

## Análise da Função Autonômica em Acadêmicos da Universidade de Gurupi – TO: Um Estudo Avaliativo

*Analysis of Autonomic Function in Academic at the University of Gurupi – TO: A Evaluative Study*

Bruno Victor Mendes Silva <sup>1A</sup>; Anna Júlia Guedes de Miranda<sup>1B</sup>; Beatriz Fonseca de Souza<sup>1C</sup>; Irla dos Santos Oliveira <sup>1D</sup>; João Victor Moreira Barbosa Ribeiro<sup>1E</sup>; Rafaela Chaves Campos<sup>1F</sup>; Janne Marques Silveira<sup>2</sup>, Wataro Nelson Ogawa<sup>3</sup>

### RESUMO

O método de Ewing explora o circuito de *feedback* da via reflexo barorreceptor permitindo quantificar possíveis alterações do tônus vagal-simpático. O objetivo do estudo foi determinar o índice funcional autonômico de acadêmicos da Universidade de Gurupi (UnirG) com finalidade de protocolo-controle. Foram realizados 5 ensaios clínicos em indivíduos saudáveis e de doenças prévias/atuais. As médias e desvios-padrão dos escores foram 0,48 (0,72) e 2,42 (1,74), respectivamente com resultado significativo no teste de Mann-Whitney bilateral ( $p = 0,0002$ ). Conclui-se que o método de Ewing mostrou relativa acurácia e especificidade com uma exequibilidade, visto a sua acessibilidade, baixo custo e fácil manuseio.

**Palavras-chave:** Frequência cardíaca. Sistema Nervoso Autônomo. Disautonomia. Barorreflexo

### ABSTRACT

The Ewing method explores the feedback circuit of the baroreceptor reflex pathway, allowing us to quantify possible changes in vagal-sympathetic tone. The aim of the study was to determine the autonomic functional index of University of Gurupi (UnirG) students as a control protocol. Five clinical trials were carried out of healthy individuals and those with previous/current illnesses. The means and standard deviations of the scores were 0.48 (0.72) and 2.42 (1.74), respectively, with a significant result in the bilateral Mann-Whitney test ( $p = 0.0002$ ). It can be concluded that the Ewing method showed relative accuracy and specificity with feasibility, given its accessibility, low cost and easy handling.

**Keywords:** Heart Rate. Autonomic Nervous System. Primary dysautonomias. Barreled

<sup>1A-F</sup> Acadêmicos do Curso de Graduação em Medicina. Universidade de Gurupi (UnirG) Tocantins – Brasil.

1A ORCID ID: 0000-0002-1174-1387 - bruno.bvms@gmail.com

1B ORCID ID: 0009-0007-6292-9105 - anajullia3005@gmail.com

1C ORCID ID: 0009-0009-4830-6758- beatrizfsouza@unirg.edu.br

1D ORCID ID: 0009-0009-9201-543X- irla.s.oliveira@unirg.edu.br

1E ORCID ID: 0009-0009-7769-5887- joaovmbribeiro@unirg.edu.br

1F ORCID ID: 0009-0003-0439-8140- rafaelaccampos@unirg.edu.br

<sup>2</sup> Fisioterapeuta. Universidade de Gurupi (UnirG) – Gurupi/Tocantins-Brasil. Professora Adjunta IV dos cursos de Fisioterapia e Medicina. Mestre em Fisioterapia pelo Centro Universitário do Triângulo (UNITRI) e Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Reabilitação e Desempenho Funcional da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP).

ORCID: 0000-0002-7617-044X. jannemarques@unirg.edu.br

<sup>3</sup> Ciências Biológicas Modalidade Médica. Universidade de Gurupi (UnirG) – Gurupi/TocantinsBrasil. Professor Titular do curso de Medicina. Mestre e Doutor em Ciências (Fisiologia Humana) pela Universidade de São Paulo (1989). doutorado em Ciências (Fisiologia Humana) pela Universidade de São Paulo (2002)

ORCID: 0000-0002-7617-044X- wspin7@gmail.com

## 1. INTRODUÇÃO

O coração é um órgão neuroregulado, cujas fibras contráteis possuem ritmicidade própria sob comando de focos sequenciais de células marca-passo [nodos sinusal (SA) e atrioventricular (AV)] capazes de gerar e enviar potenciais de ação com taxa rítmica e sincronidade para ejeção de débito cardíaco (DC), computada como frequência cardíaca (FC)<sup>1-2</sup>.

