com a recuperação funcional a longo prazo é um desafio para pesquisas futuras. Este trabalho foi financiado por: Chamada Pública de Pesquisa para o SUS (PPSUS) Edital FAPESC Nº 16/2020 PROGRAMA PESQUISA PARA O SUS (Termo de Outorga 2021TR000564).

Palavras-chave: Prognóstico; Trauma Crânio Encefálico; Tônus Cardíaco Autônomo; Variabilidade da Frequência Cardíaca.

ABSTRACT

Traumatic Brain Injury (TBI) is a public health problem not only due to the number of deaths and hospitalizations expenses, but mainly due to the later effects, such as the large number of people with physical, cognitive and behavioral disabilities. The brain autonomic nervous system regulates heart rhythm through synapses in the sinoatrial node to produce adaptive responses and Heart Rate Variability (HRV). HRV can be determined by a non-invasive methodology widely used to assess the sympathetic and parasympathetic modulation of cardiac activity through indices calculated by time and frequency intervals between successive heartbeats. Previous studies showed lower HRV in TBI subjects than healthy controls, additionally the reduction in the HRV was associated with worse recovery in surviving patients. HRV is a well described method for assessing cardiac autonomic tone with several potential for clinical applicability. At least 5 minutes of recording is recommended to obtain reliable cardiac autonomic modulation values. The improvement in the use of faster registration methods can facilitate the applicability of HRV in clinical and research routine. Although several studies are suggestive of the reliability of the ultrashort recording of HRV in determining HRV in various populations, there are no studies that investigate the ultrashort recording of HRV in patients with TBI. Therefore, our aims were to compare the HRV indices of severe TBI patients evaluated one year after hospitalization and healthy controls; to investigate the independent predictors of the HRV among the demographic, clinical and radiological variables prospectively collected during the hospitalization; to analyze the association between HRV indices and the functional outcome determined by the "Glasgow Outcome Scale (GOS). Finally, we compared time and frequency domain HRV indices at different time epochs (5 minutes, 1 minute, and 30 seconds) to investigate the accuracy of ultrashort recording in assessing cardiac autonomic tone in TBI. We included fourth-seven TBI patients treated and followed in two reference hospitals for brain trauma in the public health system of Santa Catarina state, southern Brazil. They were admitted and followed between April 2014 and January 2016. We demonstrated that cardiac autonomic parasympathetic tone is significantly reduced one year after a severe TBI and is associated with advanced age, respiratory infection and prolonged hospitalization, and these variables are able to predict 20 to 28% of patients' HRV. There is no association between HFV and the functional recovery of patients. In addition, ultrashort periods of 1-minute duration showed high accuracy for predicting 5-minute acquisition periods to determine the resting HRV of severe TBI patients one year after the trauma. Identifying other HRV determinants and their clinical significance in cardiac autonomic dysfunction and their relationship with long-term functional recovery is a challenge for future research. This work was supported by: Chamada Pública de Pesquisa para o SUS (PPSUS) Edital FAPESC N° 16/2020 PROGRAMA PESQUISA PARA O SUS (Termo de Outorga 2021TR000564);

Keywords: Cardiac Autonomic Tone; Heart Rate Variability; Prognosis; Traumatic Brain Injury.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1: Vias de Comunicação Coração-Cérebro | 21 |
| Figura 2: Eletrocardiograma..... | 22 |
| Figura 3: Gráfico de dispersão hipotético das frequências cardíacas de registros ultracurtos e curtos. | 34 |
| Figura 4: Classificação de Marshall | 42 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|--|----|
| Quadro 1: Medidas mais comuns usadas na análise da VFC | 29 |
| Quadro 2: Valores normativos para registro de curta duração em uma população de adultos saudáveis..... | 32 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes com TCE | 45 |
| Tabela 2: Pacientes com TCE apresentam índices de VFC mais baixos em comparação ao grupo controle saudável pareado por idade. | 46 |
| Tabela 3: Correlações de Pearson entre os índices de VFC e variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e de neuroimagem. | 47 |
| Tabela 4: Variáveis preditivas de SDNN e rMSSD | 49 |
| Tabela 5: Características clínicas e demográficas dos pacientes com TCE. | 50 |
| Tabela 6: Análise de correlação de Pearson dos índices da VFC entre os tempos..... | 51 |
| Tabela 7: Comparação das médias dos índices de VFC entre os tempos..... | 53 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------|---|
| DATASUS | Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde |
| ECG | Eletrocardiograma |
| FC | Frequência Cardíaca |
| FR | Frequência Respiratória |
| GOS | <i>Glasgow Outcome Scale</i> |
| HGCR | Hospital Governador Celso Ramos |
| HRHMG | Hospital Regional Homero de Miranda Gomes |
| HU/UFSC | Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago |
| MOCA | <i>Montreal Cognitive Assessment</i> |
| NN | Normal a normal |
| PA | Pressão Arterial |
| PIC | Pressão Intracraniana |
| RM | Ressonância magnética |
| SC | Santa Catarina |
| SD | <i>Standard Deviation</i> |
| SNA | Sistema Nervoso Autônomo |
| SNP | Sistema Nervoso Parassimpático |
| SNS | Sistema Nervoso Simpático |
| SUS | Sistema Único de Saúde |
| TC | Tomografia Computorizada |
| TCE | Trauma Crânio Encefálico |
| TCLE | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| UFSC | Universidade Federal de Santa Catarina |
| VFC | Variabilidade da Frequência Cardíaca |
| YLLS | <i>Years of life</i> (anos de vida perdidos) |

SUMÁRIO

| | | |
|----------|--|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 1.1 | TRAUMA CRÂNIO ENCEFÁLICO..... | 13 |
| 1.1.1 | Trauma Crânio Encefálico..... | 13 |
| 1.1.2 | Epidemiologia do Trauma Crânio Encefálico..... | 14 |
| 1.1.3 | A relação entre o cérebro- coração (Sistema Nervoso Autônomo) | 16 |
| 1.2 | VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E O TRAUMA CRÂNIO ENCEFÁLICO GRAVE..... | 20 |
| 1.2.1 | Métodos de avaliação da Variabilidade da frequência cardíaca..... | 21 |
| 1.2.2 | Gravações de períodos longo, curto e ultracurto | 28 |
| 2 | OBJETIVOS | 37 |
| 2.1 | OBJETIVO GERAL..... | 37 |
| 2.1.1 | Objetivos Específicos | 37 |
| 3 | JUSTIFICATIVA | 38 |
| 4 | METODOLOGIA..... | 39 |
| 4.1 | DELINEAMENTO DO ESTUDO | 39 |
| 4.2 | LOCAL DO ESTUDO | 39 |
| 4.3 | ASPECTOS ÉTICOS | 39 |
| 4.4 | POPULAÇÃO | 39 |
| 4.4.2 | Critérios de exclusão..... | 40 |
| 4.5 | PROCEDIMENTOS CLÍNICOS | 41 |
| 4.6 | INSTRUMENTOS DO ESTUDO | 42 |
| 4.7 | ANÁLISE ESTATÍSTICA..... | 43 |
| 5 | RESULTADOS | 44 |
| 6 | DISCUSSÃO | 55 |
| 7 | CONCLUSÃO..... | 60 |
| | REFERÊNCIAS..... | 61 |
| | APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO – SEGUIMENTO AMBULATORIAL APÓS ALTA HOSPITALAR..... | 69 |
| | APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO UTILIZADO PARA COLETA DOS DADOS DOS PACIENTES | 71 |

| | |
|--|-----------|
| APÊNDICE C – PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O PERÍODO DE DOUTORAMENTO..... | 77 |
| ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP..... | 78 |

1 INTRODUÇÃO

1.1 TRAUMA CRÂNIO ENCEFÁLICO

1.1.1 Trauma Crânio Encefálico

O Trauma Crânio Encefálico (TCE), é qualquer lesão decorrente de um trauma externo, que provoque alterações anatômicas no crânio, como fratura ou laceração do couro cabeludo, bem como o comprometimento funcional das meninges, encéfalo ou seus vasos, resultando em alterações cerebrais, momentâneas ou permanentes de natureza cognitiva ou funcional (BRASIL, 2015). Após a lesão primária relacionada ao trauma propriamente dito (contusões, lacerações, hemorragias), as lesões podem ser agravadas em nível pré-hospitalar ou após internação hospitalar por desequilíbrio hemodinâmico, hipertensão intracraniana, anemia, infecções, febre, hipóxia, convulsões, distúrbios metabólicos e eletrolíticos (HOHL *et al.*, 2012; SHARP; SCOTT; LEECH, 2014).

A Escala de Coma de *Glasgow* é a avaliação clínica mais utilizada para classificar o nível de consciência de um paciente com TCE. A Escala de Coma de *Glasgow* avalia três domínios independentes: a resposta verbal, a resposta motora e a abertura ocular. A pontuação na Escala de Coma de *Glasgow* dentro das primeiras 48 horas do trauma é usada para classificar a gravidade do TCE, sendo considerado TCE leve (13 a 15 pontos), moderado (9 a 12 pontos) e grave (3 a 8 pontos) (BALESTRERI *et al.*, 2004; REITH *et al.*, 2017).

Após o TCE os achados da Tomografia Computorizada (TC) podem apresentar lesões que são divididas em focais e difusas. As lesões focais incluem contusões cerebrais, hematomas intracranianos (epidurais, subdurais e intraparenquimatosos) e alterações cerebrais secundárias ao seu efeito expansivo como aumento da Pressão Intracraniana (PIC) e distorção do parênquima encefálico (GRAHAM *et al.*, 1995). As lesões difusas incluem as alterações axonais e/ou vasculares difusas, as lesões cerebrais por hipóxia e “*swelling*” cerebral (GRAHAM *et al.*, 1995). Vale salientar que, apesar de existir essa divisão nos achados tomográficos pode ocorrer a coexistência de ambos tipos de lesão.

Na prática clínica diária, utiliza-se a Escala de Marshall, para classificar as lesões cerebrais, que são diferenciadas em quatro tipos de lesões difusas e duas focais. As lesões difusas podem ser do tipo I (TC normal), II (Pequenas lesões), III (*Swelling* bilateral) e tipo IV

difusa (*Swelling* unilateral). As lesões focais podem ser classificadas em dois tipos sendo V Massa evacuável e VI Massa não evacuável (MARSHALL *et al.*, 1992).

1.1.2 Epidemiologia do Trauma Crânio Encefálico

As principais causas do TCE no mundo são os acidentes de trânsito envolvendo pedestres, ciclistas e motoristas de carros ou motos, a ocorrência de quedas e os atos de violência como ferimentos por armas de fogo ou armas brancas. Majdam e colaboradores (2016) em estudo com o objetivo de analisar o ônus da morte e os anos de vida perdidos devido o TCE na Europa, mostraram que um total de 374.636 anos de vida foram perdidos devido as mortes causadas por TCE, sendo a maioria (76%) ocorrendo na população masculina, cada morte devido ao TCE foi em média associada a 24,3 anos de vida perdidos por uma doença. O estudo, sugere que os achados quando extrapolados para a população europeia, calculam que cerca de 1,3 milhões de anos de vida perdidos por uma doença foram atribuídos ao TCE em 2013, sendo 1,1 milhões em homens e 270 mil em mulheres (NGUYEN *et al.*, 2016; MAJDAM *et al.*, 2016; DEWAN *et al.*, 2018).

Na América Latina, em estudo prospectivo, que analisou os desfechos de 550 pacientes com TCE grave, a mortalidade foi de 37% aos 6 meses de seguimento e 44% destes, apresentaram desfechos de recuperação desfavoráveis (BONOW *et al.*, 2018). No Brasil, Almeida e colaboradores (2016), em estudo epidemiológico sobre o TCE, apontaram que a análise dos dados Departamento de informática do Sistema Único de Saúde do Brasil. (DATASUS) disponíveis de 2008 a 2012 mostrou que houve cerca de 125.500 internações hospitalares por ano devido ao TCE. A incidência foi de 65,7 admissões por 100.000 habitantes por ano, considerando uma população de 191 milhões habitantes, calculado com base em uma estimativa DATASUS para a população brasileira a partir de 2008 até 2012. Em média, 9.715 óbitos ocorreram anualmente em pacientes admitidos devido ao TCE com uma mortalidade hospitalar de cerca de 5.1/100.000/ano, e uma taxa de fatalidade de 7,7%. O custo total das despesas hospitalares com pacientes que sofreram TCE foi de US\$ 70.960.000 com um custo médio por admissão de US\$ 568. O tempo médio de internação foi de 5,5 dias (ALMEIDA *et al.*, 2016).

Na cidade de Florianópolis, Martins e colaboradores (2009), em estudo com objetivo de investigar a mortalidade hospitalar de pacientes internados num hospital público da cidade, mostrou que 84% dos 748 pacientes do estudo eram do sexo masculino, a média de idade foi

de 34,8 anos e a mortalidade foi de 33,3%. A análise da regressão logística múltipla, mostrou que a taxa de óbito foi maior nos idosos (> 60 anos). A mortalidade esteve associada aos escores 3 e 4 da Escala de Coma *Glasgow* da admissão, e os pacientes com TCE sem traumas torácicos apresentaram menores taxas de mortalidade. No estudo prospectivo de Areas *et al.* (2019) com 266 pacientes com TCE grave admitidos em dois principais hospitais públicos da cidade de Florianópolis e região, nos 22 meses de acompanhamento os resultados mostraram que a idade média dos pacientes foi de 38,0 (DP 17,0) anos e 133 (86,5%) eram do sexo masculino. As causas do TCE foram: acidente de motocicleta (35,2%), quedas (21,4%), acidente de carro (13,9%), atropelamento (12,4%), agressão (6,4%), arma de fogo (4,5%) bicicleta (1,5%) e desconhecida (4,5%). A mortalidade hospitalar foi de 31,1% durante o período do estudo, a taxa de internação por TCE foi de 9,5 casos por 100.00 hab/ano e a mortalidade foi de 5.3 por 100.00 hab/ano. Um ano após a internação, apenas 22,1% dos pacientes apresentaram boa recuperação (recuperação total ou leve, com pequenos déficits neurológicos e/ou psicológicos). Nos 22 meses de acompanhamento dos pacientes, foram 2.841 anos de *Years of life* (YLLs) (vida perdida), correspondendo a 101,5 YLLs por 100.00 hab/ano (AREAS *et al.*, 2019).

O TCE é um problema de saúde pública não somente devido aos números de mortes e gastos com internações hospitalares, mas principalmente pelos efeitos tardios como um grande contingente de pessoas com deficiências físicas, cognitivas e comportamentais. Embora a incidência do TCE possa variar muito devido as dificuldades de realizações de estudos comparativos entre os países e a heterogeneidade significativa entre os estudos, pode-se afirmar que a incidência do TCE é maior nos homens e que as taxas de óbitos são maiores nos extremos de idade. A expectativa de vida após o TCE foi estimada por volta de 40% a menos comparada a população geral, dependendo da gravidade da lesão e o nível de comprometimento motor (NGUYEN *et al.*, 2016; AREAS *et al.*, 2019).

A mortalidade e sequelas do TCE decorrem do impacto direto sobre o cérebro, agravado por lesões secundárias devido às complicações clínicas e mecanismos inflamatórios associados, causando aumento da PIC e conseqüentemente redução da perfusão cerebral, levando a lesão cerebral irreversível. O TCE também está associado a disfunções cardíacas o que colabora para o aumento na morbidade e da mortalidade em pacientes com TCE, uma vez que a função cerebral desempenha um papel importante no funcionamento cardíaco por meio de mecanismos neuronais e hormonais. Ou seja, o TCE tem um impacto significativo no funcionamento do eixo coração-cérebro, assim como na modulação cardíaca desses pacientes (CARNEY *et al.*, 2017; DEWAN *et al.*, 2018; LU; HUANG; KUO, 2021).

1.1.3 A relação entre o cérebro- coração (Sistema Nervoso Autônomo)

Em indivíduos adultos normais os valores da PIC aproximam-se dos 15mmHg. A abóbada craniana tem um volume fixo, sendo 80% do parênquima cerebral, 10% do líquido cefalorraquidiano e 10% do sangue. Quando um indivíduo sofre um TCE, ocorre a lesão primária que é decorrente do impacto direto sofrido pelo crânio no momento do acidente. Desta forma, as complicações pós-TCE, são resultados dinâmicos advindos de vários fatores como a elastância, a complacência cerebral, dos mecanismos subjacentes à geração e resolução do edema cerebral, da desregulação vascular, do volume sanguíneo, das características do impacto e do complexo da lesão (CHESNUT *et al.*, 2015; CARNEY *et al.*, 2017; ALALI *et al.*, 2018).

Neurônios pré-ganglionares simpáticos saem dos cornos ventrais da medula espinhal, fazem sinapses com neurônios pós-ganglionares simpáticos na cadeia simpática paravertebral terminando em órgãos efetores, incluindo o coração e os pulmões. Dessa forma o Sistema Nervoso Autônomo (SNA), composto pelos ramos parassimpático e simpático e a interação entre ambos ramos mantém a homeostase corporal. A ativação do sistema nervoso simpático (SNS) relaxa a musculatura lisa traqueal e brônquica e aumenta a contratilidade da musculatura atrial, a velocidade de condução do nó ventricular atrial e a frequência cardíaca (FC), o que acontece através da inervação do nó sinoatrial. O ramo parassimpático do SNA inclui os nervos cranianos III (nervo oculomotor), VII (nervo facial), IX (nervo glossofaríngeo) e X (nervo vago). O nervo vago, regula vários sistemas de órgãos, incluindo o coração e os pulmões. O aumento da ativação vagal do nódulo sinoatrial diminui ainda mais sua taxa de disparo intrínseco, diminuindo assim a FC (WEHRWEIN; ORER; BARMAN, 2016). Estudos apontam que existe uma relação entre a diminuição da Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e o aumento das complicações pós- TCE, ou seja, a disreflexia autonômica é um fenômeno associado ao TCE (HASEN *et al.*, 2019).

A lesão secundária pós- TCE, surge com o passar das horas e acontece devido a uma variedade de eventos pós- trauma. Uma vez que a lesão primária resulta na alteração da dinâmica cerebral, seja por um hematoma ou por lesões difusas, a PIC tende a aumentar comprometendo assim o funcionamento normal do cérebro, e também o funcionamento de órgãos como o coração. Nas últimas décadas, vários pesquisadores buscam desvendar as relações entre coração e o cérebro lesado. Diversos aspectos dessa relação têm sido utilizados como instrumentos de predição para desfechos funcionais tardios, enquanto outros estudos apontam a viabilidade da aplicação das alterações decorrentes desse mecanismo cardiovascular

e lesão cerebral como preditores da evolução e mortalidade pós- TCE, sendo a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) um importante marcador não invasivo no monitoramento das complicações tanto nas fases aguda como crônica pós- TCE, uma vez que a VFC é gerada a partir da interação coração-cérebro por processos dinâmicos não lineares do SNA (HASEN *et al.*, 2019; ZHENG *et al.*, 2020; DING *et al.*, 2020).

Atualmente, diversas teorias buscam melhor elucidar os mecanismos do funcionamento cardíaco que são influenciados pelo cérebro. As principais teorias são: a Teoria Polivagal, a da Integração Neurovisceral (Modelo de Rede Autonômica Central) e a Teoria do Modelo de Coerência Psicofisiológica.

A teoria polivagal ou do “freio vagal” enfatiza que o nervo vago mielinizado, reduz a atividade simpática exercendo controle inibitório tônico sobre o nó sinoatrial cardíaco, produzindo baixa FC diante de situações de segurança e de baixa demanda emocional e social. Por outro lado, diante de situações de desafios sociais e emocionais o tônus vagal é inibido aumentando assim a FC (PORGES, 2022). A Teoria Polivagal referencia-se no conceito hierárquico dos sentimentos como interpretações cerebrais superiores enviadas por sinais neurais que transmitem informações sobre os órgãos viscerais (como por exemplo coração, intestinos, etc.) para o tronco cerebral. Dentro desse contexto hierárquico, os sentimentos de segurança são proeminentes e formam o núcleo de um sistema motivacional duradouro que muda o estado autônomo, que por sua vez impulsiona comportamentos, emoções e pensamentos. Este modelo sugere que os sentimentos de segurança refletem o estado autonômico fundamental de maturação, saúde e de sociabilidade. De acordo com Porges (2022), o modelo hierárquico de autorregulação compreende 4 níveis:

Nível 1: refere se aos processos neurofisiológicos caracterizados pela comunicação bidirecional entre o tronco cerebral e os órgãos periféricos para manter a homeostase fisiológica. A partir do nível 1 derivam a quantificação da arritmia sinusal respiratória e índices relacionados ao tônus vagal, componentes estes que são fatores importantes no estudo da VFC.

Nível 2: refere se as conexões entre as estruturas cerebrais superiores e o tronco cerebral na regulação do estado autônomo. É através das vias do nível 2 que podemos definir o complexo vagal central, uma vez que as estruturas cerebrais superiores por meio das vias corticobulbares regulam os núcleos do tronco cerebral. É por meio dessas conexões que podemos recrutar estados de calma manifestados por FC lentas ou contrariamente diante de sinais de ameaças manifestar estratégias defensivas como aumento da FC e Frequência Respiratória (FR). Ao nível do SNA, observa o funcionamento do freio vagal, propagado por

essa teoria, ou seja, em ambientes seguros o freio vagal ajusta dinamicamente a FC. Dessa forma a dinâmica do freio vagal regula a FC através das vias cardioinibitórias que são influenciadas pela quantificação da amplitude sinusal respiratória. Ou seja, em ambientes sociais seguros, o freio vagal ajusta dinamicamente a FC para corresponder às necessidades metabólicas do comportamento. Da mesma forma, a capacidade de desengatar o freio vagal desencadeia comportamentos motores necessários nas interações e ajustes dos comportamentos sociais. As conexões que compõem o nível 2 são influenciadas por elementos como álcool, lesões cerebrais, entre outros. Nesse sentido, indivíduos com TCE apresentam alterações na capacidade de controle da influência inibitória do freio vagal, apresentando prejuízo na regulação apropriada da excitação-inibição diante da necessidade de respostas aos estímulos ambientais e sociais (PORGES, 2022).

