



COPPE/UFRJ

ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA DURANTE ANESTESIA SOB
VENTILAÇÃO MECÂNICA

Fabiana Silva dos Santos

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Frederico Caetano Jandre de Assis
Tavares
Antonio Giannella Neto

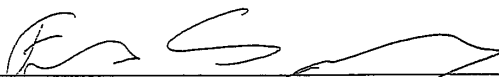
Rio de Janeiro
Setembro de 2010

ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA DURANTE ANESTESIA SOB
VENTILAÇÃO MECÂNICA

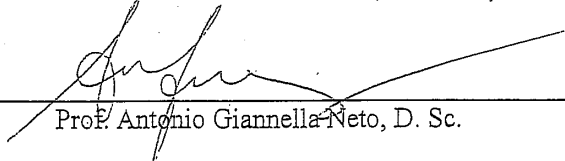
Fabiana Silva dos Santos

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA
(COPPE) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE
DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE
EM CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:



Prof. Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares, D. Sc.



Prof. Antonio Giannella Neto, D. Sc.



Prof. Jurandir Nadal, D. Sc.



Prof. Paulo Roberto Benchimol Barbosa, D. Sc

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL.

SETEMBRO DE 2010

Dos Santos, Fabiana Silva

Arritmia Sinusal Respiratória durante anestesia sob ventilação mecânica/ Fabiana Silva dos Santos. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2010.

XVII 126 p.: il. ; 29,7 cm.

Orientadores: Frederico Caetano Jandre de Assis
Tavares

Antonio Giannella Neto

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2010.

Referências Bibliográficas: p. 88-101.

1. Arritmia Sinusal Respiratória. 2. Anestesia.
3. Ventilação Mecânica. 4. Variabilidade da Frequência Cardíaca I. Tavares, Frederico Caetano Jandre de Assis *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

DEDICATÓRIA

Aos que participaram de toda a minha vida: meus pais e minha irmã.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, pela vida, pelas oportunidades, pelo caminho percorrido até aqui, pela força para vencer todos os obstáculos, pela saúde para lutar, pela sabedoria para decidir e pela fé para sempre acreditar e seguir. Obrigado pela sua presença em minha vida.

Aos meus pais, devo tudo a eles! Investiram tudo o que puderam em mim, em minha Educação. Sempre me incentivaram, apoiaram e me acolheram nos momentos difíceis. Agradeço pela compreensão dos momentos em que me afastei e que deixei de compartilhar para me dedicar ao Mestrado. Obrigada pelo amor e dedicação! Obrigada por serem meus pais! Hoje esta vitória é de vocês.

Agradeço à minha irmã, que mesmo à distância, nunca deixou de me incentivar, sempre me ouviu pacientemente e transmitiu confiança. Obrigada pelo carinho e torcida!

Ao professor Jandre, obrigado por ter escutado todas as minhas dúvidas e propostas, pela atenção, pela orientação e por ter me ajudado a escrever melhor.

Ao professor Giannella, pela paciência, incentivo, confiança, orientação e compreensão. Sou muito grata por todos os ensinamentos.

Aos professores do Programa de Engenharia Biomédica da COPPE, pelo profissionalismo e pelos conhecimentos transmitidos.

Ao engenheiro Luciano Kagami, pelo total apoio, sempre paciente e prontamente atendendo a todos os meus pedidos (e foram muitos). Agradeço pelo apoio direto na bancada, pela manutenção dos equipamentos, pelo incentivo, pelos ensinamentos e pelas conversas descontraídas. Você foi além de um grande profissional e, por isso, ganhou minha admiração, amizade e respeito.

Aos funcionários do PEB (Sabrina, Wesley, Daisy, Edna e Alexandre), pelo auxílio na vida acadêmica.

Aos alunos do laboratório de engenharia pulmonar, agradeço-lhes pelas contribuições teóricas e práticas nesta pesquisa, pelo companheirismo e incentivo. Em especial: Nadja (obrigada pela ajuda com instrumentação e rotinas), Thiago (obrigada pela ajuda na rotina e correções), Camila, Patrícia, Aninha e Fernanda, Marcelo, Jesus e Bruno (obrigada pelo incentivo).

Ao responsável pelo almoxarifado, Diniz, pela simpatia e bom humor que sempre me atendeu para fornecer vários dos materiais e documentos utilizados e nesta pesquisa.

Ao anestesista, M. Sc. Sérgio Aílton G. Pacheco, por ter viabilizado a realização desta pesquisa no INCA III e pelo auxílio no protocolo de anestesia.