A regulação dos cardiomiócitos dos SA e AV é efetuada pelo Sistema Nervoso Autônomo (SNA) com origem na região bulbar dorsal encefálica que projetam ramificações simpáticas com terminações sinápticas noradrenérgicas por todo o miocárdio acelerando o ritmo e a força contrátil<sup>1</sup>. Por outro lado, o tônus parassimpático-vagal colinérgico nos nodos, retarda a transmissão do impulso elétrico para a massa miocárdica átrio-ventricular<sup>3-4</sup>. Ambos operam momento-a-momento via sistema barorreflexo que, por meio de ajustes rápidos, suscitam as variabilidades da frequência cardíaca (VFC) e da pressão arterial (VPA) frente à diversidade de estímulos endógenos ou exógenos para restaurar a demanda homeostática cardiovascular<sup>5-6</sup>.

As respostas reflexas deste *feedback* apresentam padrões normais que retratam a sensibilidade e a integridade funcional do SNA. Para tanto, a análise de intervalos RR (iRR) é propícia para pesquisas da neuroregulação cardiomotora do balanço vago-simpático<sup>7-8</sup>. As alterações nos iRR são apontados como preditores de doenças ou de eventos adversos em pacientes com patologias<sup>9-13</sup> que podem evoluir induzindo disfunção do SNA, incluindo fatores psíquicos e/ou emocionais<sup>14</sup>.

Para a sua avaliação, utiliza-se a tecnologia digital e algoritmos nos domínios do tempo e da frequência dos iRR por métodos lineares e não-lineares.

Tais procedimentos analíticos tornaram-se comuns na aferição da modulação do SNA por meio de índices preditores de disautonomias<sup>15-18</sup>. Porém, embora de fácil execução, tais dispositivos de aquisição e de análise, apresentam dificuldades inerentes na interpretação dos índices preditores devido à complexidade dos modelos algébricos e geométricos além da diversidade enorme de parâmetros, os quais nem sempre estão presentes e/ou acessíveis em laboratórios de pesquisa ou ambulatórios.

Alguns estudos de degenerações neurais primárias ou secundárias das vias do SNA mostraram resultados conflitantes, em parte devido à variedade de índices, e outra, devido

à padronização de ensaios clínicos, mormente no modo de quantificar quanto ao grau de severidade<sup>19</sup>.

Os testes de Ewing<sup>20</sup> são dotados de índices simples que avaliam o barorreflexo com construto e fundamentos alicerçados nas respostas fisiológicas de VFC e da VPA mediante cinco protocolos de estímulos padronizados em que três avaliam o parassimpático e dois o simpático, sendo exequíveis sem auxílio de tecnologia digital e de algoritmos. No Brasil, Neumann<sup>21</sup> e Boer<sup>22</sup> validaram os ensaios clínicos de Ewing aplicando-os em amostras de sadios e de diabéticos, obtendo resultados com razoável grau de sensibilidade e de especificidade.

A rotina de atividades em uma comunidade universitária exige dela, tanto físico como mental, mecanismos estressores e de ansiedade, os quais podem estar exacerbados em patologias diversas envolvidas na disfunção do SNA. Diante disso, esta pesquisa teve como objetivo estabelecer um protocolo-controle por meio de índices funcionais, mensuração da acurácia, sensibilidade, especificidade e exequibilidade utilizando-se a técnica de Ewing.

## 2. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo controlado não randomizado iniciou-se após a aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Unirg sob o nº 5.074.652, CAAE n.º 50376521.6.0000.5518. A avaliação dos indivíduos ocorreu em uma sala isolada de ruídos com leito cirúrgico e cadeira, localizada no laboratório de fisiologia no campus II, cedida pela Universidade de Gurupi, com eletrocardiógrafo (ECG), esfigmomanômetro, manômetro com bocal e dinamômetro de preensão manual. Todas as avaliações do protocolo foram realizadas por um mesmo avaliador previamente treinado.