O nível 3: refere se aos processos motores mensuráveis e observáveis como movimentos corporais e expressões faciais. Já o nível 4: refere se a processos que refletem a coordenação do comportamento motor, tônus muscular e emocional, ou seja, refletem o sucesso ou insucesso do indivíduo diante das interações sociais. Vale ressaltar que a função ideal de cada nível depende de cada um dos níveis anteriores estarem funcionando adequadamente (SHAFFER; MCCRATY; ZERR, 2014; PORGES, 2022).

A teoria de integração neurovisceral proposta por Thayer e Lane (2000), sugere a existência de conexões recíprocas entre a amígdala e regiões do cérebro que formam uma rede autônoma central que por sua vez influencia na VFC. De acordo com o modelo da teoria da integração neurovisceral o córtex pré-frontal exerce um efeito descendente nas regiões subcorticais levando a excitação na atividade cardíaca. Funcionalmente, a rede autonômica central é um componente integrado de um sistema de regulação interna, onde o cérebro controla respostas visceromotoras, neuroendócrinas e comportamentais que são determinantes para o comportamento direcionado à objetivos comportamentais e adaptativos. A rede autonômica central é composta pelas regiões corticais, límbicas e do tronco cerebral. Nesse sentido a rede autonômica central recebe informações viscerais e sensoriais e envia sinais ao nó sinoatrial, estimulando e/ou inibindo o SNS e o Sistema Nervoso Parassimpático (SNP) de acordo com a demanda apresentada no momento. Então, diante de situações estressantes a FC tende a aumentar e a função do córtex pré-frontal reduz. De acordo com essa teoria a VFC reflete a capacidade do indivíduo de regular as respostas emocionais diante das demandas ambientais e sociais (FRANCIS *et al.*, 2016; DING *et al.*, 2020). Thayer e Lane (2000), apresentaram evidências de que o controle autonômico do coração medido pela VFC está relacionado a

regulação atencional, processamento de informações afetivas, flexibilidade fisiológica e fluxo sanguíneo cerebral.

Resumidamente, a teoria de integração neurovisceral enfatiza processos inibitórios de regulação e desregulação emocional. Esse modelo é composto por uma estrutura de sistemas que envolvem a interação entre circuitos de feedback positivo e negativo que explicam o comportamento afetivo dos indivíduos, os quais refletem estados e disposições emocionais normais ou patológicas. Nesse modelo as semelhanças entre as estruturas nervosas centrais, que regulam o tônus autonômico cardíaco e o desempenho cognitivo, mostram que a VFC pode servir como índice periférico da integridade funcional da rede do Sistema Nervoso Central (SNC) associada a um comportamento dirigido. Adicionalmente, vários estudos baseados nessa teoria sugerem que os índices da VFC podem ser potenciais biomarcadores para resultados funcionais em amostras saudáveis e clínicas (SHAFFER; MCCRATY; ZERR, 2014; THAYER; LANE, 2000).

Na teoria do modelo de Coerência Psicofisiológica, os autores McCraty (2010), consideram que para qualquer sistema produzir uma função, ele deve ter a propriedade de coerência global, o que também se aplica para os sistemas físico, mental, emocional e social dos seres humanos. Nessa teoria, os sistemas dinâmicos induzem a mudanças fisiológicas que alteram os ritmos cardíacos, a VFC codifica informações aos sistemas que acabam atuando de forma integrada, ou seja, emoções positivas auto induzidas mudam o sistema para um modo fisiológico globalmente coerente e harmonioso. Existe uma “coerência fisiológica” que inclui ritmos cardíacos e respiratórios que agem sincronizados, nesse sentido os ritmos do ECG e frequências respiratórias atuam de forma coerente e estável influenciando o desempenho cognitivo e emocional dos indivíduos, ou seja, existe uma coerência respiratória e cardíaca atuando de forma fisiológica e integrada (SHAFFER; MCCRATY; ZERR, 2014).

Em indivíduos saudáveis os ritmos cerebrais operam em uma ampla gama de frequências, mas a maioria delas exibe vários graus de atividade sincronizada com o coração, quando a FC aumenta ocorre também o aumento da atividade e da amplitude das ondas cerebrais, impondo uma coerência cérebro- coração para o adequado funcionamento fisiológico. Em indivíduos com TCE a redução da VFC interfere negativamente na Coerência Psicofisiológica entre os sistemas levando a prejuízos funcionais e emocionais. Ou seja, o coração e o cérebro apresentam influências bidirecionais e ambos estão envolvidos nas respostas adequadas as demandas internas e externas impostas aos indivíduos.

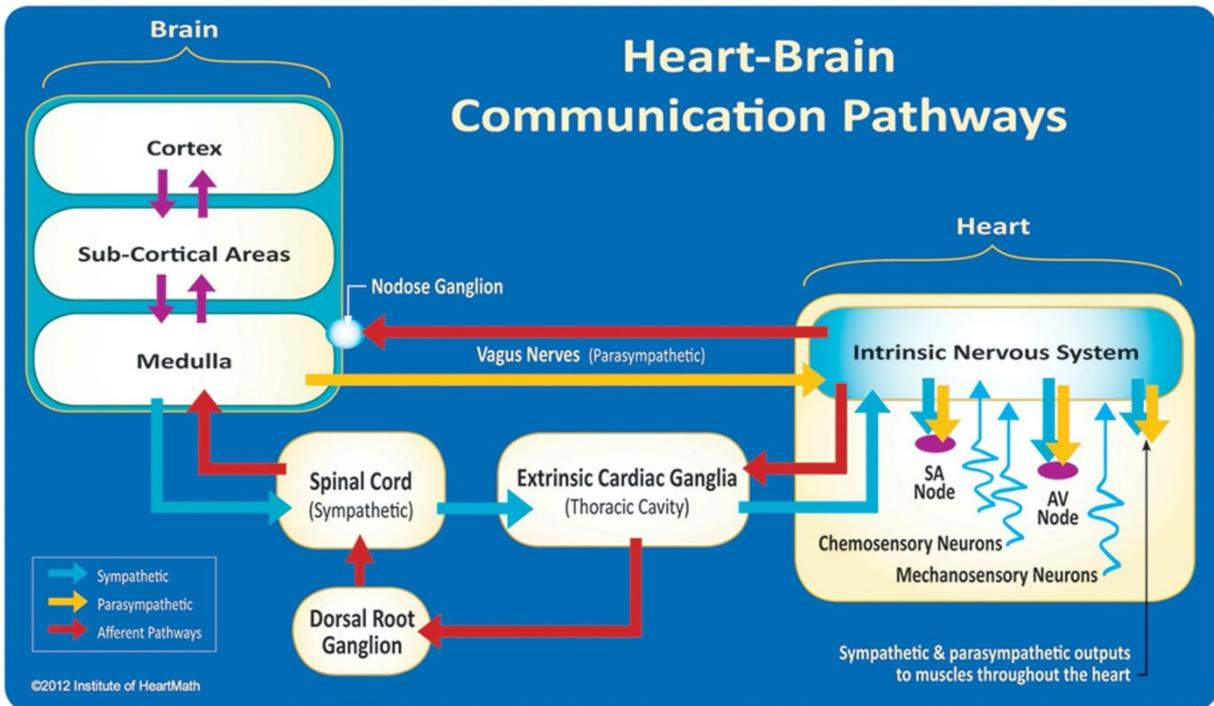
A relação cérebro e sistema nervoso autônomo, também pode ser evidenciada através das alterações emocionais e sociais, apresentadas por pacientes com TCE. De forma geral, as teorias polivagal, da interação neurovisceral e a da coerência psicofisiológica são referenciais que se complementam diante da busca de respostas de como acontece essa relação, quando o indivíduo se encontra diante de demandas sociais e emocionais (SHAFFER; MCCRATY; ZERR, 2014; ARAKAKI *et al.*, 2023).

1.2 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E O TRAUMA CRÂNIO ENCEFÁLICO GRAVE

Em condições normais, a FC varia ciclicamente, modulada pela ventilação, pelo barorreflexo e o estado de excitação. A FC é mediada pela regulação do SNA intacto na sua totalidade tanto as funções simpáticas como parassimpáticas, as quais promovem a normalidade do ciclo. Sendo então, a FC resultante da interação do SNP e do SNS sob o coração. A VFC é definida como “*a oscilação no intervalo entre batimentos cardíacos consecutivos (ou seja, intervalo RR), bem como oscilações entre batimentos cardíacos instantâneos consecutivos*” (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1996). A ligação entre VFC e cérebro, é estabelecida através das vias de comunicação que formam a Rede Central Autonômica (Fig.1), onde a produção parassimpática é mediada pelo núcleo vagal e ambíguo e a produção simpática, principalmente pelas células do corno intermediário e lateral da medula espinhal (RIGANELLO *et al.*, 2019; SHAFFER, McCRATY, ZERR, 2014).

As condições associadas à desregulação simpática e parassimpática, são caracterizadas pela redução da VFC, sendo a diminuição dessa um preditor independente de mortalidade em várias patologias neurológicas, inclusive no TCE. A VFC é um marcador eletrocardiográfico não invasivo que reflete a atividade das divisões do SNA a partir do nó sinusal do coração, mostrando o número total de flutuações nos intervalos instantâneos da FC e intervalo do batimento cardíaco (R-R). A análise de parâmetros da VFC tem sido usada na literatura para avaliar a modulação simpática e parassimpática do coração e sua relação com o funcionamento cerebral. Em pacientes com TCE, o comprometimento autonômico tem sido associado com o aumento da morbidade e da mortalidade, sendo a VFC um marcador fisiológico ideal para elaboração de modelos de predição de evolução desses pacientes tanto na fase aguda como crônica (HASEN; ALMOJUELA, A.; ZEILER, 2019; ZHANG *et al.*, 2020).

Figura 1: Vias de Comunicação Coração-Cérebro

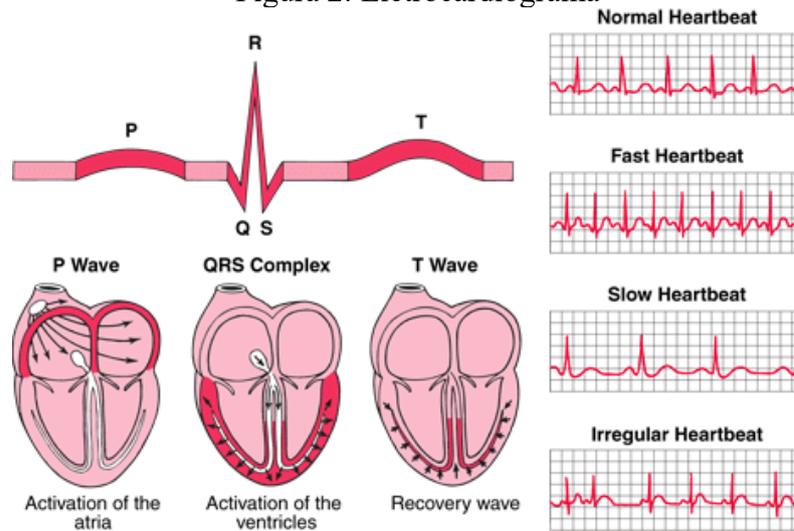


Fonte: Shaffer, McCraty, Zerr (2014).

1.2.1 Métodos de avaliação da Variabilidade da frequência cardíaca

A origem dos gráficos do exame de Eletrocardiograma (ECG), é no nó sinoatrial que atua como um marca passo do coração. Quando um conjunto de eletrodos é conectado a pontos específicos do corpo os sinais do ciclo cardíaco vão formando o gráfico do ECG, o qual indica as condições de normalidade ou anormalidade da função cardíaca. O gráfico do ECG, mostra o limite das ondas como o início e o deslocamento do ciclo QRS, bem como as formas das ondas P e T. A linha de base para o QRS-T é determinada em um intervalo antes do início QRS. Para determinar com precisão os resultados do ECG de um indivíduo, vários aspectos são levados em consideração, uma delas é a VFC que se refere à variação entre a frequência cardíaca normal e a frequência obtida através do valor médio desta.

Figura 2: Eletrocardiograma



Fonte: Cascino, Shea (2017).

Cada batimento cardíaco é composto por uma onda P, um complexo QRS e uma onda T. A onda P corresponde a despolarização dos átrios, o complexo QRS mostra o momento da contração dos ventrículos, a onda T é o momento da repolarização dos ventrículos, os quais ficam aptos para que ocorra a nova contração cardíaca. O intervalo P-R (intervalo percorrido pela onda P), mostra o tempo entre o início da despolarização dos átrios e dos ventrículos, o intervalo ST mostra o tempo entre o fim da despolarização e o início da repolarização dos ventrículos. O intervalo R-R mostra a distância entre duas ondas R sucessivas, da duração do intervalo R-R depende a VFC (GREGORY; SMITH, 2012).

A VFC pode ser avaliada através de métodos de domínio de tempo, de frequência e através de métodos não lineares. Através dos métodos de domínio do tempo, a frequência cardíaca é determinada em qualquer ponto do tempo ou os intervalos entre complexos normais sucessivos. Os índices no domínio de tempo calculam a quantidade de variação dos intervalos entre os batimentos cardíacos através de medidas estatísticas. Ocorre o registro do ECG contínuo, são detectados cada complexo QRS, assim como os intervalos normal a normal (NN), ou seja, todos os complexos QRS resultantes da despolarização do nó sinusal determinam a frequência cardíaca instantânea. No domínio tempo as variáveis calculadas são o intervalo NN médio durante todo o registro e outras medidas estatísticas como o desvio padrão *Standard Deviation* (SD) entre os intervalos NN (SDNN). As diferenças encontradas na FC podem ser descritas como diferenças na duração entre os ciclos cardíacos. As medidas de tempo comumente analisadas são: SDNN/SDRR; SDANN, o Índice SDNN, o RMSSD e pNN50

(Quadro 1). Resumidamente pode se dizer que, após o registro do ECG, cada complexo QRS é detectado, e todos os intervalos entre os complexos QRS adjacentes são analisados. O SADNN reflete todos os componentes responsáveis pela VFC durante o período de gravação. Enquanto que a RMSSD e o pNN50 refletem a modulação da FC parassimpática. As variáveis derivadas do domínio de tempo da FC são sempre calculadas da mesma forma e podem ser facilmente comparadas entre os pesquisadores, sempre que as durações de gravações forem exatamente as mesmas e os dados tenham sido coletados nas mesmas condições. Nas gravações com duração de 24 horas os índices do domínio de tempo mais importantes são o SDNN e o RMSSD e nas gravações de curto prazo além desses índices os mais comuns são o pNN50 e a FC Max- FC Min.

O SDNN, é o Desvio Padrão dos intervalos NN, é amplamente utilizado como uma medida global da variabilidade temporal e da adaptabilidade cardiovascular geral às mudanças intra individuais e ambientais, tanto em indivíduos pós-trauma como saudáveis. O SDNN é medido em milésimos de segundo (m^2), valores baixos ajustados a idade podem prever tanto a morbidade como mortalidade. Valores superiores de SDNN estão associados a maiores probabilidades de sobrevivência. O SDNN é o "padrão ouro" para a estratificação médica do risco cardíaco quando registrado em um período de 24 horas. Valores de SDNN menores que 50ms indicam pacientes com patologias cardíacas, de 50 a 100 ms apresentam riscos cardíacos e valores acima de 100 ms são considerados indivíduos saudáveis (SHAFFER; GINSBERG, 2017).

Vistisen, e colaboradores (2015) em um estudo com 49 pacientes com lesão encefálica adquirida, destes 15 com TCE- mostraram que quando comparados a indivíduos saudáveis o SDNN foi de 13.0 ms nos pacientes e de 40.3 nos saudáveis. Contrariamente, aos achados com pacientes com TCE agudo, Francis e colaboradores (2016) em estudo com 30 pacientes com TCE em fase muito crônica média de 14 anos pós- lesão, o aumento do índice SDNN mostrou correlação positiva com evolução social e cognitiva. Esses achados corroboram para que o SDNN seja melhor em estudos com as devidas diferenciações entre pacientes TCE agudos e crônicos.

O índice SDNN estima a influência de fatores que interferem na VFC num tempo de 5 minutos. Esse tempo é extraído de um período de 24 horas de registro, sendo o índice SDNN a média dos DP dos intervalos NN para cada 5 minutos de um registro total de 24 horas. Num período de gravação de 24 horas obtém se 1.440 minutos, os quais divididos por 5 minutos resultam em 288 segmentos. Então, no cálculo do índice SDNN divide se o primeiro registro

de 24 horas em 288 segmentos de 5 minutos, e em seguida calcula se o DP de todos os intervalos NN contidos em cada segmento, sendo o índice SDNN a média desses 288 valores.

O SDANN é o DP da média dos intervalos NN para cada um dos segmentos de 5 minutos durante uma gravação de 24 horas, assim como o SDNN é calculado em milissegundos. O SDANN, embora esteja relacionado ao SDNN ele não substitui o mesmo, porque o SDANN é calculado usando segmentos de 5 minutos em vez de uma série temporal inteira de 24 horas. O SDANN é considerado redundante uma vez que não fornece informações adicionais úteis.

O SDRR também é medido em milissegundos e representa o DP dos intervalos entre os batimentos cardíacos para todos os batimentos, incluindo os batimentos anormais ou falsos. O SDRR é mais preciso quando calculado em tempos maiores como os de 24 horas de registro, uma vez que períodos mais longos representam melhores os processos mais lentos, assim como as respostas do sistema cardiovascular frente a estímulos ambientais e de sobrecarga seja emocional ou física. Porém, vale salientar que o pesquisador deve ficar atento que batimentos anormais podem refletir não necessariamente uma desordem autonômica, mas também podem ser resultantes de influências ambientais e/ou do próprio equipamento utilizado (SHAFFER; GINSBERG, 2017).

O rMSSD refere se a média da raiz quadrada das diferenças sucessivas entre batimentos cardíacos normais. Para o cálculo do rMSSD calcula se cada diferença de tempo entre batimentos cardíacos sucessivos normais, cada um desses valores é elevado ao quadrado e a partir do resultado desse cálculo obtém se a raiz quadrada média dessas diferenças. O rMSSD reflete o tônus vagal e, é relativamente livre das influências provocadas pela FR. Lee e colaboradores (2021), em revisão sistemática com objetivo de quantificar as correlações entre a VFC e os resultados funcionais em pacientes pós- lesão encefálica adquirida, entre eles seis estudos com um total de 482 pacientes com TCE, mostrou também que o rMSSD pode ser um biomarcador da atividade parassimpática relacionada a evolução neurológica, emocional e comportamental. Uma vez que pacientes com escores menores que 10 pontos Escala de Coma de *Glasgow* apresentaram valores de rMSSD significativamente mais baixos quando comparados aos pacientes com escores acima de 10 pontos na ECG.

Deepika e colaboradores (2018) em estudo com objetivo de avaliar a predição da VFC como marcador inflamatório e de evolução funcional de 89 pacientes pós- TCE grave, mostraram que o rMSSD foi melhor variável preditora da atividade parassimpática nas fases aguda e subaguda desses pacientes. Portanto, o rMSSD além de refletir o tônus vagal parece também estar relacionado a evolução neurológica em diferentes fases pós-TCE.

O pNN50 é a porcentagem de intervalos NN adjacentes que diferem entre si em mais de 50 ms e requerem épocas de 2 minutos para análise das porcentagens. Semelhante ao rMSSD, o pNN50 também está correlacionado a atividade parassimpática, refletindo assim o tônus vagal, entretanto o rMSSD fornece uma melhor avaliação.

Análises de domínio de frequência são usadas para avaliar o equilíbrio entre os sistemas nervoso simpático e parassimpático. Análises no domínio da frequência quantificam a variabilidade global da função do SNA. O relatório da American Heart Association (1996), dividiu as oscilações do ritmo cardíaco em quatro bandas de frequências primárias, que incluem Alta Frequência (High-Frequency- HF), Frequência Baixa (Low-Frequência- LF), Frequência Muito Baixa (Very-Low-Frequency- VLF) e a Frequência Ultra -Baixa (Ultra-Low-Frequency- ULF). Os valores da HF oscilam entre (0,15–0,4 Hz), os da LF (0,04–0,15 Hz), VLF (0,0033-0,04 Hz) e da ULF (abaixo de 0.0033 Hz). Os parâmetros considerados nas análises de frequência são a potência relativa, o pico de cada frequência e os valores de normalidade da HF (HFnu), da LF (LFnu) e a razão entre HF e LF e a VLF.

A banda HF é também chamada de banda respiratória porque corresponde as variações da FC relacionadas ao ciclo respiratório. Essa alteração física da FC é denominada arritmia sinusal respiratória, ou seja, corresponde as alterações na FC a cada inspiração e expiração. A FC aumenta na inspiração e diminui na expiração. Durante a inspiração o centro cardiovascular inibe o fluxo vagal resultando na aceleração da FC, em contrapartida durante a expiração o fluxo vagal é restaurado promovendo a redução da FC. Vale ressaltar que embora a HF indique uma modulação vagal da FC, ela não representa o tônus cardíaco. A arritmia sinusal respiratória e o tônus vagal são dissociados frente a atividades em larga escala do SNS, promovendo o bloqueio químico do nó sinoatrial, que diante de intensa atividade eferente vagal, acaba diminuindo a FC tanto na inspiração como na expiração, portanto mudanças na frequência e volumes respiratórios podem alterar a HF sem afetar o tônus vagal.

Hendén e colaboradores (2014) em estudo com 19 pacientes com TCE acompanhados desde a internação em UTI até um ano após o trauma, onde o objetivo foi avaliar as mudanças na fase aguda no SNA como fator de prognóstico na evolução tardia desses pacientes, mostraram que os valores da HF foram significativamente menores nos pacientes com baixa evolução funcional. Resultados semelhantes foram apresentados por Hasen, Almojuela e Zeiler (2019) em uma revisão de escopo que contou com 2714 pacientes e com objetivo de revisar a literatura existente sobre disfunção autonômica relacionadas a variáveis funcionais e fisiológicas na evolução de pacientes com TCE, mostrou que a HF apresentou maior

especificidade e sensibilidade como preditora de baixa evolução neurológica nas fase crônica pós- TCE. Portanto, valores baixos na HF durante a fase aguda pós- TCE parecem serem indicadores de baixa recuperação funcional na fase crônica desses pacientes.

A banda LF reflete a atividade dos barorreceptores durante o repouso. Os sinais neurológicos aferentes do coração e de outros órgãos viscerais são retransmitidos para o cérebro, incluindo os sinais provenientes do barorreflexo. Quando a Pressão Arterial (PA) aumenta, os tecidos carotídeos e aórticos são distendidos provocando a ativação dos barorreceptores. Quanto maior for o estiramento dos tecidos carotídeos e aórticos mais os barorreceptores disparam potenciais de ação, os quais são retransmitidos para o SNS na medula, o aumento da ativação do SNS inibe o centro vasomotor e estimula os núcleos vagais, ocorrendo a ativação do SNP que deprime a FC. De maneira semelhante, em situações de PA muito baixa, a ativação simpática, juntamente com a inibição do fluxo vagal, permite que o barorreflexo aumente a PA. Diante de períodos de frequências respiratórias baixas ou nas respirações profundas, a atividade vagal pode gerar oscilações no ritmo cardíaco que atravessam as bandas LF, portanto as influências mediadas pelo nervo vago relacionadas a respiração estão presentes na banda LF quando a FR está baixa ou ainda quando o indivíduo respira profundamente (SHAFFER, GINSBERG. 2017)

Indivíduos com TCE apresentaram valores de LF menores em situação de repouso quando comparados a indivíduos saudáveis, além de apresentarem menor variabilidade da PA diastólica nas bandas LF. Esses foram alguns dos resultados do estudo de Ryan e colaboradores (2011), que teve o objetivo de avaliar a predição da VFC na mortalidade e morbidade de pacientes TCE. Ainda no mesmo estudo, os autores encontraram valores reduzidos de LF entre os pacientes com TCE que foram a óbito, quando comparados aos sobreviventes, o que indica que baixos valores de LF podem estar associados a mortalidade. Ding e colaboradores (2020). em estudo com objetivo de determinar se o barorreflexo e a autorregulação cerebral estavam alterados e se os pacientes com TCE continuavam apresentando sintomas neurológicos na fase crônica, mostraram resultados semelhantes relacionados aos baixos valores de LF, esse último estudo mostrou também que quando comparados indivíduos com TCE leve, moderado e grave, nenhuma diferença significativa foi observada nos baixos valores de LF, o que indica que independente do grau de severidade do TCE os valores baixos da banda LF permaneceram. As bandas LF apresentam diferenças significativas na presença do TCE independente da fase e severidade pós- trauma, resultados esses também reforçados pela revisão sistemática de Lee e colaboradores (2021).

Os mecanismos de ação da banda VLF ainda não estão bem definidos quanto as bandas HF e LF, porém estudos experimentais sugerem que o ritmo VLF é intrinsecamente gerado pelo coração e que a amplitude e a frequência dessas oscilações sejam moduladas pela atividade simpática eferente. A potência VLF parece indicar uma função saudável e o aumento dos valores VLF em repouso podem refletir o aumento da atividade simpática. McCraty e Shaffer (2015), informam que o estudo de Armour (2003) e de Kember *et al.* (2001) mostraram que parece que o ritmo VLF seja produzido pelo próprio coração e, dessa forma seja um ritmo intrínseco fundamental para a saúde e bem-estar do indivíduo.

Liao e colaboradores (2016) em estudo observacional prospectivo acompanhou 165 pacientes pós-TCE até um ano pós- trauma, o estudo analisou se domínios da VFC poderiam apresentar correlação com a ocorrência de ansiedade nessa amostra de pacientes. Os resultados mostraram que os parâmetros dos domínios da VFC, entre eles os valores da VLF foram significativamente menores nos pacientes TCE diagnosticados com ansiedade, quando comparados a indivíduos saudáveis. O estudo de Ryan e colaboradores (2011), citado anteriormente mostrou que a diminuição da VLF é um preditor independente de mortalidade e morbidade em pacientes com TCE e hemodinamicamente estáveis. O que pode ser explicado devido ao fato que a VLF reflete as influências neuroendócrinas e termorreguladoras do coração, ou seja, valores reduzidos da VLF mostraram se correlacionadas com o aumento do risco de morte súbita arritmica em pacientes neurocirúrgicos inclusos paciente com TCE.

A banda ULF tem como fonte primária as oscilações circadianas da FC, fato esse que faz com que essa banda de frequência somente possa ser avaliada em registros de 24 horas ou mais de gravações do sinal do ECG, considerando que o ritmo circadiano é caracterizado pelas alterações periódicas que ocorrem ao longo do tempo de 24 horas. Embora a oscilação circadiana da FC seja fonte primária do poder da banda ULF, outros processos regulatórios de ação lenta como a regulação da temperatura, metabolismo e o sistema renina – angiotensina, provavelmente também adicionem poder a ULF (SHAFFER; MCCRATY; ZEN, 2014). Imbimbo e colaboradores (2022), em estudo com objetivo de investigar a relação entre o SNA e o desempenho cognitivo em indivíduos com idade média de 64.9 anos e com risco cardiovascular moderado a alto, mostrou que a ULF foi positivamente associada ao *Montreal Cognitive Assessment* (MOCA), o que significa que valores mais altos de ULF estão associados a melhores condições cognitivas em idosos.

A razão entre a potência LF e HF é chamada de Razão LF/HF. Considera-se a hipótese de que o equilíbrio autonômico entre o SNS e SNP regulam de forma simultânea a FC. A baixa

razão LF/HF reflete a atividade parassimpática e a alta razão a atividade simpática. Entretanto, Shaffer; McCraty e Zerr (2014) e McCraty e Shaffer (2015) afirmam que a razão LH/HF deve ser interpretada com cautela, uma vez que a banda LF pode sofrer influência da posição corporal ortostática e a banda HF das alterações da respiração. Portanto, na análise da razão LF/HF é crucial os cuidados como posição corporal, condições emocionais, assim como dos tempos de gravação.

A avaliação da VFC também pode ser realizada através de métodos não lineares. As variáveis analisadas pelos métodos não lineares da VFC, são determinadas pelas complexas interações hemodinâmicas, eletrofisiológicas e humorais, regulações autonômicas e centras da FC. As análises não lineares da VFC fornecem instrumentos do domínio da entropia simples ou aproximada (EnAp). A princípio as análises não lineares descrevem de forma superior as características da complexidade, da irregularidade ou aleatoriedade da VFC e suas alterações. Os métodos não lineares descrevem as relações temporais não uniformes com outras métricas como por exemplo o tempo de cada intervalo dos ciclos com a conectividade funcional e extrai informações da interação bidirecional cérebro-coração. A entropia reflete a quantidade de irregularidade no intervalo R- R. Valores mais baixos ou mais altos são índices de atividade complexa mais alta ou mais baixa do SNA. Valores mais altos foram associados a uma interação bidirecional maior cérebro-coração. (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1996; CHUDUC; NGUYENPHAN; NGUYENVIET, 2013; RIGANELLO *et al.*, 2019).

1.2.2 Gravações de períodos longo, curto e ultracurto

A duração dos períodos de gravação é geralmente dividida em ultracurta (<3 minutos), curtas (5-20 minutos) e longas (\geq 24 horas). Apesar do ECG ser o método mais preciso para se obter dados da VFC e, seja de fácil captação dos dados emitidos, o tempo de gravação encontrado nos artigos é bastante diversificado. A American Heart Association (1996), padronizou a nomenclatura, apresentou definições dos termos utilizados no estudo da VFC, buscou especificar, padronizar métodos de medição e o registro dos dados do ECG. O relatório recomenda que a análise deve ser realizada em segmentos de 5 minutos, e que a duração da gravação deve ser relatada, pois esse dado tem grandes efeitos tanto para os domínios de frequência quanto nos de tempo. Entretanto, ao longo dos anos foram realizadas revisões e atualizações das recomendações propostas pela *Task Force* (SASSI *et al.*, 2015; SHAFFER; GINSBERG, 2017; LABORDE; MOSLEY; THAYER, 2017).

Quadro 1: Medidas mais comuns usadas na análise da VFC

| Domínio | Parâmetros | Unidade | Descrição |
|--------------|-----------------------|-----------------|---|
| Tempo | SDNN/SDRR | ms | Desvio Padrão (DP) dos intervalos NN/RR |
| | SDANN | | DP da Média dos intervalos NN para cada um dos segmentos de 5 minutos durante uma gravação de 24 horas |
| | Índex SDNN | | Média dos DP de todos os intervalos NN para cada segmento de 5 minutos do registro de 24 horas da VFC |
| | RMSSD | | Média da Raiz Quadrada das diferenças sucessivas entre batimentos cardíacos normais |
| | pNN50 | % | Porcentagem de intervalos NN adjacentes que diferem entre si em mais de 50 ms (pNN50) |
| Frequência | VLF, LF e HF power | ms ² | Poder absoluto do total ou da faixa única da frequência calculada pelo modelo FFT ou modelo de regressão |
| | nuLF | nu | Poder relativo da banda de Frequência Baixa em uma unidade normal |
| | nuHF | | Poder relativo da banda de Frequência Alta em uma unidade normal |
| | LF/HF | | Razão do Poder LF para HF |
| | Pico da VLF, LF e HF | Hz | Pico de frequência das bandas VFC, FA ou FB |
| Não lineares | Entropia Aproximada | | Medida da regularidade e complexidade de uma série temporal |
| | Entropia Simples | | Medida da regularidade e complexidade de uma série temporal. A entropia da amostra pode ser calculada a partir de uma série temporal menor e com valores menores de 200. |
| | Entropia Multiescalas | | Quantifica o grau de irregularidade em uma escala de tempo. As séries temporais são construídas calculando a média dos pontos de dados do ECG em janelas não sobrepostas de comprimento crescente |

Fonte: Adaptado Riganello *et al.* (2019).

Outros fatores importantes na interpretação das medidas da VFC referem-se ao contexto e ao próprio sujeito do estudo. Além do tempo de gravação, fatores como método, frequência de amostragem, remoção de artefatos e questões relacionadas a respiração também influenciam as medidas de tempo e de frequência da VFC. Embora o efeito da relação inspiração/expiração sobre essas medidas da VFC, ainda não estejam totalmente elucidados (KOENIG; THAYER, 2016; SHAFFER; GINSBERG, 2017). Variáveis relacionadas a idade, sexo, saúde e FC, posição corporal, apresentam influências na VFC. Estudo de Almeida e colaboradores (2016), mostrou que medidas de tempo da VFC diminuíram linearmente conforme o avanço da idade. Estudo de Sung e colaboradores (2016) mostrou que mulheres com TCE apresentaram valores significativamente menores nas medidas de tempo e frequência VFC, quando comparados a homens com TCE.

Os métodos de registro e de análise da VFC de gravações de longo ou curto prazo devem ser selecionados de acordo com o objetivo do estudo e não substituem um ao outro, ou

seja, é inapropriado comparar medidas obtidas de registros de diferentes tempos de durações, essa premissa é válida tanto para as medidas de domínio de tempo como para as de frequência. Mesmo que os registros nas diferentes durações usem os mesmos domínios do tempo, frequência e índices não lineares, tempos diferentes diferem quanto ao poder preditivo. As gravações de longa duração estão associadas ao aumento da VFC, geralmente os valores de repouso das variáveis de tempo e de frequência adquiridos a partir de tempos diferentes de registro correlacionam-se inadequadamente e seus significados fisiológicos podem ser diferentes. Independente de como é registrado e do método de análise utilizado, a fim de garantir a confiabilidade dos estudos, aspectos sobre o tempo de gravação e da análise dos dados devem ser mencionados no texto (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1996; CATAI *et al.*, 2020).

Registros de longa duração (≥ 24 horas) representam o padrão de referência para predição de desfechos de saúde como infarto do miocárdio, acidente vascular e mortalidade por diversas causas, ou seja, registros mais longos apresentam uma significativa validade preditiva. Gravações mais longas parecem mais estáveis e livres dos efeitos placebo, sendo ideais para uso em estudos de avaliação de terapias de intervenção. Gravações de 24 horas permitem a avaliação clínica através dos ritmos circadianos, temperatura corporal, ciclo do sono e o do sistema renina-angiotensina. Reforça-se que a American Heart Association (1996), recomenda que registros de longo tempo (24 h de gravações) sejam analisados em segmentos de 5 minutos, dessa forma os pesquisadores podem examinar a variação circadiana e os valores noturnos, que em alguns casos, podem apresentarem valores preditivos maiores que os diurnos. Entretanto, a principal desvantagem dos registros de longa duração estão relacionados a viabilidade prática tanto pela necessidade de pessoal treinado para a monitorização de 24 horas, quanto pela dificuldade de manter o equipamento tanto tempo conectando ao paciente especialmente em ambientes clínicos como Unidades de Terapia Intensiva (UTI), local onde os pacientes realizam exames, muitas vezes de imagem e em vários períodos do dia, sendo necessário desconectar o equipamento de ECG do paciente.

Gravações de longo prazo tem sido utilizada para prever risco cardíaco, mostrando a resposta do coração a diferentes cargas de trabalho, de mortalidade em idosos conforme Huikuri *et al.* (1998), infarto do miocárdio por Bigger *et al.* (1993) e de evolução funcional em pacientes TCE (HENDEN *et al.*, 2014; ZHANG *et al.*, 2020).

Estudo observacional de Haji-Michael e colaboradores (2000) com registro de longa duração em pacientes neurocríticos mostrou que valores reduzidos da razão LF/HF foram associados a uma pior recuperação funcional ou morte após patologias neurocirúrgicas como

hematoma subdural por TCE. O estudo também mostrou que a redução dos valores para as VLF e LF foi significativa para o risco de óbito, mas não os valores da HF. Resultados semelhantes foram encontrados por Henden e colaboradores (2014) com registro de 60 minutos em 19 pacientes com TCE internados em UTI. Ambos estudos realizaram o registro do ECG pelas manhãs, o que pode ter limitado a avaliação clínica dos ritmos circadianos e das alterações do sono vigília que são características de grande valor na análise de tempo longos de registros. Já o estudo de Zhang e colaboradores (2019), utilizou o tempo de registro de 24 horas da VFC para elaborar uma metodologia de predição da evolução de pacientes com TCE, mostrando que a análise da VFC sozinha em registros de longa duração foi melhor preditora em pacientes com TCE que a gravidade da lesão.

Registros de curta duração surgem a partir da sobreposição da regulação autonômica dinâmica entre os ramos simpáticos e parassimpático do SNA e dos mecanismos que regulam e controlam a FC. Resumindo, a VFC produzida a partir de registros de curta duração é produzida a partir de quatro fontes interdependentes que operam em uma escala de tempo menor, são elas: a complexa interação entre os ramos simpático e parassimpático; elevações e reduções da FC mediada pela respiração via nervo vago (arritmia sinusal respiratória); o reflexo barorreceptor que regula a pressão sanguínea e os ajustes rítmicos dos vasos sanguíneos (SHAFFER; GINSBERG, 2017).

As medições de curta duração da VFC, envolvem cerca de 5 minutos de registro, apresentam facilidade prática e têm sido amplamente utilizadas nos estudos. Nunan e colaboradores (2010) publicaram uma revisão sistemática com estudos após a publicação das recomendações elaboradas pela American Heart Association (1996). Essa revisão teve o objetivo de fornecer dados normativos para medidas comuns da VFC a partir de registros de curta duração em uma população saudável, contou 44 estudos envolvendo 21.438 adultos saudáveis (Quadro 2).

Os dados apresentados por Nunan, Sandercock e Brodie (2010), embora tivessem sido publicados com objetivo de serem utilizados como valores de referência na análise de valores oriundos de indivíduos adultos saudáveis, não obtiveram sucesso devido necessidade de referenciar questões metodológicas de análise dos dados, assim como a diversidade relacionada as características demográficas como idade, sexo, hábitos de vida, entre outros. Ou seja, mesmo para valores da VFC para indivíduos saudáveis, persiste a falta de estudos populacionais em larga escala que possibilitem a indicação de valores normativos. Apesar das limitações referentes as normas de medição de curta duração, estas são úteis nos estudos de avaliação de

tratamentos clínicos, sendo imprescindíveis informações referentes ao método de detecção e análise dos dados, posição corporal, frequência respiratória, além das devidas características clínicas e demográficas dos participantes (SHAFFER; GINSBERG, 2017).

Quadro 2: Valores normativos para registro de curta duração em uma população de adultos saudáveis

| Medidas da VFC | Média (DP) | CV (%) | Mediana (IQ-IQ) |
|-----------------------|------------|--------|------------------|
| mRR (ms) | 926 (90) | 10 | 933 (785-1.1600) |
| SDNN (ms) | 50 (16) | 32 | 51 (32-92) |
| RMSSD (ms) | 42 (15) | 37 | 42 (19-75) |
| | | | |
| LF (ms ²) | 519 (291) | 56 | 458 (193-1.009) |
| HF (ms ²) | 657 (777) | 118 | 385 (82-3.360) |
| LF/HF | 2.8 (2.6) | 93 | 12.1 (1.1- 11.6) |

Fonte: Adaptado de Nunan, Sandercock e Brodie (2010).

Registro de curta duração, foram utilizados por Su e colaboradores (2005) em estudo que mostrou a correlação entre os índices da VFC e os níveis da Escala de Coma de *Glasgow*. Os autores dividiram 90 pacientes admitidos em uma UTI em cinco grupo conforme a Escala de Coma de *Glasgow*, sendo o grupo com participantes com pontuação 15 e o grupo 5 com pontuação 3 na escala com consequente morte cerebral. Os resultados desse estudo mostraram que os valores dos índices LF e HF diminuíram do grupo 1 ao 4 e que estavam quase ausentes quase ausentes no grupo 5. Embora esse estudo tenha utilizado um registro de curta duração de pacientes sob cuidados característicos de uma UTI como ventilação mecânica e drogas que podem influenciar no SNA, os autores obtiveram êxito de mostrar que índices da VFC com registro de curta duração podem ser úteis na avaliação das alterações autonômicas em pacientes com diferentes graus de severidade. Esse dado pode ser reforçado pelos achados de Sykora e colaboradores (2016) que mostraram que índices da VFC e a PIC apresentaram correlação significativa na predição da evolução funcional de 262 pacientes com TCE grave internados em UTI.

Vistisen e colaboradores (2016), também utilizaram registro de 5 minutos de gravação do sinal de ECG para analisar a relação entre as medidas clínicas e os índices da VFC em estudo com participação de 19 pacientes com sequelas após lesão encefálica adquirida, entre estes 5 pacientes com TCE. Os pacientes foram avaliados em média 37 dias após o trauma. Os

resultados mostraram correlação significativa entre os índices SDNN e LF com a habilidade funcional precoce, mas não com o instrumento de medida da independência funcional, ou seja, o estudo não mostrou a capacidade prognóstica da VFC e a evolução funcional ao longo da recuperação dos pacientes.

O estudo da VFC com registro de curta duração foi utilizado para verificar a associação entre alterações autonômicas e distúrbios emocionais em pacientes com TCE. Liao e colaboradores (2016), mostraram que menores valores de SDNN, LF, HF e VLF foram correlacionados com os pacientes que apresentaram maiores sintomas de ansiedade. No mesmo sentido, Francis e colaboradores (2016) mostraram que esses mesmos índices apresentaram correlação significativa com a capacidade dos pacientes identificarem e descreverem suas emoções. Esses estudos reforçam a significativa associação entre os índices da VFC e as alterações emocionais e sociais de pacientes com TCE em diferentes fases de evolução. Entretanto, este último estudo sugere que em fases muito tardias da evolução pós-trauma os índices da VFC podem não serem úteis na identificação dessas alterações, uma vez que o estudo não encontrou diferenças entre os grupos controle e TCE em fase tardia pós-trauma na associação entre os índices da VFC e sintomas depressivos.

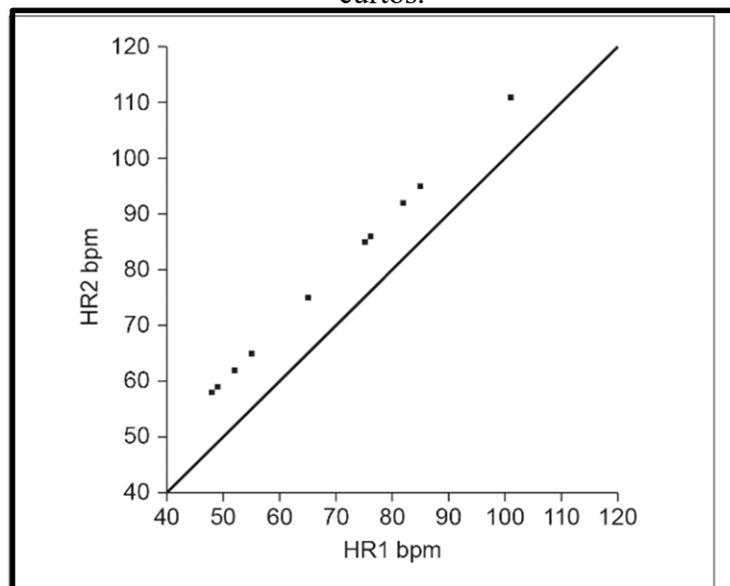
Ainda no estudo de sintomas depressivos e a associação com os índices da VFC, o estudo de Sung e colaboradores (2016) mostrou que o sexo pode ser uma variável significativa nessa análise, uma vez que dados do registro de curta duração com 109 mulheres com TCE mostrou que parâmetros da VFC indicaram que pacientes com TCE do sexo feminino com valores reduzidos dos índices LH/HF apresentaram risco cinco vezes maiores de desenvolverem depressão nas fases tardias pós-trauma quando comparadas com um grupo controle.