Cada avaliação teve um tempo de 40 minutos por indivíduo, incluindo higienização do ambiente, entrevista e posicionamento dos eletrodos de ECG.

A coleta de dados sucedeu-se em dois momentos, o primeiro com um período de capacitação de setembro a novembro de 2021 e, posteriormente, na coleta de dados de março de 2022 até abril de 2023.

Amostragem se delimitou por conveniência aleatório-sistemática, uma vez que a população-alvo se encontra fixada e homogênea quanto às características demográficas e socioeconômicas. Além disso, foram estimados 50 indivíduos para participarem no que

projeto foi submetido à aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa – UnirG. No entanto, no presente estudo a amostra foi composta por 45 acadêmicos de medicina da UnirG selecionados de forma aleatório-sistemático de ambos os sexos, sendo 31 sadios e 14 com diagnóstico clínico de doença pregressa/atual dos quais 2 indivíduos pós-Covid-19, 2 pós-Covid-19 e hipertensão arterial sistêmica (HAS), 1 com tireoidite de Hashimoto com Transtorno de Ansiedade Generalizada (TAG), 1 cardiopata, 1 diabético, 1 diabético, hipertenso e dislipidêmico, 1 depressivo, 1 depressivo bipolar, 1 com TAG, 1 com Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) e 2 TDAH e TAG. A faixa etária do grupo dos sadios foi de  $22,9 \pm 3,1$  anos e a do grupo de patologias foi de  $26,9 \pm 7,7$  anos.

Os 5 testes consistiram nas respostas e posicionamento dos indivíduos, respectivamente, em:

1- Resposta da FC a 6 respirações profundas (VFC-6). Sentado conectado ao ECG com 6 inspirações e 6 expirações profundas de 5 segundos cada, totalizando 1 minuto de registro. Menor iRR da inspiração e maior iRR da expiração, de cada ciclo, foram convertidos em FC e índice que representa a média das diferenças de FC máximas e mínimas dos seis ciclos.

2- Resposta da FC à manobra de Valsalva (VFC-V). Sentado conectado ao ECG com expiração forçada no bocal mantendo pressão de 40 mmHg por 15 segundos, e outros 15 segundos após liberação do esforço registrado no ECG. Procedimento repetido três vezes com intervalos de 1 minuto e índice é a média dos três quocientes entre maior iRR após esforço e menor iRR durante esforço.

3- Resposta da FC supino-ortostático (VFC-L). Deitado conectado ao ECG e solicitado a ficar em pé. Os iRR do 15° e 30° ciclos foram mensurados e o índice foi o quociente 30°/15°.

4- Resposta da PA ao se levantar (VPA-L). Deitado, a pressão arterial sistólica (PAS) é aferida e depois é solicitado ficar em pé e durante o primeiro minuto mediu-se PAS. O índice foi a diferença entre PAS supino e PAS ortostático.

5- Resposta da PA à preensão manual (VPA-PS). Sentado e aferição da pressão arterial diastólica (PAD) três vezes. Solicitou-se a preensão no dinamômetro, mantendo 30% da força máxima por 5 minutos e PAD aferida em intervalos de 1 minuto, totalizando

5 aferições. O índice foi calculado pela diferença entre a maior PAD de cinco medidas no esforço e média das três PAD sentado.

Os escores foram atribuídos aos índices de cada um dos 5 testes, segundo tabela padronizada de Ewing: normal = 0, limítrofe = 1 e anormal = 2 para facilitar na análise descritiva e indutiva.