Nos últimos anos vários estudos buscaram apresentar a confiabilidade, viabilidade e a validade da análise dos índices da VFC através de registros ultracurtos em populações de indivíduos saudáveis (SHAFFER, MEEHAN, ZEN, 2020; BURMA *et al.*, 2021). Em estudo prospectivo com objetivo de explorar até que ponto os registros ultracurtos conseguiriam captar valores reais dos índices de VFC, Munoz e colaboradores (2015), mostraram que gravações com menos de 120 segundos foram suficientes para obter medidas precisas dos índices rMSSD e SDNN, afirmam ainda que valores de 10 segundos produziram medidas de rMSSD válidas e que 30 segundos seriam recomendados para captar valores reais do índice SDNN. O estudo de Munoz e colaboradores (2015), foi realizado com 3.387 indivíduos saudáveis, foram realizadas avaliações de gravações de 10, 30 e 120 segundos selecionados a partir de gravações de 240 e 300 segundos.

Pecchia e colaboradores (2018), buscaram identificar e “harmonizar” algoritmos mais adequados para a aplicação e análise de registro ultracurtos dos índices da VFC, através de uma revisão de literatura. A revisão faz uma crítica a ausência de metodologia rigorosa e uso inadequado dos testes estatísticos em vários estudos que abordaram a análise de registros ultracurtos. Para os autores, esse seria um dos fatores que contribuíram para a falta de confiabilidade dos recursos da VFC através de registros ultracurtos.

Shaffer, Meehan, Zen (2020), publicaram uma revisão crítica sobre as normas da VFC de registros de curta duração. Os pesquisadores investigaram a validade do critério das medições da VFC de duração ultracurta com menos de 5 minutos em comparação com registros de curto prazo (5 minutos). Os pesquisadores mostram que as análises dos dados dos estudos diferem em métodos. Ou seja, as análises de correlação/regressão quantificam grau de associação entre as variáveis, mas não a concordância. Conforme gráfico apresentado na figura 3. Como alternativa de solucionar tal questão os autores sugerem que além de certificar se que análises de correlação/ regressão são apropriadas para o estudo, os pesquisadores podem obter valores de rMSSD de 10, 20, 30, 60 e 90, 120 e 180 segundos e devem determinar o período mais curto que pode estimar uma medição de 300 segundos. Após essa análise os autores sugerem que os pesquisadores realizem etapas que compreendem desde a determinação se as medições do rMSSD estão normalmente distribuídas até a etapa a realização de um teste de igualdade até encontrar o tempo ultracurto que conseguiu substituir o registro curto.

Figura 3: Gráfico de dispersão hipotético das frequências cardíacas de registros ultracurtos e curtos.



Fonte: Shaffer, Meehan e Zen (2020).

Burma e colaboradores (2021), realizaram estudo de validação simultânea e confiabilidade re- teste comparando métricas da VFC de curta e ultracurta duração. Nesse estudo, dados da VFC de 36 indivíduos saudáveis foram analisadas em várias durações de registros ultracurtos (30, 60, 120, 180, 240 segundos), os quais foram comparados com um registro de 300 segundos. Foram tomadas medidas rigorosas quanto a metodologia, desde os equipamentos utilizados, horário do ECG, como alimentação dos participantes e, todos os registros foram realizados na posição ortostática vertical. Os resultados desse estudo mostraram que pelo menos 4 minutos de gravação são necessários para o alcance de medidas precisas sobre as métricas rMSSD e SDNN, que o mínimo de 5 minutos de gravação, é necessária para obter métricas válidas de domínio de frequência da VFC. Os autores concluem que atualmente ainda não existe uma abordagem de tamanho único para obter métricas válidas da VFC a partir de registros ultracurtos, sendo necessários mais estudos que contribuam para a adequada metodologia de uso dos registros ultracurtos na análise de dados confiáveis da VFC.

O estudo de Thong e colaboradores (2003), investigou a precisão dos índices SDNN, rMSSD e HF extraídos a partir de registros ultracurtos. Os autores compararam resultados de análises de 5 minutos e 10 segundos a partir dos registros de ECG em uma população de indivíduos saudáveis e sugerem que para o índice rMSSD 10 segundos seriam suficientes para estimativas consistentes do rMSSD de 300 segundos e que para os índices SDNN e a HF as análises de 10 segundos não foram precisas. Resultados semelhantes foram encontrados por Nussinovitch e colaboradores (2011), no estudo com participação de 70 voluntários, onde os autores avaliaram a validade dos registros ultracurtos dos índices da VFC.

Melo e colaboradores (2018), analisaram a confiabilidade dos registros ultracurtos dos índices da VFC e o efeito da respiração controlada. Para cada registro de 6 minutos da VFC, foi realizada a análise quantitativa para os intervalos de tempo 1, 2, 3 e 6 minutos, nas condições de repouso e respiração controlada. Os resultados reforçaram os achados de Thong *et al.* (2003) e de Nussinovitch *et al.* (2011), onde o índice rMSSD e a respiração espontânea são mais apropriados par medir a VFC através de métodos ultracurtos de duração. Melo e colaboradores (2020), mostraram que registros ultracurtos do índice rMSSD demonstraram confiabilidade na avaliação da carga de trabalho de indivíduos saudáveis medida através de questionário NASA-TLX.

Registros ultracurtos dos índices da VFC, vem demonstrando crescente interesse por parte de pesquisadores da área do estudo de pacientes com TCE. Abaji e colaboradores (2016),

demonstraram que mesmo em fases tardias de concussões numa amostra de 12 atletas, os índices de VFC de registro ultracurtos apresentaram diferenças quando comparados a atletas que não sofreram trauma. Hilz e colaboradores (2017) em estudo com 20 pacientes com TCE leve, 20 com TCE moderada ou grave e 20 controles saudáveis, avaliaram as diferenças na modulação autonômica em repouso e em pé dos participantes através de registro ultracurtos dos índices da VFC. O estudo mostrou que mesmo após 6 meses após o TCE, registros de 2 minutos dos índices da VFC, foram capazes indicar que a disfunção autonômica em repouso e em pé foi mais pronunciada nos pacientes com TCE grave ou moderado do que nos com TCE leve.

A partir desses referenciais teóricos elaboramos o presente estudo sobre a variabilidade da frequência cardíaca em pacientes sobreviventes de TCE grave.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar a VFC e seus determinantes em pacientes sobreviventes TCE grave.

2.1.1 Objetivos Específicos

- Investigar os índices do tônus autonômico cardíaco (VFC) e seus preditores um ano após internação por TCE grave
 - Analisar a associação entre os índices da VFC e o desfecho funcional de pacientes um ano após TCE grave
 - Comparar a confiabilidade de índices da VFC em diferentes durações de tempo (5 min, 1min e 30 seg) na avaliação do tônus autonômico cardíaco de pacientes sobreviventes TCE grave.

3 JUSTIFICATIVA

O TCE é um problema crescente de saúde e socioeconômico mundial, que pode acarretar dificuldades emocionais, comportamentais e de funcionalidade aos indivíduos. O comprometimento cognitivo e emocional após um TCE grave persistente ocorre em uma parcela significativa de pacientes nas fases crônicas pós-trauma, mesmo em indivíduos que relatam a percepção de boa recuperação funcional. O TCE pode acarretar mudanças na modulação autonômica decorrente de lesões em estruturas que compõe a rede autonômica cerebral ou suas conexões. A rede autonômica cerebral modula os órgãos do corpo humano do através sistema nervoso autônomo (SNA), formado pelo sistema nervoso simpático e parassimpático. No coração o SNA regula o ritmo cardíaco através das sinapses no nó sinoatrial produzindo as respostas adaptativas que podem ser analisadas através da determinação da VFC. Estudos prévios sugerem que pacientes com TCE, quando comparados a indivíduos saudáveis, podem apresentar disfunções autonômicas, incluindo anormalidades do tônus autonômico cardíaco, caracterizadas pela redução na VFC. Estes estudos em sua maioria são retrospectivos, com amostras relativamente pequenas de pacientes e sem controle adequado de perdas de seguimento. Tais limitações metodológicas acarretam riscos substanciais de vieses de seleção e, portanto, necessitam uma confirmação através de estudos mais controlados. Além disso, não há na literatura estudos utilizando análise combinada de variáveis preditivas de VFC utilizando modelos de regressão logística múltipla para minimizar os vieses de confusão no caso das associações descritas. Por fim, o Brasil é um país com substancial número de sobreviventes de TCE, mas não existem informações de natureza prospectiva e controlada sobre a ocorrência de disfunção autonômica nestes pacientes. Esse estudo se justifica por: 1) apresentar um desenho que permite reduzir e controlar o impacto de perdas de seguimento comumente observadas em estudos de seguimento em TCE; 2) avaliar a existência ou não de disfunção autonômica e seus preditores independentes em pacientes brasileiros sobreviventes de TCE grave; 3) avaliar a acurácia de registros mais curtos de HRV em pacientes sobreviventes de TCE grave.

4 METODOLOGIA

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo de coorte longitudinal, prospectivo, de pacientes TCE graves internados durante a fase aguda em dois hospitais públicos de referência em TCE na rede pública de saúde do estado de Santa Catarina, sul do Brasil.

4.2 LOCAL DO ESTUDO

Unidades de Terapia Intensiva do Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) e do Hospital Regional de São José Dr. Homero de Miranda Gomes (HRHMG). Unidade de neurofisiologia clínica do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago (HU/UFSC).

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi realizado considerando os pressupostos éticos da Resolução CNS 466/12 (CNS, 2012). Foi obtido termo de consentimento livre e esclarecido de todos os responsáveis legais pelo paciente previamente à inclusão deste no estudo. O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina Sob o registro nº 02832612.6.1001.0121 na Plataforma Brasil Registro.

4.4 POPULAÇÃO

Cento e três pacientes internados com TCE grave (ECG <9), nas UTI do HGCR e do HRHMG, foram incluídos no estudo, destes 56 (54,4%) recusaram se a participar ou não foram localizados. A amostra da primeira parte incluiu 47 pacientes com TCE. Após recuperação de dados faltantes de um paciente, a segunda parte contou com 48 pacientes com TCE. O grupo controle foi composto por 38 indivíduos saudáveis. Os indivíduos do grupo controle foram os acompanhantes dos pacientes que aceitaram participar do estudo e preencheram os critérios de inclusão de não apresentar doença cardíaca prévia e/ou queixa de saúde no momento da realização do exame de eletrocardiograma.

O tempo de duração do estudo foi de 22 meses entre abril 2014 e janeiro de 2016. Todos os pacientes com diagnóstico de TCE grave, confirmados por exame de TC e Classificação conforme Escala de Coma *Glasgow* (valores entre 8 e 3). O exame de TC foi realizado nos respectivos hospitais da internação da fase aguda e a classificação em TCE grave foi realizada pelas respectivas equipes de neurocirurgia que acompanharam os pacientes desde a admissão até a alta hospitalar. Todos os pacientes incluídos na análise estatística realizaram exame de ECG após um ano do TCE na Unidade de Neurofisiologia Clínica do HU/UFSC.

4.4.1 Critérios de inclusão

Pacientes TCE maiores de 18 anos de ambos os sexos, Escala Coma de *Glasgow* de 8 ou menos após ressuscitação neurocirúrgica aguda, sem sedação, ou deterioração para esse nível dentro de 48 horas após a admissão hospitalar e evolução favorável conforme a *Glasgow Outcome Scale* (GOS) pontuação 4 ou 5 um ano após a hospitalização, quando o ECG foi realizado.

Paciente e/ou responsável legal de acordo com a necessidade, que na presença do paciente fosse apto a entender e fornecer o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por escrito e capaz de permitir a realização do exame de ECG um ano após o TCE.

Pacientes que apresentaram condições de transporte do domicílio até o HU/UFSC onde foi realizado o ECG.

4.4.2 Critérios de exclusão

Pacientes com TCE como consequência de lesão penetrante.

Pacientes que foram classificados primeiramente como TCE grave e, após 48 horas da admissão hospitalar foram reclassificados como TCE moderado ou leve pela equipe de neurocirurgia dos hospitais parceiros da pesquisa.

Pacientes moradores de fora da região metropolitana de Florianópolis foram excluídos devido as dificuldades de acompanhamento dos mesmos.

Pacientes onde o ECG mostrou a má qualidade do sinal durante o período de amostragem predeterminado.

Pacientes com doença cardíaca previamente conhecida (registros médicos ou confirmação oral do paciente).

4.5 PROCEDIMENTOS CLÍNICOS

A coleta dos dados da fase da internação hospitalar das variáveis demográficas, clínicas, radiológicas, laboratoriais e neurocirúrgicas foram coletadas diretamente do prontuário eletrônico dos pacientes através de consulta via programa *Micromed*® nos computadores dos setores das enfermarias de Neurologia e Neurocirurgia dos hospitais parceiros do estudo. Os dados clínicos, demográficos, radiológicos, laboratoriais e neurocirúrgicos foram coletados conforme questionário utilizado pela equipe de pesquisa em Neurotrauma da UFSC sob coordenação do Prof. Roger Walz (APÊNDICE B).

Para a gravação eletrocardiográfica foi utilizado o amplificador *Nihon Kohden*® (amostragem em 512 Hz). Todas as gravações de ECG ocorreram entre 14h e 16h em posição supina. A área da pele onde foram colocados os eletrodos de Ag/AgCl descartáveis foi limpa com álcool isopropílico (70%). Os eletrodos foram colocados em uma configuração de tórax triangular. Os primeiros 5 minutos de registro do ECG sem artefatos musculares foram usados para análise da VFC. A identificação do complexo QRS, a extração dos intervalos RR e a análise da VFC foram realizadas no *software Kubios v2.3* (TARVAINEN *et al.*, 2014). Os seguintes domínios de tempo e frequência dos índices da VFC foram calculados: a) Intervalos RR médios (RR, ms); b) Frequência cardíaca média (FC, bpm); c) Desvio padrão dos intervalos RR (SDNN, ms), um índice de equilíbrio simpático/parassimpático; d) Raiz quadrada média das diferenças sucessivas dos intervalos RR (rMSSD, ms), um índice de controle parassimpático do tônus cardíaco ; e) Porcentagem de intervalos RR com diferença em intervalos RR sucessivos maiores que 50 ms (pNN50, %); f) Frequência muito baixa (0,01 – 0,04 Hz, VLF, ms²); g) Baixa frequência (0,04 – 0,15 Hz, LF, ms²); h) Alta frequência (0,15 – 0,4 Hz, HF, ms²). Uma janela de Hanning de transformação rápida de Fourier foi usada na largura de 256 s com 50% de sobreposição foi usada para análise de índices de domínio de frequência. A extração de todos os índices de VFC foi baseada nas recomendações da (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1996). Na segunda parte do estudo os registros de 5 minutos foram reanalisados em épocas consecutivas de 1 minuto (1° - 1min; 2° - 1min; 3° - 1min; 4° - 1min; 5° - 1min) e períodos de 30 segundos (1° - 30seg; 2° - 30seg; 3° - 30seg; 4° - 30seg; 5° - 30seg). Para evitar viés de seleção, os períodos de 30 segundos foram selecionados da última seção de tempo de períodos consecutivos de 1 minuto.

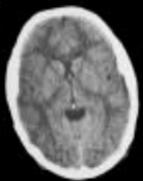
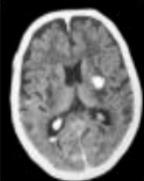
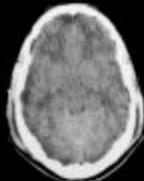
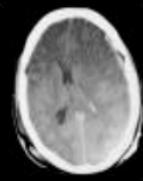
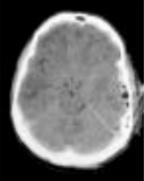
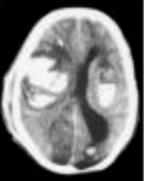
4.6 INSTRUMENTOS DO ESTUDO

Para classificação dos pacientes quanto a gravidade do TCE foi utilizada a Escala do Coma de *Glasgow*. A Escala do Coma de *Glasgow*, é o instrumento de avaliação mais utilizado para classificar a gravidade do TCE. A escala é composta por três domínios independentes, a abertura ocular, resposta verbal e melhor resposta motora. A pontuação da escala compreende valores de 3 a 15 pontos, sendo que quanto maior a pontuação maior será o nível de consciência do paciente. Indivíduos com escores na Escala de Coma de *Glasgow* 3 a 8 pontos são classificados como TCE graves; 9 a 12 como moderados e 13 a 15 pontos como TCE leves (TEASDALE; JENNET, 1974).

Para classificação do desfecho funcional dos pacientes na fase crônica foi aplicada a *Glasgow Outcome Scale* (GOS), que foi descrita por Jennett e Bond (1975) e tem sido amplamente empregada para a avaliação dos desfechos de pacientes com TCE. A GOS leva em consideração as sequelas físicas, sociais e cognitivas dos indivíduos. A GOS apresenta cinco níveis, sendo (1) igual a óbito, (2) estado vegetativo persistente, (3) incapacidade grave, (4) deficiência moderada e (5) igual a incapacidade leve/boa recuperação, ou seja, quanto menor a pontuação pior é o desfecho e cinco é o melhor desfecho.

Para categorizar as lesões cranianas do TCE baseada nas informações obtidas através do exame de TC utilizamos a Classificação de Marshall *et al.* (1992), conforme Figura 4.

Figura 4: Classificação de Marshall

| Tipo de lesão | L. Difusa tipo I | L. Difusa tipo II | L. Difusa tipo III | L. Difusa tipo IV | Massa Evacuável | Massa não Evacuável |
|-----------------------------------|---|---|---|--|---|---|
| Características radiológicas | TC normal | Pequenas lesões (Linha média centrada e cisternas visíveis) | Swelling bilateral (Ausência de cisternas de base) | Swelling unilateral (Linha média desviada >5mm) | Qualquer lesão evacuável | Lesão >25ml não evacuável |
| TC exemplo com cada tipo de lesão |  |  |  |  |  |  |

Fonte: Bertotti (2009)

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os dados apresentaram distribuição normal para o teste de *Shapiro-Wilk* ($p > 0,05$). Na primeira parte do estudo as comparações da distribuição das características demográficas, clínicas, laboratoriais e de neuroimagem entre os pacientes que realizaram a avaliação da VFC (Grupo VFC) ou não fizeram a avaliação da VFC (Grupo Não VFC) foram analisadas por qui-quadrado ou Teste T. O teste t também foi usado para comparar os índices de VFC entre o grupo controle e os pacientes com TCE. Na análise inferencial univariada entre índices clínicos com VFC foi realizada correlação de Pearson. As variáveis com $p < 0,15$ na análise univariada foram incluídas na regressão linear múltipla *stepwise* para avaliar a associação entre as variáveis clínicas e índices da VFC no grupo TCE. Na segunda parte do estudo o teste t foi usado para comparar os índices de VFC entre o grupo controle e os pacientes com TCE. A análise inferencial univariada entre índices clínicos com VFC foi realizada usando Chi2, teste t ou ANOVA para variáveis categóricas e correlação de Pearson para as variáveis contínuas. As variáveis com $p < 0,1$ da análise univariada foram incluídas na regressão linear múltipla *stepwise* para avaliar a associação entre clínica e índices de VFC no grupo TCE. A validade de todos os modelos finais de regressão múltipla requereu os seguintes pressupostos: a) ausência de heterocedasticidade (*Breusch-Pagan hettest*); b) ausência de multicolinearidade (fator de inflação de variância); c) normalidade dos resíduos distribuídos (teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*). Variáveis com nível de “p” $< 0,05$ foram consideradas estatisticamente significativas nos modelos de regressão finais. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados no pacote estatístico *Stata* 14.0, versão 14.

5 RESULTADOS

As tabelas de 1 a 4 mostram os resultados das análises incluídas no primeiro artigo que apresentou os seguintes objetivos: Investigar os índices do tônus autonômico cardíaco (VFC) e seus preditores um ano após internação por TCE grave; Analisar a associação entre os índices da VFC e o desfecho funcional de pacientes um ano após TCE grave. As tabelas de 5 a 7 mostram os resultados do segundo artigo, onde o objetivo foi comparar a confiabilidade de índices da VFC em diferentes durações de tempo (5 min, 1min e 30 segs.) na avaliação do tônus autonômico cardíaco de pacientes sobreviventes TCE grave.

Cento e três pacientes internados com TCE grave (ECG <9), nas UTI do HGCR e do HRHMG, foram incluídos no estudo, destes 56 (54,4%) recusaram se a participar ou não foram localizados. Um paciente foi excluído devido aos artefatos do registro eletrocardiográfico. A amostra de 47 pacientes sobreviventes de TCE grave.

As características clínicas e demográficas dos pacientes com TCE estão apresentadas na tabela 1. Os grupos não HRV e HRV tiveram distribuição semelhante de sexo, idade, classificação de Marshall TC, presença de HSA na TC de crânio, trauma associado (abdominal ou torácico), exame das pupilas, parâmetros laboratoriais e hemodinâmicos, ocorrência de infecção (pneumonia e infecção do trato urinário), monitorização da PIC, dias de permanência na UTI e no Hospital e resultado funcional pela GOS um ano após a lesão (quando foi coletada a VFC). O grupo VFC apresentou valor ligeiramente significativo ($p = 0,03$), valores piores na Escala de Coma de *Glasgow* da admissão na UTI (ver Tabela 1) mas, os valores foram semelhantes para a variável GOS dos pacientes não avaliados um ano após a lesão quando a avaliação da VFC foi feita ($p = 0,37$).

A comparação das características demográficas e dos índices da VFC entre pacientes com TCE e o grupo controle estão apresentados na Tabela 2. Não houve diferença significativa para a distribuição de idade ($t = 1,32$, $p = 0,19$) e sexo ($0,70$, $p = 0,40$) entre pacientes e controles. Não foram observadas diferenças no R-R ($t = 0,07$, $p = 0,93$) entre pacientes e controles. No entanto, em comparação com os controles, os pacientes apresentaram uma média significativamente menor em seus índices SDNN ($t = 1,96$, $p = 0,05$) e rMSSD ($t = 4,80$, $p < 0,001$).

Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos pacientes com TCE

| Variáveis | Frequencia (%) ou média ± DP n = 103 | VFC Avaliação | | “p” valor |
|--|--|---------------------------------|-----------------------|--------------|
| | | Não VFC Grupo n = 56 (54.4%) | VFC n = 47 (45.6%) | |
| Sociodemográficas | | | | |
| Sexo | | | | |
| Feminino | 16 (15.5) | 07 (12.5) | 9 (19.1) | |
| Masculino | 87 (84.5) | 49 (87.5) | 38 (80.9) | 0.42 |
| Idade, anos | 36.9 (16.4) | 39.5 ± 17.1 | 33.9 ± 15.2 | 0.28 |
| Admissão Clínica e Laboratoriais | | | | |
| Marshall CT classificação^a | | | | |
| Marshall I | 10 (9.9) | 05 (9.3) | 5 (10.6) | |
| Marshall II | 25 (24.8) | 14 (25.9) | 11 (23.4) | |
| Marshall III | 41 (40.6) | 20 (37.0) | 21 (44.7) | |
| Marshall IV | 12 (11.9) | 06 (11.1) | 6 (12.8) | |
| Marshall V | 13 (12.9) | 09 (16.7) | 4 (8.5) | 0.77 |
| HSA^a | | | | |
| Não | 59 (58.4) | 31 (57.4) | 28 (59.5) | |
| Sim | 42 (41.6) | 23 (42.6) | 19 (40.4) | 0.84 |
| Trauma Associado | | | | |
| Não | 41 (39.8) | 23 (38.3) | 18 (38.3) | |
| Sims | 62 (60.2) | 33 (58.9) | 29 (61.7) | 0.83 |
| Escala Coma Glasgow | | | | |
| 3 | 29 (28.2) | 17 (30.4) | 12 (25.5) | |
| 4 | 06 (5.8) | 02 (3.6) | 4 (8.5) | |
| 5 | 03 (2.9) | 0 | 3 (6.4) | |
| 6 | 10 (9.7) | 02 (3.6) | 8 (17.0) | |
| 7 | 18 (17.5) | 10 (17.9) | 8 (17.0) | |
| 8 | 37 (35.9) | 25 (44.6) | 12 (25.5) | 0.03 |
| Exame Pupilas^b | | | | |
| Isocóricas | 84 (82.4) | 45 (81.8) | 39 (83.0) | |
| Anisocóricas | 17 (16.7) | 09 (16.4) | 8 (17.0) | 0.65 |
| Parametros | | | | |
| Hemodinâmicos | | | | |
| PA Sistólica, mmHg | 126.6 (20.8) | 125.6 (23.6) | 127.7 (17.1) | 0.12 |
| PA Diastólica, mmHg | 72.8 (14.1) | 71.4 (16.1) | 74.5 (11.2) | 0.24 |
| FC, bp/min | 85.7 (19.4) | 87.3 (19.6) | 83.7 (10.2) | 0.82 |
| Resultados Laboratoriais | | | | |
| Hematócrito, % | 31.5 (6.4) | 31.4 (6.3) | 31.6 (6.5) | 0.87 |
| Hemoglobina, g/dl | 11.7 (7.3) | 12.3 (9.6) | 10.9 (2.2) | 0.33 |
| Leucocitos, p/ ml | 13865.2 (5205.8) | 13718.0 (4761.0) | 14057 (5794) | 0.24 |
| Plaquetas | 171460.7 (63929.1) | 168269 (671610) | 175564 (60145) | 0.87 |
| Sódio, mmol/ml | 139.4 (5.50) | 139.6 (5.5) | 140.5 (5.5) | 0.93 |
| Infecção Durante Hospitalização^c | | | | |
| Não | 54 (54.5) | 27 (57.4) | 27 (57.4) | |
| Sim | 45 (52.5) | 25 (48.1) | 20 (42.6) | 0.69 |
| PIC monitorização^e | | | | |
| Não | 58 (57.4) | 34 (60.7) | 24 (53.4) | |
| Sim | 43 (42.6) | 22 (39.3) | 21 (46.7) | 0.55 |
| Tempo Ventilação Mecânica, dias | | | | |
| UTI tempo, dias | 11.9 (8.2) | 11.6 (8.6) | 12.6 (7.0) | 0.49 |
| Hospitalização tempo, dias | 15.0 (8.7) | 14.9 (9.6) | 15 ± 7.5 | 0.37 |
| Hospitalização tempo, dias | 33.0 (16.2) | 33.43 (15.9) | 32.6 ± 16.5 | 0.86 |

Glasgow Outcome Scale^e

| | | | | |
|---|-----------|-----------|-----------|------|
| 2 | 03 (3.0) | 02 (3.6) | 0 | |
| 3 | 27 (26.2) | 17 (30.4) | 10 (21.7) | |
| 4 | 33 (30.0) | 18 (32.1) | 15 (32.6) | |
| 5 | 40 (38.8) | 19 (33.9) | 21 (45.7) | 0.36 |

^a Classificação de Marshall TC e HSA não foram avaliados em 2 pacientes do grupo sem VFC;

^b Um paciente do grupo Sem VFC apresentou midríase bilateral.

^c Todos os pacientes com infecção tiveram pneumonia e sete também tiveram infecção do trato urinário baixo. Todos foram tratados com antibióticos de amplo espectro. Informações sobre infecções não foram coletadas em 4 pacientes do grupo sem VFC;

^d Os dados de PIC não estavam disponíveis em 2 pacientes do grupo HRV;

^e A GOS não foi determinada em um paciente do grupo HRV.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Tabela 2: Pacientes com TCE apresentam índices de VFC mais baixos em comparação ao grupo controle saudável pareado por idade.

| Variável | Frequência ou média ± DP | | X ² or T | p |
|--------------------|--------------------------|-----------------|---------------------|--------|
| | Controles | TCE | | |
| Sexo* | | | | |
| <i>Feminino</i> | 10 | 9 | | |
| <i>Masculino</i> | 28 | 38 | 0.70 | 0.40 |
| Idade, anos | 32.67 ± 11.96 | 37.18 ± 15.56 | 1.32 | 0.19 |
| R-R, ms | 959.72 ± 171.46 | 962.36 ± 181.12 | 0.07 | 0.93 |
| SDNN, ms | 54.93 ± 27.71 | 44.56 ± 21.11 | 1.96 | 0.05 |
| rMSSD, ms | 54.08 ± 30.96 | 27.96 ± 19.17 | 4.80 | <0.001 |

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

As correlações entre os dados clínicos e demográficos com os índices da VFC estão apresentadas na Tabela 3. A análise univariada mostrou correlação entre SDNN e idade ($r = -0,41$, $p = 0,004$), dias de permanência na UTI ($r = 0,33$, $p = 0,02$) e no hospital ($r = -0,42$, $p = 0,004$). Houve uma tendência não significativa de correlação entre a classificação SDNN e Marshall TC ($-0,24$, $p = 0,11$) e a ocorrência de infecção durante a internação.

O teste de Pearson mostrou correlação entre o índice rMSSD e idade ($r = -0,29$, $p = 0,05$), ocorrência de infecção ($r = -0,35$, $p = 0,02$), tempo de permanência na UTI ($r = -0,28$, $p = 0,04$) e no hospital ($r = -0,36$, $p = 0,01$). Como esperado, houve associação significativa entre a ocorrência de infecção e o tempo de permanência na UTI ($r = 0,41$, $p < 0,001$) e internação ($r = 0,37$, $p < 0,001$) (dados não apresentados).

Observou-se uma tendência não significativa entre a classificação Marshall TC e o índice SDNN ($-0,24$, $p = 0,11$) e o rMSSD ($-0,22$, $p = 0,14$). As variáveis que apresentaram

correlação com $p < 0,15$ foram incluídas na análise de regressão linear múltipla. Não houve correlações significativas entre as demais variáveis e os índices da VFC analisados.

Um ano após a internação, a GOS foi de 3 em 12 pacientes avaliados (25,5%), 4 em 15 pacientes (31,9%) e 5 em 20 pacientes (42,6%). Não foram observadas associações significativas entre o desfecho funcional determinado pela GOS e o SDNN ($p = 0,18$) ou rMSSD ($p = 0,46$) conforme Tabela 3.

Tabela 3: Correlações de Pearson entre os índices de VFC e variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e de neuroimagem.

| Variável | SDNN | | rMSSD | |
|------------------------------------|--------------|----------------|--------------|---------------|
| | "r" CC | "p" valor | "r" CC | "p" valor |
| Sociodemográficas | | | | |
| Masculino | 0.11 | 0.45* | 0.07 | 0.61* |
| Idade | -0.41 | 0.004** | -0.29 | 0.05** |
| Admissão em UTI | | | | |
| Marshall TC classificação (1 to 5) | -0.24 | 0.11** | -0.22 | 0.14** |
| HSA | -0.20 | 0.15 | -0.07 | 0.96 |
| Trauma Associado | -0.06 | 0.71 | -0.14 | 0.35 |
| Escala de Coma <i>Glasgow</i> | -0.11 | 0.46 | 0.00 | 0.96 |
| Pupilas | -0.08 | 0.60 | -0.15 | 0.30 |
| PA Sistólica, mmHg | 0.05 | 0.73 | 0.10 | 0.54 |
| PA Diastólica mmHg | -0.10 | 0.54 | 0.09 | 0,54 |
| FC, bp/min | -0.19 | 0.22 | -0.05 | 0.74 |
| Hematócrito, % | 0.10 | 0.52 | -0.39 | 0.81 |
| Hemoglobina, g/dl | 0.17 | 0.29 | 0.00 | 1.00 |
| Leucócitos, p/ml | 0.05 | 0.75 | -0.06 | 0.71 |
| Plaquetas | 0.09 | 0.58 | -0.35 | 0.84 |
| Sódio, mmol/L | 0.10 | 0.54 | 0.00 | 0.99 |
| Infecção durante a hospitalização | -0.26 | 0.07** | -0.35 | 0.02** |
| PIC monitorização | -0.02 | 0.87 | 0.06 | 0.91 |
| UTI tempo, dias | -0.33 | 0.02** | -0.28 | 0.04** |
| Hospital tempo, dias | -0.42 | 0.004** | -0.36 | 0.01** |
| Desfecho Funcional | | | | |
| <i>Glasgow Outcome Scale</i> | 0.20 | 0.18 | 0.11 | 0.46 |

Variáveis em negrito e marcadas com asterisco foram incluídas na análise de regressão linear múltipla.

* O sexo foi incluído na regressão linear múltipla devido ao desequilíbrio observado entre pacientes e controles.

** Variáveis que apresentam correlação com índices de VFC com nível "p" inferior a 0,15.

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

A Tabela 4 apresenta modelos de regressão finais para associação entre as variáveis clínicas e sociodemográficas com os índices da VFC dos pacientes com TCE. Os modelos de regressão finais mostram que idade, tempo de internação e a ocorrência de infecção são preditores negativos para ambos os índices SDNN e rMSSD. Considerando a colinearidade entre a ocorrência de infecção e o tempo de internação, fizemos dois modelos preditivos para os modelos dos índices da VFC combinando ocorrência de infecção ou tempo de internação e idade (ver tabela 4). A idade e a hospitalização juntas preveem 28% da variação do SDNN (Modelo final 1). Resultados semelhantes foram observados incluindo no modelo a idade e a ocorrência de infecção (Modelo final 2). O modelo Final 3 combinando idade e tempo de internação explicou 14% da variação do rMSSD. Uma predição ligeiramente melhor da variação do rMSSD (20%) foi observada quando a idade e a infecção durante a hospitalização foram incluídas no modelo (Modelo final 4). Não houve variáveis clínicas ou sociodemográficas associadas à RR para gerar um modelo preditivo (dados não apresentados).

Tabela 4: Variáveis preditivas de SDNN e rMSSD

| Variável | r coeficiente | r ² ajustado | B coeficiente (CI 95%) | "p" valor |
|-----------------------------------|---------------|-------------------------|---------------------------|-----------|
| SDNN | | | | |
| Modelo Inicial | 0.60 | 0.36 | | 0.005 |
| Constante | | | 67.61 (43.93 a 91.30) | <0.001 |
| Masculino | | | 13.221 (-2.38 a 28.83) | 0.09 |
| Idade (anos) | | | -0.49 (-0.88 a -0.10) | 0.02 |
| Marshall TC classificação (1 a 5) | | | -0.87 (-6.43 a 4.70) | 0.75 |
| Infecção durante Hospitalização | | | -9.52 (-22.97 a 3.92) | 0.16 |
| UTI tempo (dias) | | | 0.14 (-1.25 a 1.54) | 0.84 |
| Hospitalização tempo (dias) | | | -0.42 (-1.03 a 0.18) | 0.15 |
| Modelo Final 1 | 0.52 | 0.28 | | < 0.001 |
| Constante | | | 73.81 (58.0 a 89.60) | < 0.001 |
| Idade | | | -0.46 (-0.84 a -0.08) | 0.02 |
| Hospitalização tempo | | | -0.45 (-0.80 a -0.10) | 0.01 |
| Modelo Final 2 | 0.52 | 0.27 | | 0.001 |
| Constante | | | 71.65 (56.70 a 86.61) | <0.001 |
| Idade | | | -0.63 (-1.00 a -0.26) | 0.001 |
| Infecção durante Hospitalização | | | -13.56 (-24.76 a -2.36) | 0.02 |
| rMSSD | | | | |
| Modelo Inicial | 0.54 | 0.29 | | |
| Constante | | | 44.86 (22.18 a 67.54) | < 0.001 |
| Masculino | | | 9.05 (-5.89 a 23.99) | 0.23 |
| Idade (anos) | | | -0.72 a 0.03) | 0.07 |
| Marshall TC classificação (1a 5) | | | (-6.23 a 4.43) | 0.73 |
| Infecção durante Hospitalização | | | -13.34 (-26.21 a -0.47) | 0.04 |
| UTI tempo(dias) | | | 0.59 (-0.74 a 1.93) | 0.38 |
| Hospitalização tempo (dias) | | | -0.42 (-1.02 a 0.16) | 0.15 |
| Modelo Final 3 | 42.3 | 0.14 | | 0.01 |
| Constante | | | (34.12 a 64.57) | <0.001 |
| Idade | | | -0.29 (-0.66 a -0.08) | 0.12 |
| Hospitalização tempo | | | -0.37 (-0.71 a -0.03) | 0.03 |
| Modelo Final 4 | 0.48 | 0.20 | | 0.003 |
| Constante | | | 49.01 (35.19 a 62.94) | < 0.01 |
| Idade (Anos) | | | -0.43 (-0.77 a -0.09) | 0.01 |
| Infecção durante Hospitalização | | | -15.14 (-25.52 a -4.75) | 0.005 |

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Os resultados dessa parte do estudo sugerem que embora o tônus parassimpático autonômico cardíaco esteja prejudicado e negativamente associado à idade avançada, a infecção respiratória e a hospitalização prolongada, ele não prediz o resultado funcional dos pacientes um ano após TCE.

As tabelas a seguir apresentam os resultados do estudo realizado para o segundo artigo, que como informado anteriormente, teve o objetivo de comparar a confiabilidade de índices da VFC em diferentes durações de tempo (5 min, 1min e 30 segs.) na avaliação do tônus autonômico cardíaco de pacientes sobreviventes TCE grave.

Os dados clínicos e demográficos dos pacientes com TCE estão apresentados na Tabela 5. Este estudo incluiu 9 mulheres (18,75%) e 39 homens (81,25%) com idade média de 37,18 (\pm 15,56) anos. Os pacientes tiveram tempo médio de internação de 30,60 (\pm 16,49) dias com tempo médio de UTI de 15,00 (\pm 7,51) dias. A maioria dos pacientes com TCE apresentou trauma associado (61,7%) e classificação de Marshall III (44,68%). A distribuição da Escala de Coma de *Glasgow* mostrou que 55,32% dos pacientes estavam distribuídos nos escores 6 (12,77%), 7 (17,02%) e 8 (25,53%), além disso, 82,98% apresentaram pupilas isocóricas. A maioria dos pacientes apresentou escore 3 (56,25%) na GOS na alta hospitalar.

Tabela 5: Características clínicas e demográficas dos pacientes com TCE.

| Variáveis | Frequência (%) ou Média \pm Desvio Padrão |
|---|---|
| Sexo | |
| Feminino | 9 (19.1) |
| Masculino | 38 (80.9) |
| Classificação de Marshall | |
| Marshall I | 5 (10.64) |
| Marshall II | 11 (23.40) |
| Marshall III | 21 (44.68) |
| Marshall IV | 6 (12.77) |
| Marshall V | 4 (8.51) |
| Hemorragia Subaracnóide | |
| Não | 28 (59.57) |
| Sim | 19 (40.43) |
| Trauma Associado | |
| Não | 18 (38.30) |
| Sim | 29 (61.70) |
| Escala de Coma de <i>Glasgow</i> | |
| 3 | 14 (29.79) |
| 4 | 4 (8.51) |
| 5 | 3 (6.38) |
| 6 | 8 (17.0) |
| 7 | 8 (17.0) |
| 8 | 12 (25.53) |
| Pupilas | |
| Isocóricas | 39 (82.98) |
| Anisocóricas | 8 (17.02) |
| Educação (anos) | 9.02 \pm 2.99 |
| Idade (anos) | 37.18 \pm 15.56 |
| Tempo de UTI Dias | 15.00 \pm 7.51 |
| Tempo de Hospitalização dias | 32.60 \pm 16.49 |

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

A análise da correlação de Pearson entre os tempos de 5 minutos e 1 minuto e 30 segundos dos índices de VFC estão apresentadas na Tabela 6. Para o tempo de 1 minuto, os índices de VFC no domínio do tempo (RR, FC, SDNN, rMSSD e pNN50) apresentaram médias mais altas r (r 0,84 a 0,99) quando comparados aos índices de domínio de frequência (VLF, LF, HF) (r 0,30 a 0,93), os mesmos resultados são observados para o tempo de 30 segundos (tempo: r 0,80 a 0,99; frequência r 0,24 a 0,93). Os coeficientes r médios foram maiores nos tempos de 1 minuto (r 0,84 a 0,99) e no domínio da frequência (r 0,30 a 0,93), quando comparados ao tempo de 30 segundos (tempo: r 0,80 a 0,99; frequência r 0,24 a 0,93). O rMSSD apresentou valores de r maiores em comparação com os outros índices da VFC para o tempo de 1 minuto ou 30 segundos (todos os períodos de tempo com $r = 0,99$, $p < 0,05$).

Tabela 6: Análise de correlação de Pearson dos índices da VFC entre os tempos.

| Tempo 1 min | 1° min | 2° min | 3° min | 4° min | 5° min | Média coeficiente r |
|------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---|
| RR (ms) | 0.991* | 0.981* | 0.991* | 0.981* | 0.989* | 0.986 |
| SDNN (ms) | 0.813* | 0.855* | 0.818* | 0.881* | 0.877* | 0.848 |
| FC (bpm) | 0.991* | 0.988* | 0.991* | 0.986* | 0.990* | 0.989 |
| rMSSD (ms) | 0.994* | 0.994* | 0.995* | 0.991* | 0.994 | 0.993 |
| pNN50 (%) | 0.989* | 0.988* | 0.985* | 0.975* | 0.980* | 0.983 |
| VLF (ms ²) | 0.258 | 0.260 | 0.176 | 0.397 | 0.443 | 0.306 |
| LF (ms ²) | 0.796* | 0.891* | 0.838* | 0.855* | 0.849* | 0.845 |
| HF (ms ²) | 0.939* | 0.947* | 0.957* | 0.879* | 0.972* | 0.938 |
| Tempo de 30 seg | 1° seg | 2° seg | 3 seg | 4 seg | 5 seg | Média coeficiente r |
| RR (ms) | 0.989* | 0.988* | 0.976* | 0.974* | 0.971* | 0.979 |
| SDNN (ms) | 0.870* | 0.843* | 0.802 | 0.859* | 0.673* | 0.809 |
| HR (bpm) | 0.990* | 0.989* | 0.983* | 0.976* | 0.984* | 0.984 |
| rMSSD (ms) | 0.993* | 0.995* | 0.995* | 0.995* | 0.994* | 0.994 |
| pNN50 (%) | 0.980* | 0.985* | 0.966* | 0.975* | 0.978* | 0.976 |
| VLF (ms ²) | 0.136 | 0.291 | 0.355 | 0.287 | 0.157 | 0.245 |
| LF (ms ²) | 0.808* | 0.818* | 0.716* | 0.418 | 0.772* | 0.780 |
| HF (ms ²) | 0.927* | 0.962* | 0.874* | 0.960* | 0.946* | 0.931 |

Intervalos RR médios (RR, ms); Frequência cardíaca média (FC, bpm); Desvio padrão dos intervalos RR (SDNN, ms); Raiz quadrada média das diferenças sucessivas de intervalos RR (rMSSD, ms); Porcentagem de intervalos RR com diferença em intervalos RR sucessivos maiores que 50 ms (pNN50, %); Frequência muito baixa (0,01 – 0,04 Hz, VLF, ms²); Baixa frequência (0,04 – 0,15 Hz, LF, ms²); Alta frequência (0,15 – 0,4 Hz, HF, ms²); $p < 0,05$ para correção das comparações múltiplas de Bonferroni (*)

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Os valores da comparação da ANOVA entre os valores médios de 5 minutos com 1 minuto e 30 segundos dos índices da VFC estão apresentados na Tabela 7. A análise ANOVA

mostrou que não houve diferença na comparação dos valores médios da VFC entre os períodos de 5 minutos com 1 minuto ($p > 0,05$), mas a comparação *post-hoc* indicou que a média da VLF ($F = 1,95, p = 0,08$) $p < 0,05$ na análise *post-hoc* para 1°, 3° e 5° tempos.