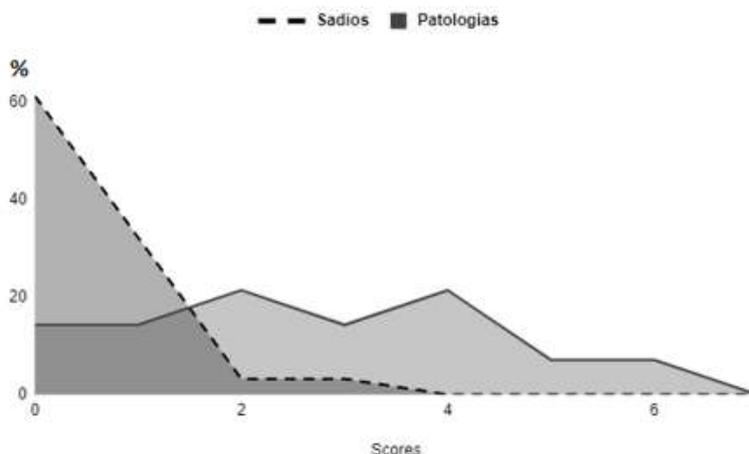
Os indivíduos foram classificados em quatro condições clínicas: (A) normal; (B) dano parassimpático precoce, se um dos três testes de VFC for anormal; (C) dano parassimpático definitivo, se dois dos testes de VFC forem anormais e (D) danos severos no SNA, se nos três testes de VFC forem anormais, e anormal em um ou em ambos os testes de VPA<sup>20</sup>.

As planilhas do Excel foram usadas para estatística descritiva: tabelas, gráficos, médias, desvio-padrão, proporções, intervalo de confiança de 95% (IC 95%) e gráfico *box-plot* para medianas com desvio-interquartil. Para os índices e escores, foram usados os testes paramétricos T de *Student* e não-paramétrico Mann-Whitney, respectivamente, com nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ) através do programa BioEstat 5.

### 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Participaram do estudo 45 indivíduos sendo 31 sadios e 14 com patologias diversas.

Em relação aos escores, observou-se que dentre os sadios, 93,6% tiveram escore 0 ou 1 e 3,2% cada com escores 2 ou 3. No grupo de patologias diversas, 28,6% tiveram escores 0 ou 1, 28,6% com escore 2, 21,4% com escore 3 e 7,1% cada com escores 4, 5 ou 6 (**Figura 1**). Ainda nesta figura, pode-se visualizar e discernir uma nítida tendência de aglomeração, área ou densidade probabilística de indivíduos com escores abaixo de 2 no grupo de sadios, e para escores acima de 2, segue um aumento paralelo de área, em porcentagem, para aqueles com doenças diversas.



**Figura 1.** Distribuição percentual, segundo escores, na amostra de 31 acadêmicos sadios e 14 com patologias diversas da UnirG. Gurupi - TO, 2022.

Boer et al. (1998) fizeram um estudo com objetivo de validar o método de Ewing na população-alvo de diabéticos e observaram que 100% dos diabéticos apresentaram resultados anormais com escores superiores a 5 e média amostral de 7,5 comparado à população sem essa anomalia que apresentou a média amostral de 0,2, onde 76,7% tiveram escore 0 nos 5 testes e 23,3% com escore 1 em apenas um dos 5 testes<sup>22</sup>.

Os intervalos dos índices de cada teste padronizado estão na **Tabela 1**.

**Tabela 1.** Intervalos de índices padronizados, categorizados em: normal, limítrofe ou anormal nos cinco testes autonômico-cardiovascular, segundo Ewing e Clarke (1982).

*Condição	VFC-6	VFC-V	VFC-L	VPA-L	VPA-PS
Normal	> 15 bpm	> 1,21	> 1,04	< 10 mmHg	> 16 mmHg
Limítrofe	11 a 14 bpm	1,11 a 1,20	1,01 a 1,03	11 a 29 mmHg	11 a 15 mmHg
Anormal	< 10 bpm	< 1,10	< 1,0	> 30 mmHg	< 10 mmHg

**Legenda:** \*VFC-6: Resposta de FC a 6 respirações profundas; VFC-V: resposta de FC à manobra de Valsalva; VFC-L: resposta de FC ao se levantar; VPA-L: resposta de PA ao se levantar e VPA-PS: resposta de PA à preensão manual sustentada.