A comparação entre o tempo de 30 segundos com valores médios da HRV de 5 minutos mostrou que os valores médios dos tempos de VFC de 30 segundos foram significativamente diferentes ($F = 10,75, p = 0,0001$) e a comparação *post-hoc* indicou que alguns períodos SDNN foram significativamente diferentes ($F = 1,17, p = 0,32$, mas $p < 0,05$ para análise *post-hoc* dos tempos 1° e 4°), não foram observadas diferenças significativas na comparação com outros índices. O rMSSD apresentou menor porcentagem de variações no índice nos períodos do tempo de 1 minuto (0,97%) e 30 segundos (0,46%) em comparação com outros índices de VFC.

Tabela 7: Comparação das médias dos índices de VFC entre os tempos

| Variável | 5min | 1° época | 2° época | 3° época | 4° época | 5° época | %Δ | F (p) |
|------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|----------------|
| | época | 1° min | 2° min | 3° min | 4° min | 5° min | | |
| RR (ms) ± | 961.4± | 963.58± | 963.31± | 963.38± | 953.63± | 967.2± | 0.32 | 0.01 (1.00) |
| | 185.14 | 186.83 | 173.68 | 185.49 | 183.17 | 182.84 | | |
| FR (bpm) | 64.89± | 64.71± | 64.48± | 64.73± | 64.57± | 64.±41 | 0.47 | 0.01 (1.00) |
| | 12.94 | 12.80 | 12.24 | 12.80 | 12.84 | 12.79 | | |
| SDNN (ms) | 41.18± | 35.05± | 35.79± | 36.76± | 38.40± | 35.35± | 11.43 | 0.69 0.63 |
| | 18.35 | 15.88 | 19.45 | 20.02 | 19.53 | 16.68 | | |
| rMSSD (ms) | 27.79± | 27.90± | 28.41± | 27.90± | 28.24± | 27.85± | 0.97 | 0.01 (1.00) |
| | 19.20 | 19.25 | 19.65 | 19.20 | 19.50 | 19.14 | | |
| pNN50 (%) | 9.38± | 9.38± | 9.30± | 9.82± | 9.79± | 9.12± | 1.08 | 0.99 |
| | 15.63 | 15.97 | 15.80 | 16.74 | 16.14 | 15.26 | | |
| VLF (ms ²) | 972.15± | 439.01± | 612.38± | 539.34± | 778.43± | 431.46± | 42.38 | 1.95 (0.08) |
| | 1021.88 | 409.93* | 1242.56 | 636.24* | 1806.73 | 432.27* | | |
| LF (ms ²) | 515.54± | 491.39± | 606.36± | 572.29± | 679.92± | 417.21± | 7.34 | 0.73 0.59 |
| | 601.49 | 517.42 | 1051.67 | 717.89 | 899.14 | 544.70 | | |
| HF (ms ²) | 344.12± | 351.58± | 430.32± | 348.52± | 341.52± | 356.91± | 6.29 | 0.16 (0.97) |
| | 542.49 | 649.52 | 712.68 | 509.18 | 466.31 | 575.49 | | |

| Variável | 5min | 1° época | 2° época | 3° época | 4° época | 5° época | %Δ | F (p) |
|------------------------|---------|----------|----------|----------|----------|----------|-------|-------------------|
| | época | 30-seg | 30-seg | 30-seg | 30-seg | 30-seg | | |
| RR (ms) ± | 961.48± | 966.72± | 966.80± | 962.30± | 956.08± | 972.70± | 0.35 | 0.05 (0.99) |
| | 185.14 | 185.21 | 180.58 | 172.71 | 177.76 | 196.13 | | |
| FR (bpm) | 64.89± | 64.50± | 64.36± | 64.54± | 65.11± | 64.25± | 0.52 | 0.03 (0.99) |
| | 12.94 | 12.80 | 12.24 | 12.80 | 12.84 | 12.79 | | |
| SDNN (ms) | 41.18± | 32.91± | 34.09± | 36.62± | 32.97± | 35.23± | 16.55 | 1.17 (0.32) |
| | 18.35 | 17.15* | 19.69 | 24.21 | 18.39* | 21.24 | | |
| rMSSD (ms) | 27.79± | 20.07± | 27.81± | 27.93± | 27.72± | 28.06± | 0.46 | 0.01 (1.00) |
| | 19.20 | 18.70 | 19.35 | 19.48 | 19.21 | 19.36 | | |
| pNN50 (%) | 9.38± | 9.82± | 9.57± | 9.07± | 9.34± | 9.71± | 1.30 | 0.01 (1.00) |
| | 15.63 | 15.97 | 15.80 | 16.74 | 16.14 | 15.26 | | |
| VLF (ms ²) | 972.15± | 193.42± | 255.21± | 384.05± | 207.99± | 317.95± | 72.04 | 10.75 (0.0001) |
| | 1021.88 | 242.25* | 466.27* | 592.01 | 283.46 | 758.08 | | |
| LF (ms ²) | 515.54± | 491.30± | 606.36± | 572.29± | 679.92± | 417.21± | 7.34 | 0.73 (0.59) |
| | 601.49 | 517.42 | 1051.67 | 717.89 | 899.14 | 544.70 | | |
| HF (ms ²) | 344.12± | 351.58± | 430.32± | 348.52± | 341.52± | 356.91± | 6.29 | 0.16 (0.97) |
| | 542.49 | 649.52 | 712.68 | 509.18 | 466.31 | 575.49 | | |

Os resultados estão apresentados em média ± DP; intervalos RR médios (RR, ms); Frequência cardíaca média (FC, bpm); Desvio padrão dos intervalos RR (SDNN, ms); Raiz quadrada média das diferenças sucessivas de intervalos RR (rMSSD, ms); Porcentagem de intervalos RR com diferença em intervalos RR sucessivos maiores que 50 ms (pNN50, %); Frequência muito baixa (0,01 – 0,04 Hz, VLF, ms²); Baixa frequência (0,04 – 0,15 Hz, LF, ms²); Alta frequência (0,15 – 0,4 Hz, HF, ms²); Valores médios das porcentagem de variação entre épocas (%Δ); p < 0,05 para comparação post-hoc com período de 5 min (*).

Fonte: Elaborada pela autora (2023).

Os resultados dessa segunda parte do estudo sugerem que índices da VFC analisados em tempos ultracurtos são confiáveis para avaliação do tônus autonômico cardíaco em pacientes com TCE. A correlação entre a gravação ultracurta (1 minuto e 30 segundos) com a gravação em tempo padrão (5 minutos) sustenta que os índices no domínio do tempo apresentam coeficientes r mais elevados quando comparados aos índices do domínio da frequência. A comparação entre os resultados das épocas de 1 minuto e 30 segundos indica que a redução do tempo de registro aumenta o percentual de variação percentual de todos os índices da VFC. O índice rMSSD apresenta maiores valores de coeficiente de Pearson e menor percentual de variação nas épocas de 1 minuto ou 30 segundos em comparação com outros índices de VFC. O rMSSD é o índice da VFC mais confiável para gravações ultracurtas em pacientes com TCE. O índice SDNN ou índices de domínio de frequência (por exemplo, VLF ou LF) precisam de mais tempo de gravação para extrair valores confiáveis.

6 DISCUSSÃO

Na primeira parte do estudo, encontramos uma redução significativa nos índices de repouso SDNN e rMSSD da VFC, indicando um comprometimento do tônus autonômico cardíaco parassimpático de pacientes um ano após um TCE grave. Comprometimento semelhante da modulação cardíaca foi relatado por outros estudos em amostras de pacientes avaliados de 1 a 4 meses após o TCE grave, persistindo por uma média de 14 meses nos pacientes que relataram sintomas de disautonomia (KEREN *et al.*, 2005; BAGULEY *et al.*, 2006; KING *et al.*, 1997). Disfunção autonômica cardíaca também foi observada 35,9 ($\pm 27,7$) meses após o TCE moderado-grave em uma análise retrospectiva (HILZ *et al.*, 2017). No entanto, outro estudo retrospectivo caso-controle de pacientes com TCE grave (n = 30) avaliados em média de 14 anos pós-trauma (intervalo de 3 a 34) não mostrou alterações significativas na VFC (FRANCIS *et al.*, 2016). Tomados em conjunto com nossos achados, os resultados sugerem que em pacientes com TCE grave, a VFC é reduzida na fase aguda e subaguda após a lesão e esta redução pode persistir por pelo menos até os primeiros 3 a 4 anos pós-lesão. A ocorrência de elevado número de perdas de seguimento durante um acompanhamento de longo prazo pode resultar em um viés de seleção para pacientes sem comprometimento significativo da VFC e, conseqüentemente, nos resultados falso-negativos relatados por Francis e colaboradores (2016). A disfunção autonômica cardíaca em períodos mais longos após o TCE grave (acima de 3 a 4 anos) ainda prescinde de confirmação através de estudos com controle das perdas de seguimento.

Alterações no tônus autonômico cardíaco em repouso (aumento da modulação simpática e diminuição parassimpática) observadas há mais de 6 meses (média 35,9 $\pm 27,7$) foram correlacionadas com a gravidade do TCE, quanto maior a severidade do TCE maior o comprometimento da VFC (HILZ *et al.*, 2017). Em nossos pacientes, não foi observada associação entre a VFC e a gravidade do trauma determinada pela Escala de Coma de Glasgow isolada ou combinada, exame pupilar e achados de neuroimagem. Uma explicação poderia ser porque apenas pacientes com TCE grave, em vez de casos de TCE leve, moderado e grave, foram incluídos em nossa amostra. Este intervalo reduzido na Escala de Coma de Glasgow de 3 a 8 na gravidade do trauma em nossa amostra em vez de 3 a 15 como os incluídos por Hilz e colaboradores (2017), podem não ser suficientes para detectar os valores extremos da VFC esperados entre os pacientes com TCE leves e graves.

A VFC tem sido associada à recuperação funcional. Vistisen e colaboradores (2015) mostraram em uma pequena amostra ($n = 10$) de pacientes com lesão cerebral grave (apenas 5 com TCE grave) que a VFC melhorou após a lesão e se correlacionou com sua recuperação funcional até 97 dias durante a reabilitação. Neste estudo, a variação da VFC não se correlacionou com o resultado funcional determinado pela GOS um ano após a lesão. Além das diferenças no tempo de acompanhamento, também é possível que a rede autonômica cerebral disfuncional, resultando em alterações da VFC, apresente mais sobreposição com os testes cognitivos avaliados aplicados por Francis e colaboradores (2016) do que com uma avaliação funcional global como a que fizemos pela GOS.

O TCE grave pode resultar em uma combinação de lesões focais devido a contusões, hematoma e lesão axonal difusa (LAD) em tratos da substância branca de curta e longa distância que conectam nós de redes cerebrais (SHARP; SCOTT; LEECH, 2014). Essas lesões podem afetar a VFC em repouso devido a alterações nas propriedades da rede cerebral autônoma, incluindo a linha média cortical e estruturas límbicas, como o córtex cingulado anterior, córtex orbitofrontal, córtex pré-frontal ventromedial e subcortical e áreas como a ínsula, amígdala e hipotálamo (THAYER *et al.*, 2009; THAYER *et al.*, 2012). Além disso, pequenas lesões estruturais que afetam a fisiologia da neuroplasticidade sináptica também podem contribuir para a disfunção autonômica observada em pacientes com TCE. Recentemente, demonstramos que os marcadores de neuroplasticidade da potencialização sináptica chamados de potencialização de longo prazo e depressão de longo prazo em estruturas límbicas (amígdala e hipocampo) são preditores independentes da VFC em pacientes com epilepsia do lobo temporal mesial (MELO *et al.*, 2021). Além disso, também observamos que os mesmos marcadores de neuroplasticidade, nas mesmas estruturas cerebrais, também são sensíveis aos glicocorticoides (LOPES *et al.*, 2016). Como tais hormônios também liberados durante reações intensas de estresse, como aquelas associadas ao TCE, especulamos que além das anormalidades estruturais maiores decorrentes de lesões estruturais macroscópicas e lesões axonais difusas, disfunções sinápticas também possam estar envolvidas na ocorrência de disfunção autonômica cardíaca de pacientes vítimas de TCE grave.

Embora estatisticamente significativa, esperávamos ter um melhor poder preditivo da VFC combinando as diversas variáveis investigadas. A idade e o tempo de internação explicaram 28% da variação do SDNN e 20% da variação do rMSSD, mas nenhuma outra variável analisada permaneceu associada à VFC. Curiosamente, as variáveis comumente associadas com mortalidade ou morbidade, incluindo o exame das pupilas, Classificação TC

Marshall, Escala de Coma de *Glasgow* da admissão, tipo de trauma, tiveram valor preditivo limitado para disfunção autonômica cardíaca, bem como comprometimento cognitivo muito tempo após um TCE grave (OLIVEIRA *et al.*, 2014; VASCOUTO *et al.*, 2023).

O tamanho de nossa amostra é uma limitação que pode resultar em falso negativo na análise de associação entre a VFC e as variáveis analisadas. Dentre os pontos fortes de nosso estudo salientamos: 1) inclusão prospectiva dos casos; 2) comparações entre características dos pacientes avaliados e não avaliados; 3) a coleta cega de dados e inclusão dos diversos parâmetros preditivos de internação e desfecho; 4) a análise multivariada dos parâmetros preditivos reduzindo o viés de confusão e demonstração do nível independente e combinado de associação das variáveis preditivas para a VFC.

Na segunda parte do estudo investigamos a confiabilidade dos índices de VFC ultracurtos na avaliação do tônus autonômico cardíaco no TCE. Os resultados sugerem que todos os índices da VFC apresentam associação significativa para as épocas de 1 minuto e 30 segundos (exceto VLF e 4ª época de 30 segundos para LF). Índices no domínio do tempo apresentam maior coeficiente de correlação quando comparados com índices no domínio da frequência. Todos os índices de VFC mostram uma porcentagem da variação dos valores médios ao longo da comparação de épocas de tempo, suportando que associações positivas não refletem equivalência numérica. A comparação entre os valores médios mostrou que os valores de VLF em épocas de 30 segundos foram significativamente diferentes, mas a comparação post-hoc suporta que algumas épocas de VLF de 1 minuto e época de 30 segundos do 4º SDNN foram significativamente diferentes ($p < 0,05$). Para correlação de períodos de 1 minuto e 30 segundos, o rMSSD mostrou valores de coeficientes de Pearson mais altos e uma porcentagem menor de variação do valor médio em ambos períodos de tempo.

Esse achado é consistente com os resultados de Nussinovitch *et al.* (2011) que relataram que o rMSSD apresenta maior confiabilidade para registros ultracurtos de VFC ≤ 1 minuto. Resultados semelhantes foram relatados por Melo *et al.* (2018) que comparou épocas de 1 minuto, 2 e 3 minutos e mostrou que o rMSSD apresentou coeficientes de Pearson maiores para todas as épocas de tempo, ou por Munoz *et al.* (2015) que relataram associação significativa para épocas de 30 segundos do rMSSD. Esses resultados relatados em amostra saudável por Nussinovitch *et al.* (2011), Munoz *et al.* (2015) e Melo *et al.* (2018) são replicados na mesma amostra clínica, como observado na epilepsia por Melo *et al.* (2021) e diabetes por Nussinovitch *et al.* (2012). Os resultados sobre VFC ultracurta sugerem que o rMSSD é o índice mais confiável para gravações ultracurtas. O rMSSD é menos influenciado pelas flutuações da

frequência cardíaca sendo mais estável em períodos de oscilações estacionárias, isto porque é calculado pela diferença dos intervalos R-R (AMERICAN HEART ASSOCIATION, 1996; SABOUL, PIALOUX; HAUTIER, 2013). Em consonância com a literatura, esta pesquisa confirmou que a confiabilidade do rMSSD relatada para amostras de pacientes com epilepsia e diabetes podem ser estendidas a pacientes crônicos sobreviventes de TCE.

Interessantemente, a comparação entre as épocas de 1 minuto ou 30 segundos para outros índices da VFC como RR, FC, SDNN, pNN50, LF e HF da VFC mostraram coeficientes de Pearson estatisticamente significativos. Este resultado foi contrário aos encontrados em estudos prévios (Thong *et al.*, 2003; Nussinovitch *et al.*, 2011; Melo *et al.*, 2018), os quais sugeriram que gravações mais longas são necessárias para os índices SDNN, assim como para os domínios de frequência, mas corroboram os resultados de Munoz *et al.* (2015) que mostraram confiabilidade no índice SDNN nas épocas de 30 segundos. Resultados semelhantes foram relatados por McNames e Aboy (2006) os quais mostraram uma associação significativa entre períodos ≤ 1 minuto e 5 minutos para HF. A controvérsia em relação ao índice SDNN e a confiabilidade nos domínios de frequência pode ocorrer devido à influência de artefatos não estacionários, que prejudicam a replicabilidade do índice ultracurto em gravações de 5 minutos, portanto a seleção de poucas (≤ 3 épocas) épocas aleatórias nos 5-minutos de gravação, pode ser um viés de seleção que prejudica a confiabilidade. A confiabilidade do SDNN e dos índices dos domínios de frequência exige mais estudos (MELO *et al.*, 2018). Embora as épocas dos índices SDNN e dos demais domínio do tempo estejam significativamente associadas a épocas de 5 minutos, seus valores médios apresentam maior variância quando comparados com o rMSSD. Portanto, nossos resultados precisam ser interpretados com cautela. O índice rMMSD, representa claramente a atividade parassimpática conforme Thayer e Lane (2009) e Laborde, Mosley e Thayer (2017), apresenta menor variação nos valores médios em registros de 5 minutos e mostra coeficientes de Pearson mais altos para períodos ≤ 1 minuto (NUSSINOVITCH *et al.*, 2011; MUNOZ *et al.*, 2015; MELO *et al.*, 2018). Assim, nossos resultados indicam que o rMSSD é o índice mais confiável para registros ultracurtos em pacientes com TCE.

A disfunção autonômica cardíaca avaliada pela VFC é relatada para várias doenças, mas o mecanismo fisiopatológico comum para as diferentes doenças tem sido objeto de intenso debate na comunidade científica (THAYER; LANE, 2009; KEMP *et al.* 2010, THAYER *et al.*, 2012, CHALMERS *et al.*, 2014). A manutenção da VFC está associada a diversas variáveis cardiovasculares, fisiológicas, saúde, metabólicas e psicológicas (THAYER; LANE, 2009;

THAYER *et al.*, 2010; KEMP; KOENIG; THAYER, 2017). As tendências recentes nas aplicações clínicas da VFC sugerem que a VFC pode refletir um estado geral de bem-estar, sendo um biomarcador sensível, mas não específico, para um único sintoma (KEMP *et al.*, 2017). Alguns pesquisadores relataram valores normativos para amostra saudável, mas não há consenso sobre “zona segura” para valores de VFC conforme afirma Dantas *et al.* (2018). O desenvolvimento de um banco de dados normativo generalizado parece ser difícil devido à medição quantitativa precisa de todas as variáveis diárias associadas às flutuações da VFC. Talvez um *single-subject model* (valores de comparação de acordo com o valor de referência da linha de base) seja uma estratégia para o desenvolvimento de aplicações clínicas. Este modelo é utilizado para monitoramento de fadiga para carga de treinamento em atletas de alto rendimento (NAKAMURA *et al.*, 2015). Portanto, medições ultracurtas podem melhorar a adesão do paciente ao registro diário da VFC.

Nossos resultados devem ser interpretados com cautela. Os dados de VFC usados nessas análises foram registrados em condições controladas (por exemplo, posição supina, sala silenciosa, período de repouso basal adequado), portanto não refletem, necessariamente, as condições ambientais típicas em vários hospitais ou clínicas onde o ECG é registrado. Embora alguns índices de VFC permaneçam confiáveis para registros ultracurtos, precauções gerais no preparo do paciente para registros regulares de ECG devem ser mantidas. A confiabilidade dos registros ultracurtos não pode ser generalizada em ambientes não controlados ou sem seguir a posição postural apropriada ou linha de base de repouso.

Os índices da VFC ultracurtos adquiridos com metodologia controlada são confiáveis para avaliação do tônus autonômico cardíaco em pacientes com TCE. A correlação entre a gravação ultracurta (1 minuto e 30 segundos) com a gravação em tempo padrão (5 minutos) sustenta que os índices no domínio do tempo apresentam coeficientes r mais elevados quando comparados aos índices no domínio da frequência. A comparação entre os resultados das épocas de 1 minuto e 30 segundos indica que a redução do tempo de registro aumenta a variação percentual de todos os índices da VFC. O rMSSD apresenta maiores valores de coeficiente de Pearson e menor percentual de variação nas épocas de 1 minuto ou 30 segundos em comparação com outros índices da VFC. O rMSSD é o índice da VFC mais confiável para gravações ultracurtas nos pacientes pós TCE. O índice SDNN ou os índices do domínio de frequência (por exemplo, VLF ou LF) precisam de mais tempo de gravação para extrair valores confiáveis.

7 CONCLUSÃO

Após análises das associações entre as variáveis demográficas, clínicas, laboratoriais e de neuroimagem e índices da VFC de uma população de pacientes com TCE nossos estudos sugerem que o tônus parassimpático autonômico cardíaco é significativamente prejudicado um ano após um TCE grave e está associado à idade avançada, infecção respiratória e hospitalização prolongada, mas não ao resultado funcional dos pacientes. Os resultados sugerem que a gravação ultracurta da VFC é um método simples, rápido e não invasivo para avaliar o tônus autonômico cardíaco em pacientes com TCE e que o rMSSD é o índice mais confiável para gravações ultracurtas.

A identificação de outros determinantes da VFC bem como seu significado clínico de sua anormalidade e para a dinâmica do resultado funcional a longo prazo após TCE continua sendo um desafio para trabalhos de pesquisa futuros.

REFERÊNCIAS

- ABAJI, J. P. *et al.* Persisting effects of concussion on heart rate variability during physical exertion. **Journal of Neurotrauma**, v. 33, n. 9, p. 811–817, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2015.3989>.
- ALALI, A. S. A Clinical Decision Rule to Predict Intracranial Hypertension in Severe Traumatic Brain Injury. **J Neurosurg.**, v. 131, n. 2, p. 61-619, 28 set. 2018. DOI:10.3171/2018.4.JNS173166.
- ALMEIDA, C. E. R. *et al.* Traumatic Brain Injury Epidemiology in Brazil. **World Neurosurg**, v. 87, p. 540-7, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2015.10.020>. Acesso em: 15 jul. 2022.
- AMERICAN HEART ASSOCIATION (AHA). Guidelines. 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 (Membership of the Task Force listed in the Appendix). **European Heart Journal**, v. 17, p. 354–381, 1996. Disponível em: <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Guidelines/Scientific-Statements/guidelines-Heart-Rate-Variability-FT-1996.pdf>. Acesso em: 15 jul. 2022.
- ARAKAKI, X. *et al.* The connection between heart rate variability (HRV), neurological health, and cognition: A literature review. **Front Neurosci.**, n. 17, p. 1–10, march, 2023.
- AREAS, F. Z. *et al.* Predictors of hospital mortality and the related burden of disease in severe traumatic brain injury: A prospective multicentric study in Brazil. **Front Neurol.**, n. 10, apr. 2019.
- ARMOUR, J. A. **Neurocardiology -Anatomical and Functional Principles**. Califórnia: Institute of HeartMath, 2003.
- BAGULEY, I. J. *et al.* Dysautonomia and heart rate variability following severe traumatic brain injury. **Brain Injury**, v. 20, n. 4, p. 437–444, 2006. Disponível em: <https://doi.org/10.1080/02699050600664715>. Acesso em: 15 nov. 2022.
- BALESTRERI, M. *et al.* Predictive value of Glasgow coma scale after brain trauma: Change in trend over the past ten years. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v. 75, n. 1, p. 161-2, 2004.
- BERTOTTI, M. M. **Associação entre os níveis plasmáticos de marcadores de estresse oxidativo e mortalidade de pacientes com trauma craniano grave**. 2009. TCC (Graduação em Medicina) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.
- BIGGER, J. T. *et al.* Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol.**, v. 21, n. 3, p. 729–36, 1993.
- BONOW, *et al.* The outcome of severe traumatic brain injury in Latin America. **World Neurosurg.**, v. 111, p. e82–e90, march. 2018. DOI: [doi:10.1016/j.wneu.2017.11.171](https://doi.org/10.1016/j.wneu.2017.11.171).

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes de Atenção à Reabilitação da Pessoa com Traumatismo Cranioencefálico**. Brasília: MS, 2015. Disponível em: https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_reabilitacao_pessoa_traumatismo_cranioencefalico.pdf. Acesso em: 10 jul. 2022.

BURMA, J. S. *et al.* The validity and reliability of ultra-short-term heart rate variability parameters and the influence of physiological covariates. **Journal of Applied Physiology**, v. 130, n. 6, p. 1848–1867, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00955.2020>.

CARNEY, N. *et al.* Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. **Neurosurgery**, v. 80, n. 1, p. 6-15, 2017.

CASCINO, T.; SHEA, M. J. Eletrocardiografia (ECG). **MANUAL MSD -Versão para Profissionais de Saúde**, 2021. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt-br/profissional/doen%C3%A7as-cardiovasculares/exames-e-procedimentos-cardiovasculares/eletrocardiografia>. Acesso em: 10 jul. 2022.

CATAI, A. M. *et al.* Heart rate variability: are you using it properly? Standardisation checklist of procedures. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 24, n. 2, p. 91–102, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjpt.2019.02.006>.

CHALMERS, J. A. *et al.* (2014). Anxiety disorders are associated with reduced heart rate variability: A meta-analysis. **Frontiers in Psychiatry**, v. 5, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2014.00080>

CHESNUT, R. *et al.* A Consensus-based Interpretation of the BEST TRIP ICP Trial. **J Neurotrauma**, v. 32, n. 22, p. 1722–4, 2015. DOI:10.1089/neu.2015.3976

CHUDUC, H., NGUYENPHAN, K.; NGUYENVIET, D. A Review of Heart Rate Variability and its Applications. **APCBEE Procedia**, v. 7, p. 80–85, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apcbee.2013.08.016>

CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE (CNS). **Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprovar as seguintes diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. 2012. Disponível em: <https://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em 29 ago. 2022.

DANTAS, E. M. *et al.* Reference values for short-term resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health-ELSA-Brasil study. **Psychophysiology**, v. 56, n. 6, jun. 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyp.13052>.

DEEPIKA, A. *et al.* Neuroimmunology of Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Study of Interdependency of Inflammatory Markers and Heart Rate Variability in Severe Traumatic Brain Injury. **J Neurotrauma**, v. 35, n. 10, p. 1124–31, 2018.

DEWAN, M. C. *et al.* Estimating the global incidence of traumatic brain injury. **J Neurosurg**, v. 130, n. 4, p. 1080–97, 2019.

DING K. *et al.* Impaired cerebral blood flow regulation in chronic traumatic brain injury. **Brain Res.**, v. 1743, fev. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2020.146924>

FRANCIS, H. M. *et al.* Reduced heart rate variability in chronic severe traumatic brain injury: Association with impaired emotional and social functioning, and potential for treatment using biofeedback. **Neuropsychological Rehabilitation**, v. 26, n. 1, p. 103–125, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1080/09602011.2014.1003246>

GRAHAM, D. I. *et al.* The Nature, Distribution and Causes of Traumatic Brain Injury. **Brain Pathol.**, v. 5, n. 4, p. 397-406, 1995.

GREGORY, T.; SMITH, M. Cardiovascular complications of brain injury. **Contin Educ Anaesthesia, Crit Care Pain**, v. 12, n. 2, p. 67-71, 2012. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkr058>

HAJI-MICHAEL, P. G. *et al.* Power spectral analysis of cardiovascular variability in critically ill neurosurgical patients. **Critical Care Medicine**, v. 28, n. 7, 2578–2583, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1097/00003246-200007000-00066>

HASEN, M.; ALMOJUOLA, A.; ZEILER, F. A. Autonomic Dysfunction and Associations with Functional and Neurophysiological Outcome in Moderate/Severe Traumatic Brain Injury: A Scoping Review. **Journal of Neurotrauma**, v. 36, n. 10, 1491–1504, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1089/neu.2018.6073>

HENDÉN, P. L. *et al.* Can baroreflex sensitivity and heart rate variability predict late neurological outcome in patients with traumatic brain injury? **Journal of Neurosurgical Anesthesiology**, v. 26, n. 1, p. 50–59, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1097/ANA.0b013e3182a47b62>

HILZ, M. J. *et al.* Severity of traumatic brain injury correlates with long-term cardiovascular autonomic dysfunction. **Journal of Neurology**, v. 264, n. 9, p. 1956–1967, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00415-017-8581-1>

HOHL, A. *et al.* Plasma levels of oxidative stress biomarkers and hospital mortality in severe head injury: A multivariate analysis. **Journal of Critical Care**, v. 27, n. 5, 523.e11-523.e19, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2011.06.007>

IMBIMBO, C. *et al.* Heart rate variability and cognitive performance in adults with cardiovascular risk. **Cerebral Circulation - Cognition and Behavior**, v.3, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cccb.2022.100136>

JENNETT, B.; BOND, M. Assessment of outcome after severe brain damage. **Lancet**, v. 1, n. 79,5, p. 480-4, 1975. DOI: [10.1016/s0140-6736\(75\)92830-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(75)92830-5).

KEMBER, G. C. *et al.* Competition model for aperiodic stochastic resonance in a Fitzhugh-Nagumo model of cardiac sensory neurons. **Phys Rev E - Stat Physics**, v. 63, n. 4, p. 1–6, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.63.041911>.

KEMP, A. H. *et al.* Impact of Depression and Antidepressant Treatment on Heart Rate Variability: A Review and Meta-Analysis. **Biological Psychiatry**, v. 67, n. 11, p. 1067–1074, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.12.012>

KEMP, A. H.; KOENIG, J.; THAYER, J. F. From psychological moments to mortality: A multidisciplinary synthesis on heart rate variability spanning the continuum of time. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 83, p. 547–67, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.09.006>.

KEREN, O. *et al.* Heart rate variability (HRV) of patients with traumatic brain injury (TBI) during the post-insult sub-acute period. **Brain Injury**, v. 19, n. 8, p. 605–611, 2005. DOI: <https://doi.org/10.1080/02699050400024946>

KING, M. L. Heart-rate variability in chronic traumatic brain injury. **Brain Inj.**, v. 11, n. 6, p. 445–53, 1997. DOI: [10.1080/026990597123421](https://doi.org/10.1080/026990597123421).

KOENIG, J.; THAYER, J. F. Sex differences in healthy human heart rate variability: A meta-analysis. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 64, p. 288–310, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.03.007>

LABORDE, S.; MOSLEY, E.; THAYER, J. F. Heart rate variability and cardiac vagal tone in psychophysiological research - Recommendations for experiment planning, data analysis, and data reporting. **Frontiers in Psychology**, v. 8, p. 1–18, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00213>

LEE, Y. Heart rate variability as a biomarker of functional outcomes in persons with acquired brain injury: Systematic review and meta-analysis. **Neurosci Biobehav Rev**. v. 131, p. 737–54, 2021. DOI: [10.1016/j.neubiorev.2021.10.004](https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.10.004)

LIAO, K. H. *et al.* Reduced power spectra of heart rate variability are correlated with anxiety in patients with mild traumatic brain injury. **Psychiatry Research**, v. 243, 349–356, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.07.001>

LOPES, M. W. A single high dose of dexamethasone affects the phosphorylation state of glutamate AMPA receptors in the human limbic system. **Transl Psychiatry.**, v. 6, n. 12, e986, dez. 2016. DOI: [10.1038/tp.2016.251](https://doi.org/10.1038/tp.2016.251)

LU, H. Y.; HUANG, A. P. H.; KUO, L. T. Prognostic value of variables derived from heart rate variability in patients with traumatic brain injury after decompressive surgery. **PLoS One**, v. 16, p. 1–10, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0245792>

MAJDAN, M. *et al.* Epidemiology of traumatic brain injuries in Europe: a cross-sectional analysis. **Lancet Public Heal**, v. 1, n. 2, p. e76–83, 2016. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667\(16\)30017-2](http://dx.doi.org/10.1016/S2468-2667(16)30017-2)

MARSHALL, L. F. *et al.* The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. **J Neurotrauma**, v. 9, suppl. 1, mar. 1992.

MARTINS, E. T. *et al.* Mortality in severe traumatic brain injury: A multivariate analysis of 748 Brazilian patients from Florianópolis city. **J Trauma - Inj Infect Crit Care**, v. 67, n. 1, p. 85–90, 2009.

MCCRATY, R. Coherence: Bridging personal, social and global health. **Act Nerv Super Rediviva**, v. 53, n. 3, p. 85–102, 2011.

MCCRATY, R.; SHAFFER, F. Heart rate variability: New perspectives on physiological mechanisms, assessment of self-regulatory capacity, and health risk. **Glob Adv Heal Med.**, v. 4, n. 1, p. 46–61, 2015.

MCNAMES, J.; ABOY, M. Reliability and accuracy of heart rate variability metrics versus ECG segment duration. **Medical and Biological Engineering and Computing**, v. 44, n. 9, p. 747–756, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11517-006-0097-2>

MELO, H. M. *et al.* Resting Cardiac Vagal Tone is Associated with Long-Term Frustration Level of Mental Workload: Ultra-short Term Recording Reliability. **Applied Psychophysiology Biofeedback**, v. 45, n. 1, p. 1–9, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10484-019-09445-z>

MELO, H. M. *et al.* Ultra-short heart rate variability recording reliability: The effect of controlled paced breathing. **Annals of Noninvasive Electrocardiology**, v. 23, n. 5, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/anec.12565>

MELO, H. M. *et al.* AMPAr GluA1 Phosphorylation at Serine 845 in Limbic System Is Associated with Cardiac Autonomic Tone. **Mol Neurobiol.**, v. 58, n. 4, p. 1859–1870, 2021. DOI: [10.1007/s12035-020-02272-y](https://doi.org/10.1007/s12035-020-02272-y)

MUNOZ, M. L. *et al.* Validity of (Ultra-)Short recordings for heart rate variability measurements. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138921>

NAKAMURA, F. Y. *et al.* Ultra-Short-Term Heart Rate Variability is Sensitive to Training Effects in Team Sports Players. **J. Sports Sci. Med.**, v. 14, p. 602–5, 2015.

NGUYEN, R. *et al.* The international incidence of traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis. **Can J Neurol Sci.**, v.43, n. 6, p. 774–85, 2016.

NUNAN, D., SANDERCOCK, G. R. H.; BRODIE, D. A. A quantitative systematic review of normal values for short-term heart rate variability in healthy adults. **PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 33, n. 11, p. 1407–1417, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2010.02841.x>

NUSSINOVITCH, U. *et al.* The efficiency of 10-second resting heart rate for the evaluation of short-term heart rate variability indices. **PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology**, v. 34, n. 11, p. 1498–1502, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03178.x>

- OLIVEIRA, T. M. E. R. *et al.* Limited predictive power of hospitalization variables for long-term cognitive prognosis in adult patients with severe traumatic brain injury. **Journal of Neuropsychology**, v. 8, n. 1, p. 125–139, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/jnp.12000>
- PECCHIA, L. *et al.* Are ultra-short heart rate variability features good surrogates of short-term ones? State-of-the-art review and recommendations. **Healthcare Technology Letters**, v. 5, n. 3, p. 94–100, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1049/htl.2017.0090>
- PORGES, S. W. Polyvagal Theory: A Science of Safety. **Front Integr Neurosci.**, v. 16, p. 1–15, may 2022.
- REITH, F. C. M. *et al.* Differential effects of the Glasgow Coma Scale Score and its Components: An analysis of 54,069 patients with traumatic brain injury. **Injury**, v. 48, n. 9, p. 1932–1943, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.injury.2017.05.038>.
- RIGANELLO, F. *et al.* Measures of CNS-autonomic interaction and responsiveness in disorder of consciousness. **Front Neurosci.**, v. 13, p. 1–10, 2019. DOI: [10.3389/fnins.2019.00530](https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00530)
- RYAN, M. L. *et al.* Heart rate variability is an independent predictor of morbidity and mortality in hemodynamically stable trauma patients. **Journal of Trauma - Injury, Infection and Critical Care**, v. 70, n. 6, p. 1371–1379, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31821858e6>
- SABOUL, D.; PIALOUX, V.; HAUTIER, C. The impact of breathing on HRV measurements: implications for the longitudinal follow-up of athletes. **Eur. J. Sport Sci.**, v. 13, p. 534–542, 2013.
- SASSI, R. *et al.* Advances in heart rate variability signal analysis: Joint position statement by the e-Cardiology ESC Working Group and the European Heart Rhythm Association co-endorsed by the Asia Pacific Heart Rhythm Society. **Europace**, v. 17, n. 9, p. 1341–1353, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1093/europace/euv015>
- SHAFFER F.; GINSBERG, J. P. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. **Front Public Heal.** v. 5, p. 1–17, 2017. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2017.00258>
- SHAFFER, F.; MCCRATY, R.; ZERR, C. L. A healthy heart is not a metronome: an integrative review of the heart's anatomy and heart rate variability. **Frontiers in Psychology**, v. 5, p. 1–19, 2014. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2014.01040>
- SHAFFER, F.; MEEHAN, Z. M.; ZERR, C. L. A Critical Review of Ultra-Short-Term Heart Rate Variability Norms Research. **Frontiers in Neuroscience**, v. 14, 2020 DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.594880>
- SHARP, D. J.; SCOTT, G., LEECH, R. Network dysfunction after traumatic brain injury. **Nat Rev Neurol**, v.10, n. 3, p.156–66, 2014. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneurol.2014.15>

- SU, C. F. *et al.* Sympathetic and parasympathetic activities evaluated by heart-rate variability in head injury of various severities. **Clin Neurophysiol**, v. 116, n. 6, p. 1273–1279. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.01.010
- SUNG, C. W. *et al.* Early dysautonomia detected by heart rate variability predicts late depression in female patients following mild traumatic brain injury. **Psychophysiology**, v. 53, n. 4, p. 455–464, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyp.12575>
- SYKORA, M. Autonomic impairment in severe traumatic brain injury: A multimodal neuromonitoring study. **Critical Care Medicine**, v. 44, n. 6, p. 1173–1181, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001624>
- TARVAINEN, M. P. *et al.* Kubios HRV - Heart rate variability analysis software. **Computer Methods and Programs in Biomedicine**, v. 113, n. 1, p. 210–220, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2013.07.024>
- TEASDALE, G.; JENNETT, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. **Lancet**, v. 2, n. 7872, p. 81–4, 13 jul. 1974. DOI: 10.1016/s0140-6736(74)91639-0
- THAYER, J. F. *et al.* A meta-analysis of heart rate variability and neuroimaging studies: Implications for heart rate variability as a marker of stress and health. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 36, p. 747–56, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.11.009>
- THAYER, J. F. *et al.* Heart rate variability, prefrontal neural function, and cognitive performance: The neurovisceral integration perspective on self-regulation, adaptation, and health. **Ann Behav Med**, v. 37, p. 141–53, 2009. DOI: 10.1007/s12160-009-9101-z
- THAYER, J. F.; LANE, R. D. A model of neurovisceral integration in emotion regulation and dysregulation. **J Affect Disord.**, v. 61, n. 3, p. 201–16, 2006. DOI: 10.1016/s0165-0327(00)00338-4
- THAYER, J. F.; LANE, R. D. Claude Bernard and the heart-brain connection: further elaboration of a model of neurovisceral integration. **Neurosci Biobehav Rev**, v. 33, p. 81–8, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.08.004>.
- THAYER, J. F.; YAMAMOTO, S. S.; BROSSCHOT, J. F. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. **Int J Cardiol**, v. 141, p. 122–31, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2009.09.543>.
- THONG, T. *et al.* Accuracy of Ultra-Short Heart Rate Variability Measures. In: ANNUAL INTERNATIONAL CONFERENCE OF THE IEEE ENGINEERING IN MEDICINE AND BIOLOGY - PROCEEDINGS, 3, 2424–2427, 2003. **Anais..** Cancun, Mexico. DOI: <https://doi.org/10.1109/iembs.2003.1280405>
- VASCOUTO, H. D. *et al.* Cognitive performance of Brazilian patients with favorable outcomes after severe traumatic brain injury: a prospective study. **Am J Phys Med Rehabil.**, 10 maio 2023. DOI: 10.1097/PHM.0000000000002279

VISTISEN, S. T. *et al.* Association between the sensory-motor nervous system and the autonomic nervous system in neurorehabilitation patients with severe acquired brain injury. **Brain Inj.**, v. 29, n. 3, p. 374–9, 2015.

WEHRWEIN, E. A.; ORER, H. S.; BARMAN, S. M. Overview of the Anatomy, Physiology, and Pharmacology of the Autonomic Nervous System. **Compr Physiol.**, v. 6, n. 3 p. 1239–78, 2016. DOI: 10.1002/cphy.c150037

ZHANG, P. *et al.* Utilizing heart rate variability to predict ICU patient outcome in traumatic brain injury. **BMC Bioinformatics**, v. 21, suppl. 17, p. 1–11, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12859-020-03814-w>.

ZHENG, R. Z. *et al.* Identification and Management of Paroxysmal Sympathetic Hyperactivity After Traumatic Brain Injury. **Front Neurol.**, v. 11, n. 81, 2020. DOI: 10.3389/fneur.2020.00081

**APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO – SEGUIMENTO
AMBULATORIAL APÓS ALTA HOSPITALAR**



Termo de consentimento pós-informação – Seguimento Ambulatorial após alta Hospitalar.

Projeto de Pesquisa: Estudo multicêntrico de avaliação do impacto das ações assistenciais em hospitais do sistema público de saúde sobre a morbidade e mortalidade por trauma crânio-encefálico grave.

Coordenador: Prof. Dr. Roger Walz.

Está sendo realizado no Serviço de Medicina Intensiva do Hospital Governador Celso Ramos um estudo para verificar fatores que influenciam a recuperação dos pacientes com traumatismo craniano. Esta pesquisa é financiada pela Fundação de Amparo à Pesquisa e Inovação do Estado de Santa Catarina – FAPESC, em parceria com o Ministério da Saúde/MS, com o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico/CNPq, com a Secretaria de Estado da Saúde - SES/SC e com o Governo do Estado de Santa Catarina.

Eu, _____, _____ anos, concordo em participar no projeto de pesquisa “Estudo multicêntrico de avaliação do impacto das ações assistenciais em hospitais do sistema público de saúde sobre a morbidade e mortalidade por trauma crânio-encefálico grave”, coordenado pelo Prof. Dr. Roger Walz (UFSC) em colaboração com pesquisadores da UFS e UNESC, que tem como objetivo avaliar pacientes com história de traumatismo craniano encefálico (TCE) prévio, levando em consideração: a secreção de hormônios hipofisários (clínica/laboratorialmente), biomarcadores no sangue, avaliação, psicológica, psiquiátrica, qualidade de vida e avaliação por neuroimagem.