Os resultados de médias e desvios-padrão dos índices com os respectivos escores dos 45 participantes categorizados em subamostras de 31 sadios e 14 com patologias diversas estão na **Tabela 2 e Figuras 1 e 2**. Todos os participantes foram submetidos aos cinco ensaios clínicos aplicados sob as mesmas condições experimentais descritas na metodologia.

**Tabela 2.** Médias dos índices e escores totais e desvio padrão (parênteses), segundo cinco testes de Ewing, na amostra de 45 indivíduos, sendo sadios (n=31) e com patologias diversas/doenças pregressas/atuais (n=14).

	VFC-6* (bpm)	VFC-V	VFC-L*	VPA-L** (mmHg)	VPA-OS (mmHg)	Escore †
sadios	18,70 ± 3,93	1,50 ± 0,31	1,20 ± 0,18	2,40 ± 3,59	27,70 ± 8,07	0,48 ± 0,72
com patologias diversas	16,71 ± 4,43	1,31 ± 0,37	1,11 ± 0,26	6,64 ± 6,58	22,50 ± 11,83	2,43 ± 1,74

**Legenda:** bpm: batimentos/minuto; mmHg: milímetro de mercúrio.

\*Menores erros relativos da média.

\*\* significativo entre sadio *versus* patologia (p = 0,037)

† significativo entre sadio *versus* patologia (p = 0,0002)

Considerando as variabilidades, ao se comparar os índices médios obtidos das subamostras **da Tabela 2** com aqueles padronizados na **Tabela 1**, constatou-se que os sujeitos apresentam resultados normais ou limítrofes nos cinco testes de Ewing, independentemente dos subgrupos de sadios ou de patologias diversas. No entanto, quando a análise foi feita pelo critério de escores, o subgrupo de patologia diversas teve escore médio 5,1 vezes maior comparado ao dos grupos dos sadios (**Tabela 2**).

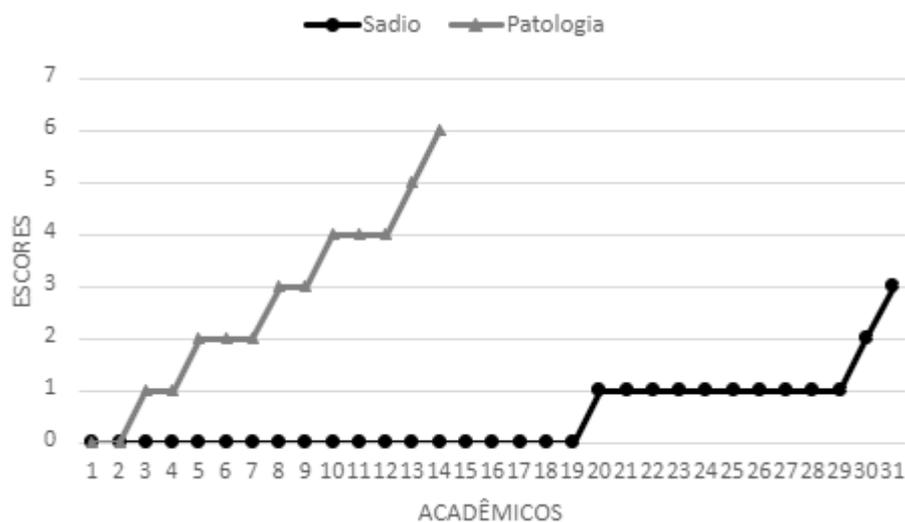
O critério adotado atribuindo escores aos resultados dos índices associados às respectivas condições clínicas (A, B, C, D) permite um escalonamento amplo do grau de normalidade ou de disautonomia do SNA, pois o escore total para cada indivíduo pode variar de 0 a 10. Um indivíduo com escore 5 não significa necessariamente que esteja na condição anormal, uma vez que este indivíduo pode ter ficado no intervalo limítrofe nos cinco testes, ao passo que um indivíduo com escore 2 pode se enquadrar na situação clínica B indicando dano parassimpático ou simpático precoce.