Para participar do estudo será necessário **autorizar a coleta de das informações clínicas do prontuário, além de autorização para retirada de uma amostra de sangue durante a consulta de avaliação clínica e laboratorial.**

Procedimento a ser seguido: Na primeira consulta, serão realizados a história clínica e o exame físico. Serão solicitadas as dosagens hormonais: hGH, IGF-I, T4 livre, TSH, cortisol, prolactina, estradiol (mulheres), testosterona total (homens), LH, FSH. Os biomarcadores avaliados serão: pentraxinas, HSPs, citocinas, pterinas, neurotrofinas, Hemopexina, enzimas do metabolismo e hormônios. Após jejum de 10 a 12 horas, serão coletadas amostras do sangue periférico dos pacientes, às 8 horas da manhã. Serão retirados 10 ml de sangue, através de punção venosa periférica com BD Vacutainer. Os biomarcadores serão avaliados nos laboratórios de pesquisa da UFSC e da UNESC.

As dosagens hormonais serão realizadas no laboratório de análises clínicas do HU-UFSC. Se o paciente não tiver um prontuário no hospital, o mesmo será aberto.

Na segunda consulta, os exames serão analisados e uma nova avaliação clínico-psiquiátrica será realizada. Nesta consulta o paciente será encaminhado para realização dos exames de neuroimagem (RNM e PET) a serem realizados em clínicas especializadas.

Riscos e desconfortos: Os relacionados à obtenção das amostras de sangue periférico. O paciente poderá sentir um pouco de dor no momento das punções, apresentar mancha roxa, ou desenvolver inflamação ou infecção no local onde a agulha é colocada para a coleta do sangue. Cuidados serão tomados para evitar tais complicações.

Benefícios: Há possibilidade de detecção de distúrbios nos hormônios hipofisários em virtude do TCE prévio. Se for diagnosticado algum distúrbio hormonal, o paciente será acompanhado no ambulatório de endocrinologia do HU-UFSC ou na unidade de referência mais próxima de seu domicílio.

Custo: Não haverá custo para os pacientes que participarem deste projeto de pesquisa.

Sigilo: Toda informação obtida não será fornecida a pessoas não envolvidas neste projeto de pesquisa sem consentimento. Seu nome jamais será utilizado em trabalhos científicos ou apresentações em congressos/simpósios, ou seja, fica assegurado o anonimato da identidade.

Liberdade do paciente: A participação neste projeto de pesquisa é voluntária e o paciente não receberá nenhuma remuneração. O paciente poderá recusar-se a participar ou retirar-se do projeto em qualquer momento sem penalidades ou suspensão do acompanhamento médico.

Consentimento pós-esclarecimento: Declaro que _____ me esclareceu sobre todos os itens acima. Eu livremente concordo em participar deste projeto de pesquisa e declaro que recebi uma cópia deste consentimento. Caso eu necessite de qualquer informação adicional sobre a minha participação neste projeto eu poderei contactar o Dr. Roger Walz (fone 48-37219014).

Voluntário (nome, assinatura e data)

Pesquisador Responsável (nome, assinatura e data)

Testemunha da assinatura voluntária do paciente

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO UTILIZADO PARA COLETA DOS DADOS DOS PACIENTES



Estudo multicêntrico de avaliação do impacto das ações assistenciais em hospitais do sistema único de saúde sobre a morbidade mortalidade por trauma crânio-encefálico grave

DADOS IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Número do paciente na pesquisa:

Registro no HGCR:

RA no HGCR:

Nome:

Idade:

Sexo:

Altura:

Peso:

CPF:

RG:

Endereço:

Rua:

Numero:

Complemento:

Bairro:

Cidade:

UF:

CEP:

Educação (anos de estudo):

Profissão (ocupação detalhada):

Contatos: (telefone e email)

1.Nome (relação com pacto):
Telefones: email:

2.Nome (relação com pacto):
Telefones: email:

3.Nome (relação com pacto):
Telefones: email:

4.Nome (relação com pacto):
Telefones: email:

DADOS DO TRAUMA:

TCE grave () TCE moderado ()

Data do trauma: Hora do trauma:

Causa do trauma:

Atendimento pré-hospitalar: S () N(); SAMU() BOMBEIROS() OUTROS ()

ADMISSÃO EMERGÊNCIA

Data admissão na EMG: Hora admissão na EMG:

Glasgow Admissão EMG: R.O. () R.V. () R.M. () TOTAL:

Pupilas: () isocóricas () Aniso D > E () Aniso E > D () midriáticas

SV admissão EMG:

PA: FC: FR: SpO2: Temperatura:

Entubado: SIM () NÃO() Sedado: SIM() NÃO()

TC Crânio Marshall: I () II () III () IV () V () VI ()

ADMISSÃO NA UTI

Data admissão na UTI:

Hora admissão na UTI:

Trauma associado: SIM () NÃO ()

Se SIM:

Cabeça-Pescoço () Face () Tórax () Abdômen () Membros ()

Externo () TRM ()

Neurocirurgia: SIM () NÃO ()

Qual: _____

Cirurgia outras: SIM () NÃO () Qual: _____

SV admissão UTI:

PA: FC: FR: SpO2: Temperatura:

PIC: PPC:

Glasgow Admissão UTI: R.O. () R.V. () R.M. () TOTAL ()**Pupilas Admissão UTI:**

() isocóricas () Aniso D > E () Aniso E > D () midriáticas

Entubado admissão UTI: SIM () NÃO ()

Sedado admissão UTI: SIM () NÃO ()

Droga Vasoativa na Admissão: SIM () NÃO ()

VM: SIM () NÃO ();

Se sim: FiO2 _____ PEEP _____

Gasometria arterial:

pH- PaCO2- PaO2- Sat.O2- BE- BIC-

Glicemia: Ht: Hb: Leucócitos: Plaquetas:

Sódio: Potássio: Uréia: Creatinina:

DIA 1 UTI – PRIMEIRA AMOSTRA (07:30h)

PA: FC: FR: SpO2: Temperatura:

PIC: PPC: SJO2:

Gasometria arterial:

pH- PaCO2- PaO2- Sat.O2- BE- BIC-

Glicemia: Ht: Hb: Leucócitos: Plaquetas:

Sódio: Potássio: Uréia: Creatinina:

RESUMO DO CASO:

SDRA: SIM () NÃO()

IRA: NÃO () SIM mas sem diálise () Sim e com dialise ()

SEPSE GRAVE/CHOQUE SÉPTICO: SIM() NÃO()

Foco: _____ Dia: _____

TRANSFUSÃO HEMODERIVADOS: SIM () NÃO()

Data: _____ hora: _____

VENTILAÇÃO MECÂNICA

Data de início: _____ Data de retirada: _____ **Dias de VM:** _____

TRAQUEOSTOMIA: SIM () NÃO() Data _____ **Dias de TOT:** _____

DROGA VASOATIVA: SIM () NÃO()

MONITORIZAÇÃO DA PIC: SIM () NÃO()

DATA INTERNAÇÃO UTI _____ ALTA DA UTI _____

DIAS DE UTI: _____

DATA DA ALTA DO HOSPITAL: _____

Dias internação hospitalar: _____

ÓBITO DURANTE O SEGUIMENTO: SIM () NÃO() Data óbito: _____

ÓBITO NA UTI: SIM () NÃO()

ÓBITO NA ENFERMARIA: SIM () NÃO()

SEGUIMENTO

Escala de Coma de *Glasgow* na alta da UTI:

***Glasgow* Outcome Scale (alta da UTI):**

Escala de Coma de *Glasgow* (alta do hospital):

***Glasgow* Outcome Scale (alta hospitalar):**

***Glasgow* Outcome Scale (3 meses):**

***Glasgow* Outcome Scale (6 meses):**

***Glasgow* Outcome Scale (12 meses):**

Observações:ESCALA DE OUTCOME DE *GLASGOW* – ESCALA GOS

Pontuação de 1 a 5, 1 sendo o pior desfecho e 5 o melhor.

=====

1 MORTE

2 ESTADO VEGETATIVO

3 INCAPACIDADE SEVERA (Capaz de seguir comandos, incapaz de viver independentemente)

4 INCAPACIDADE MODERADA (Capaz de viver independentemente, incapaz de voltar ao trabalho ou escola)

5 INCAPACIDADE LEVE / BOA RECUPERAÇÃO (Capaz de voltar ao trabalho ou escola)

=====

Ref.: Jennett, B; Bond, M (Mar 1, 1975). Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1(7905): 480–484.

APÊNDICE C – PRODUÇÃO CIENTÍFICA DURANTE O PERÍODO DE DOUTORAMENTO

Relacionados a tese:

ARTIGO 1. Title: “Cardiac autonomic tone is impaired but not associated with the functional outcome one year after a severe traumatic brain injury: a prospective study”

Autores: Norma Beatriz Diaz Rangel, Hiago Murilo Melo, Juliana Ben, Rui Daniel Prediger, Katia Lin, Roger Walz

Submetido para American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation

ARTIGO 2. Title: “Ultra-short heart rate variability reliability for cardiac autonomic tone assessment one year after severe traumatic brain injury”

Autores: Hiago Murilo Melo, Norma Beatriz Diaz Rangel, Guilherme Loureiro Fialho, Katia Lin, Roger Walz

Submetido para Clinical Physiology and Functional Imaging

Não relacionado a tese:

ARTIGO 3: “Glasgow coma scale pupil score (GCS-P) and the hospital mortality in severe traumatic brain injury: analysis of 1,066 Brazilian patients”

Autores: Melina Moré Bertotti; Evandro Tostes Martins; Fernando Zanela Areas, Helena Dresch Vascounto, Norma Beatriz Diaz Rangel; Hiago Murilo Melo; Kátia Lin; Emil Kupek, Felipe Dal Pizzol, Alexandra J. Golby e Roger Walz

Publicado em: Arq Neuropsiquiatr. 2023 May; 81(5): 452–459.

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Estudo multicêntrico de avaliação do impacto das ações assistenciais em hospitais do sistema público de saúde sobre a morbidade e mortalidade por trauma crânio-encefálico grave.

Pesquisador: Roger Walz

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02832612.6.1001.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 155.003

Data da Relatoria: 10/12/2012

Apresentação do Projeto:

Este estudo é uma proposta PPSUS que permitirá: 1) aumentar o número de casos ao incluir mais 2 centros de referência; 2) viabilizar a logística para evitar perdas de seguimento; 3) realizar neuroimagem com protocolos de pesquisa e; 4) comprar reagentes e equipamentos para ampliar o espectro de biomarcadores. Serão estudados todos os pacientes (estimativa de 180) internados por TCE grave (Escala de Coma de Glasgow \geq 8) nos hospitais Celso Ramos (Florianópolis), Regional Homero de Miranda Gomes (São José) e São José (Criciúma). Os desfechos de interesse serão a morbidade e mortalidade na fase aguda e 12 meses após a alta hospitalar quando os sobreviventes (estimativa de 130 pacientes) serão avaliados no ambulatório do HUUFGSC. A morbidade será determinada pelo: 1) grau de incapacidade motora, cognitiva ou psiquiátrica; 2) comprometimento das funções ocupacionais e da qualidade de vida. Também será calculado o número de anos de vida com saúde perdidos ajustados pela incapacidade (DALY, do inglês \hat{c} disability-adjusted life year \hat{c} OMS). Para comparação serão usados 50 controles hígidos pareados para sexo, idade e educação. Os resultados permitirão identificar variáveis e biomarcadores preditivos da morbidade e mortalidade, alvos diagnósticos e terapêuticos para pacientes vítimas de TCE grave. Os resultados também serão úteis para o planejamento de: 1) políticas de saúde pública; 2) investimentos em infraestrutura hospitalar 3) custos com a previdência e de seguros obrigatórios para acidentes com veículos automotores. A proposta está em consonância com a

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima

Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900

UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS

Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde (subitens: 3.2.1 e 3.2.2) e atende a linha temática "Avaliação de resultados e impacto das ações assistenciais consideradas estratégicas sobre morbi mortalidade por causas externas da base nos resultados da "Oficina de Prioridades para o PPSUS" (novembro de 2011).

Objetivo da Pesquisa:

Investigar o impacto das ações assistenciais em unidades de terapia intensiva em hospitais do sistema único de saúde sobre a morbidade mortalidade no trauma crânio-encefálico grave (TCE).

Secundário:

1. Determinar a incidência de óbitos nos pacientes vítimas de TCE grave durante a internação hospitalar e no primeiro ano após a alta hospitalar.
2. Determinar as variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, biomarcadores, neuroimagem estrutural, neurocirúrgicas e sociais preditivas da mortalidade hospitalar e no primeiro ano após a alta de pacientes vítimas de TCE grave.
3. Determinar a incidência e a prevalência de transtornos psiquiátricos em pacientes sobreviventes de TCE grave no primeiro ano após a alta hospitalar.
4. Determinar a incidência e a prevalência de transtornos cognitivos em pacientes sobreviventes de TCE grave no primeiro ano após a alta hospitalar.
5. Determinar a prevalência de invalidez temporária e permanente para o trabalho de pacientes sobreviventes de TCE grave no primeiro ano após a alta hospitalar.
6. Determinar o impacto do TCE grave sobre a qualidade de vida dos pacientes no primeiro ano após a alta hospitalar.
7. Determinar as variáveis clínicas, demográficas, laboratoriais, neuroimagem estrutural e funcional, neurocirúrgicas e sociais preditivas da morbidade (psiquiátrica, cognitiva, motora, ocupacional e qualidade de vida) dos pacientes sobreviventes de TCE grave no primeiro ano após a alta hospitalar.
8. Estimar o número de anos de vida com saúde perdidos devido à morte precoce ou invalidez (do inglês "disability-adjusted life year", DALY - OMS) devido ao TCE no período de um ano em 3 hospitais da rede pública de Santa Catarina.
9. Investigar biomarcadores imunológicos, metabólicos, hormonais e fatores neurotróficos preditivos da mortalidade e morbidade de pacientes vítimas de TCE grave.
10. Equipar laboratórios universitários dedicados a dar suporte às pesquisas realizadas em hospitais do sistema SUS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Ao término do projeto será possível estabelecer com alto grau de segurança o número de pacientes internados por TCE grave em 12 meses nas cidades de Florianópolis, São José e Criciúma. Isto se deve ao fato de que todos os pacientes que com TCE grave necessariamente

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



necessitam internação hospitalar e os 3 hospitais participantes deste estudo são a referência para trauma grave nas respectivas cidade. Como o seguimento dos pacientes será realizado de forma sistemática através de contato telefônico desde os primeiros dias após a alta e periodicamente a cada mês, pretende-se minimizar ao máximo as perdas de seguimento. Com isso o projeto permitirá calcular o número de pacientes incapacitados devido a problemas motores, cognitivos ou psiquiátricos causados por TCE grave nas 3 cidades no período de 1 ano. Os problemas de saúde causam um impacto ("burden", do inglês carga), na vida das pessoas e da sociedade que pode ser medido através de custos financeiros, mortalidade, morbidade e outros indicadores.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

No presente estudo serão incluídos no estudo todos os pacientes (n=180) internados por TCE grave (Escala de Coma de Glasgow na admissão 9) nos hospitais Celso Ramos, Regional Homero de Miranda Gomes e São José. Como variáveis da Hospitalização serão documentadas as variáveis demográficas, clínicas, radiológicas, neurocirúrgicas e laboratoriais do atendimento pré-hospitalar e hospitalar conforme protocolo publicado pelo grupo.(1,2,11) Nos 3 primeiros dias de internação na UTI será coletada e processada uma amostra de sangue (10ml) para avaliar quimiotaxia de neutrófilos e biomarcadores, níveis de pentraxinas, HSPs, citocinas, pterinas, neurotrofinas, Hemopexina, enzimas do metabolismo e hormônios, serão analisados por ELISA, HPLC, citometria de fluxo, Western Blot ou radioimunoensaio. A expressão gênica de proteínas de interesse em leucócitos será avaliada por RT-PCR. São estimadas 34,560 análises, considerando duplicatas, triplicatas e calibrações. Seguimento após a alta hospitalar Será realizado seguimento mensal por telefone e um ano após a alta hospitalar os pacientes (n=140) farão a avaliação clínica, psiquiátrica, e endocrinológica no HU-UFSC.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Estão presentes os termos de apresentação obrigatória, inclusive o TCLE, exceto a anuência das Instituições participantes, em Florianópolis, São José e Criciúma.

Recomendações:

Recomenda-se a apresentação da documentação acima citada.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pelo exposto, o presente projeto está em pendência até que sejam incluídas as declarações de anuência das instituições das cidades acima mencionadas.

Situação do Parecer:

Pendente

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FLORIANOPOLIS, 27 de Novembro de 2012

Assinador por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)

Endereço: Campus Universitário Reitor João David Ferreira Lima
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-900
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-9206 **Fax:** (48)3721-9696 **E-mail:** cep@reitoria.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Estudo multicêntrico de avaliação do impacto das ações assistenciais em hospitais do sistema público de saúde sobre a morbidade e mortalidade por trauma crânio-encefálico grave.

Pesquisador: Roger Walz

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 02832612.6.1001.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: CONS NAC DE DESENVOLVIMENTO CIENTIFICO E TECNOLOGICO
Secretaria de Estado e Saúde de Santa Catarina

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.575.588

Apresentação do Projeto:

O projeto tem como um dos objetivos específicos analisar os achados de desempenho cognitivo e neuroimagem de pacientes sobrevivente de traumatismo craniano grave e compará-los com uma amostra de controles hígidos (n = 50). Este grupo de voluntários será composto de servidores do Hospital Universitário (HU) e da Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) e de acompanhantes de pacientes de outras clínicas que não sejam familiares de pacientes incluídos no estudo que aceitem voluntariamente participar do estudo e assinarem o respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Para inclusão de funcionários do HU e UFSC a estratégia a ser adotada será de busca ativa destes voluntários nas unidades da UFSC e HU. Para tanto a direção do HU mostrou-se favorável à iniciativa e irá viabilizar o recrutamento em horário de trabalho dos voluntários. A direção do HU solicita que o parecer favorável ao projeto já emitido pelo CEP SH-UFSC inclua a descrição de criação do grupo controle para que seja efetivamente autorizada a participação dos voluntários em horário de trabalho. Não haverá custo financeiro para os voluntários controles realizarem a avaliação e os custos relacionados a avaliação cognitiva, neuroimagem e o transporte dos voluntários será financiado com recursos do projeto conforme descrito no projeto aprovado pelo órgão de fomento (FAPESC). No projeto havíamos descrito a utilização de variáveis cínicas e laboratoriais como preditivas dos desfechos de interesse (mortalidade e morbidade). Gostaríamos

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC



Continuação do Parecer: 2.575.588

de salientar que uma das variáveis laboratoriais eletrofisiológicas que iremos utilizar é o registro do traçado de eletrocardiograma rotineiramente obtido durante a internação do paciente na UTI. O sinal de eletrocardiograma será obtido com equipamento especificamente adquirido para o projeto, e que permite exportar os dados para análise através de algoritmos complexos disponíveis em softwares de análise matemática (Matlab e similares). Assim como todas as demais informações do paciente, os dados de eletrocardiograma dos pacientes permanecerão em sigilo, sendo sua análise realizada por uma equipe de engenheiros envolvidos no projeto e cegos para as informações pessoais dos pacientes. Por fim, solicitamos também que o prazo para realização dos exames de neuroimagem e coleta de sangue na fase crônica possa ser estendido para até 48 meses após a alta hospitalar (ao invés dos 12 meses propostos inicialmente) uma vez que durante a execução do projeto constatamos que alguns pacientes ainda não apresentavam um quadro clínico estabilizado da sintomatologia psiquiátrica e desempenho cognitivo. Diante da justificativas acima solicitamos incluir no parecer da aprovação do projeto o detalhamento do grupo controle para os exames de neuroimagem. Além disso solicitamos a manifestação do CEPESH-UFSC quanto: ii) a utilização do registro do eletrocardiograma realizado durante a internação através de equipamento adquirido para o projeto de pesquisa que permite exportar o sinal para software de análise matemática (MATLAB ou similar) e; iii) ampliação do prazo de intervalo para realização dos exames de RNM e PET para até 48 meses após a alta hospitalar. As modificações solicitadas não acarretarão modificações na rotina de atendimento dos pacientes incluídos no estudo.

Objetivo da Pesquisa:

Não se modifica

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não se modifica

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não se modifica

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC**



Continuação do Parecer: 2.575.588

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|---|---|------------------------|-------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_105180_0_E5.pdf | 16/12/2017 18:14:02 | | Aceito |
| Outros | Carta Inclusão Projeto PPSUS Camila e Fernando. Plataforma Brasil.pdf | 08/04/2014 11:31:09 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto ppsus 2012.pdf | 20/11/2013 13:24:37 | | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | Projeto ppsus 2012.pdf | 20/11/2013 13:23:13 | | Aceito |
| Outros | Cartas de Anuência.PPSUS.Prof. Roger Walz.pdf | 04/01/2013 14:15:50 | | Aceito |
| Outros | Projeto PPSUS 2012.Prof. Roger Walz.pdf | 22/11/2012 18:52:31 | | Aceito |
| Folha de Rosto | Folha de Rosto, Estudo TCE PPSUS 2012. Roger Walz.jpg | 11/05/2012 16:35:54 | | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | Consentimento Informado, Estudo PPSUS-2012. TCE. Dr. Roger Walz.docx | 11/05/2012 13:24:44 | | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FLORIANOPOLIS, 02 de Abril de 2018

**Assinado por:
Ylmar Correa Neto
(Coordenador)**

Endereço: Universidade Federal de Santa Catarina, Prédio Reitoria II, R: Desembargador Vitor Lima, nº 222, sala 401
Bairro: Trindade **CEP:** 88.040-400
UF: SC **Município:** FLORIANOPOLIS
Telefone: (48)3721-6094 **E-mail:** cep.propesq@contato.ufsc.br