Observamos que as discrepâncias encontradas nos índices e nos escores obtidos no subgrupo patologias diversas do nosso estudo são semelhantes às aquelas encontradas no grupo de diabéticos do estudo de Boer *et al.* (1998). Isso se explica pelo fato da subamostra de indivíduos com patologias da UnirG foi heterogênea, além de pequena para cada doença.

Quanto aos erros relativos (ER %) dos índices médios obtidos a partir das respectivas amplitudes dos IC<sub>95%</sub> intra-ensaios (dados não-mostrados), o VFC-L e VFC-6 nas subamostras de indivíduos sadios e com patologias diversas foram sugestivos de

serem os de maior sensibilidade por apresentarem menores ER%. As pressuposições paramétricas para valores de índices foram atendidas, e o teste T de *Student* para comparação das subamostras foi significativo apenas para VPA-L ( $p = 0,037$ ) sugerindo ser o ensaio clínico da variação da pressão sistólica ao ortostatismo o de maior especificidade dentre os cinco testes de Ewing.

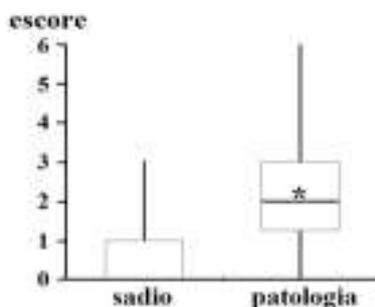
Os resultados mostrados nas Figuras 1, 2 e 3 refletem relativa acuracidade e especificidade do método de Ewing para avaliar o SNA pelo critério de escores, em particular, o mostrado na **Figura 2** com escores individualizados dos 45 participantes deste estudo.



**Figura 2.** Distribuição de 45 acadêmicos da UnirG, segundo escores individuais por grupo sadios ( $n=31$ ) e com patologias diversas/doenças progressas/atuais ( $n=14$ ).

O  $IC_{95\%}$  dos escores dos grupos sadio e de patologia diversas foram, respectivamente, nos intervalos de 0,22 a 0,75 e 1,42 a 3,43, sugerindo perfil com distribuições de probabilidades diferentes de escores em ambos grupos, ainda que com coeficientes de variação elevados, respectivamente, de 149,7% e 71,7% nos sadios e no grupo de patologias diversas.

O escore médio obtido no grupo de sadios sugere ser menor que o obtido no grupo patologia (**Tabela 2**). Esta diferença é evidenciada ao nível de 5% pelo teste de Mann-Whitney ( $p = 0,0002$ ). A **Figura 3** mostra a comparação de medianas dos subgrupos.



**Figura 3.** Escores com valores das medianas 0 e 2 e desvios interquartis 1 e 1,75, respectivamente, para os grupos sadios (n=31) e com patologias diversas/doenças progressas/atuais (n=14). Teste não paramétrico de Mann-Whitney com  $U = 64,50$  versus  $Z = 3,70$ . Diferença da soma de postos das medianas iguais a 560,5 e 474,5, respectivamente, para sadios e doentes.  
\* ( $p = 0,0002$ , bilateral).

Indivíduos sadios com escores 0 ou 1 não apresentam evidências de disautonomias e o subgrupo patologia, embora heterogêneo composto de patologias diversas e com poucos indivíduos, evidenciou escores acima de 2 sugerindo disfunção autonômica precoce, o qual torna-se representativo no âmbito da população acadêmica da UnirG. Este resultado motiva a continuidade e delineamento de pesquisas futuras com amostragens maiores de populações-alvo homogêneas de doentes, tendo como referência os dados obtidos neste protocolo-controle.

Neste contexto, diante impossibilidade de realizar os cinco testes de Ewing simultâneos em um mesmo indivíduo ou em pacientes vulneráveis de determinadas populações-alvo, para avaliar o parassimpático, a opção foi registrar a resposta VFC nas 6 respirações profundas com o indivíduo na posição sentada. Ademais, para avaliar o simpático, o teste pressórico supino-ortostático apontados como sensível e específico neste protocolo-controle se mostra exequível por ser simples, prático e rápido não exigindo esforços dos indivíduos.

Vale ressaltar que o método de Ewing é um protocolo não invasivo, padrão-ouro aplicado no nosso meio acadêmico é de cunho pioneiro no estado do Tocantins e o objetivo como protocolo/controlado é alcançado mediante resultados ratificados quanto a acuracidade e especificidade. A sua continuidade e exequibilidade, portanto, tem potencial de vir a se tornar uma ferramenta promissora para pesquisas futuras em populações-alvo homogêneas com amostragens maiores associadas à disfunção autonômica em acadêmicos dos cursos da área de saúde da UnirG, em pacientes com fibromialgia, pós-Covid com sintomas prolongados, hipertensão arterial sistêmica, esclerose múltipla, lúpus

eritematoso sistêmico, neoplasias, doenças psíquicas e em condições de alcoolismo ou obesidade, entre outros pacientes diagnosticados sob enfoques clínico e subclínico.

A sua contribuição para a população é importante considerando que o método de Ewing não-invasivo, fácil aplicabilidade e acessível à população além de ser considerado “padrão-ouro” para diagnóstico de alterações autonômicas que se se associam de sobremaneira morbidade e mortalidade por diversas doenças. Diante da facilidade da sua aplicação, é possível fazer diagnóstico precoce das disfunções autonômicas cardíacas bem como oferecer informações para triagem e estratégias de tratamento, contribuindo assim, para a redução dos altos índices de morbidade e mortalidade por diversas doenças, especialmente, por doenças crônicas tão comuns na população.

## 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Exceto na amostra heterogênea de doenças progressivas/atuais, os acadêmicos da UnirG encontraram-se em condições normais quanto aos aspectos fisiológicos de regulação cardiovascular associados ao sistema nervoso autônomo, com ínfima proporção de indivíduos em condições limítrofes ou anormais.

Como limitações do estudo tivemos a pequena amostragem no grupo de doentes com patologias diversas o que consideramos a causa de heterogeneidade no grupo. Para tanto, ressaltamos aumentar o número de indivíduos com doenças diversas.

Como benefícios, destacamos a facilidade da aplicação do método para diagnóstico precoce de disautonomia cardíaca e prevenção de morbi-mortalidade por doenças crônicas.

## REFERÊNCIAS

1. DiFrancesco D. A study of the ionic nature of the pace-maker current in calf Purkinje fibres. *J Physiol*. 1981 May;314:377-93. doi: 10.1113/jphysiol.1981.sp013714. PMID: 6273534; PMCID: PMC1249440.
2. César, L.A.M. Corrente If e controle da frequência cardíaca. *Arq. Bras. Cardiol*.88(4),2007: e99-102. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2007000400031>
3. Cravo SL, Rosa DA, Kalassa F, Korim WS, Hinrichs JM, Ferreira-Neto ML, Di Mônaco LR, Pedrino GR. OS NÚCLEOS VASOMOTORES DO BULBO E A REGULAÇÃO CARDIOVASCULAR: NOVAS EVIDÊNCIAS E NOVAS QUESTÕES. *Medicina (Ribeirão Preto)* [Internet]. 30 de março de 2006; 39(1):89-100. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/367>

- 4.Ormezzano O, Cracowski JL, Quesada JL, Pierre H, Mallion JM, Baguet JP. EVALuation of the prognostic value of Baroreflex sensitivity in hypertensive patients: the EVABAR study. *J Hypertens*. 2008 Jul;26(7):1373-8. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283015e5a. PMID: 18551013.
- 5.Mosca, Paulo Roberto Ferrari. Modelos sobre a variabilidade da frequência cardíaca. Faculdade de Medicina, UFRGS, 2020.
- 6.Reyes del Paso GA, Cea JI, González-Pinto A, Cabo OM, Caso R, Brazal J, Martínez B, Hernández JA, González MI. Short-term effects of a brief respiratory training on baroreceptor cardiac reflex function in normotensive and mild hypertensive subjects. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2006 Mar;31(1):37-49. doi: 10.1007/s10484-006-9003-9. PMID: 16752104.
- 7.Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996 Mar 1;93(5):1043-65. PMID: 8598068
- 8.Angelis K, Santos MSB, Irigoyen MC. Sistema Nervoso Autônomo e Doença Cardiovascular. *Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul* , p.1-7, 2004.
- 9.Pantoni C, Reis M, Martins L, Catai A, Costa D, Borghi-Siva A. Estudo da modulação autonômica da frequência cardíaca em repouso de pacientes idosos com doença pulmonar obstrutiva crônica. *Braz J Phys The*. 2007 Jan; 11(1) 35-41, Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1413-3552007000100007>
- 10.Barbosa JLR, Belasco Junior D. Avaliação da Variabilidade da Frequência Cardíaca em Pacientes com Lesão Medular. *Rev Neurocienc [Internet]*. 30º de junho de 2011; 19(2):294-9. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/8387>
- 11.Paiva VC. De, Santana KR., Silva BM., Ramos PS., Lovisi JCM., Araújo CGS. De, et al.. Comparação entre métodos de avaliação da modulação vagal cardíaca. *Arg. Brasileira Cardiologia*. 2011Dec; 97(6): 493-501. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0066-782X2011005000109>
- 12.Paschoal MA, Brunelli AC, Tamaki GM, Magela SS. Ajustes autonômicos cardíacos durante teste barorreflexo em pré-adolescentes obesos e não obesos. *Arq. Bras. Cardiol*. 106 (4): p297-303, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.5935/abc.20160040>
- 13.Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010 May 28;141(2):122-31. doi: 10.1016/j.ijcard.2009.09.543. Epub 2009 Nov 11. PMID: 19910061.
- 14.Henrique R, de Lourdes AP, de Lourdes AP, Ferreira E, Ferreira E, Guimarães J, Guimarães J. NÍVEIS DE ESTRESSE E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

EM PROFESSORES UNIVERSITÁRIOS. RIES [Internet]. 1º de novembro de 2019; 8(2):73-82. Disponível em: <https://periodicos.uniarp.edu.br/index.php/ries/article/view/1528>

15.Rocha RM, Albuquerque DC, Albanesi Filho FM. Variabilidade da frequência cardíaca e ritmo circadiano em pacientes com angina estável. Rev Socerj. Rio de Janeiro, v. 18 nº 5: p429-42, Set./Out. 2005.

16.Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri JS. Heart rate variability: a review. Med Biol Eng Comput. 2006 Dec;44(12):1031-51. doi: 10.1007/s11517-006-0119-0. Epub 2006 Nov 17. PMID: 17111118.

17.Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. Rev Bras Cir Cardiovasc 2009; 24 (2):205-17 Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0102-76382009000200018>.

18.Ryan ML, Thorson CM, Otero CA, Vu T, Proctor KG. Clinical applications of heart rate variability in the triage and assessment of traumatically injured patients. Anesthesiol Res Pract. 2011;2011:416590. doi: 10.1155/2011/416590. Epub 2011 Feb 10.

19.Barron HV, Lesh MD. Autonomic nervous system and sudden cardiac death. J Am Coll Cardiol. 1996 Apr;27(5):1053-60. doi: 10.1016/0735-1097(95)00615-X. Erratum in: J Am Coll Cardiol 1996 Jul;28(1):286. PMID: 8609321.

20.Ewing DJ, Clarke BF. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. Br Med J (Clin Res Ed). 1982 Oct 2;285(6346):916-8. doi: 10.1136/bmj.285.6346.916.

21.Neumann CR. Neuropatia autônoma do diabete melito: Estudo dos testes cardiovasculares e da saturação arterial de oxigênio durante a noite. Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-graduação em Medicina: Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1992. Disponível em: <http://hdl.handle.net/10183/197959>.

22.Boer CADA, Mocelin AJ, Matsuo T. Validação dos testes de Ewing para avaliação de disfunção autonômica. Arq NeuroPsiquiatr, 1998 Jun; 56 (2): p250-254. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1998000200014>.