A toda equipe do centro cirúrgico do INCA III, obrigada pelo acolhimento, carinho e pelo total suporte em tudo que precisei. Especialmente: Rosa, Angélica, Alan, Aline e Cristina. E é claro ao inesquecível Oscar, pelos períodos de descontração e pelo fio terra!

Aos anestesistas do centro cirúrgico do INCA III, obrigada pela paciência, pela aceitação do protocolo e pela compreensão de invasão de espaço. Especialmente: Giovanna, Hugo, Neyle, Dinorah, Rachel e Zélia.

Aos meus amigos do Hospital Federal de Bonsucesso, afinal foram muitos pedidos de troca de plantão, mudanças de dia e horário, obrigada pela ajuda e incentivo. Em especial, os fisioterapeutas: Denise, Djair, Gilmara, Adriana, Diogo e Marcos.

A todos os meus amigos e familiares: a minha 'mãe' Nilzete, às minhas tias Ester e Marina, ao meu cunhado Renan, às minhas amigas Amanda e Fernanda. Obrigada pela torcida, pelo incentivo, pelas orações e por fazerem parte de minha vida.

E a todas as pessoas que passaram em minha vida e que mesmo sem perceberem deixaram algum ensinamento, e, por isso, contribuíram para minha formação tanto pessoal quanto profissional!

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M. Sc.).

ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA DURANTE ANESTESIA SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA

Fabiana Silva dos Santos

Setembro/2010

Orientadores: Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Antonio Giannella Neto

Programa: Engenharia Biomédica

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) resulta das interações entre múltiplos mecanismos fisiológicos que regulam a frequência cardíaca instantânea. A arritmia sinusal respiratória (ASR) é definida como a VFC associada à ventilação pulmonar. Há evidências de que a anestesia e a ventilação mecânica (VM) modificam a dinâmica da ASR, em especial sua fase (F_{ASR}). Ademais, sabe-se que o volume corrente e a frequência respiratória alteram a ASR; entretanto, sobre a influência da pressão positiva expiratória final (PEEP) ainda há poucas evidências. Este trabalho objetivou avaliar os efeitos da PEEP e do plano anestésico sobre a VFC, em particular a ASR, durante a anestesia geral. Em 14 pacientes anestesiadas com sevoflurano (grupo TI) ou propofol (TVT) sob VM, os efeitos de dois planos anestésicos PA (BIS= menor que 40, PB = BIS maior ou igual a 40) e também de três níveis de PEEP (0, 5 e 10 cmH₂O) sobre a amplitude da ASR (A_{ASR}), F_{ASR} , SDNN e RMSSD foram avaliados. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre os índices nos diferentes ajustes de PEEP. No PB, observou-se um aumento estatisticamente significativo da A_{ASR} no grupo TI e do RMSSD tanto no grupo TI quanto no TVT. A F_{ASR} não apresentou padrão uniforme entre os indivíduos e variou independentemente da anestesia e da PEEP. A heterogeneidade da VFC e da F_{ASR} pode refletir respostas individuais à associação de VM e anestesia e diferentes efeitos sobre a função autonômica.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

RESPIRATORY SINUS ARRHYTHMIA DURING ANAESTHESIA WITH MECHANICAL VENTILATION

Fabiana Silva dos Santos

Setembro/2010

Advisors: Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Antonio Giannella Neto

Department: Biomedical Engineering

Heart rate variability (HRV) results from the interactions between the multiple physiologic mechanisms that regulate the instantaneous heart rate. Respiratory sinus arrhythmia (RSA) is defined as HRV associated to lung ventilation. There's evidence that anaesthesia and mechanical ventilation (MV) change the dynamics of RSA, especially its phase (P_{RSA}). Furthermore, it's known that tidal volume and respiratory rate change the RSA; however, little is known about the positive end-expiratory pressure (PEEP) effects. This study aimed to assess effects of PEEP and anaesthetic plan on HRV, mainly the RSA. In 14 female patients anaesthetized with sevoflurane (group IT) or propofol (TVT) and mechanically ventilated, the effects of two anaesthetic plans ($PA = BIS$ less than 40, $PB = BIS$ less or equal 40) and also of three PEEP levels (0, 5 e 10 cmH_2O) on magnitude of RSA (M_{RSA}), P_{RSA} , and on two time-domain indices of HRV (SDNN e RMSSD) were assessed. There were no statistically significant differences between the indexes with the PEEP adjust. Median values of M_{ASR} were 24.2, 29.1, and 36.1 ms in TVT and 26.8, 24.5, and 29.6 ms in IT, respectively at PEEPs of 0, 5 e 10 cmH_2O . In PB, significant increases of the M_{RSA} in the IT group and of the RMSSD for both groups were observed. P_{RSA} didn't show a uniform pattern among individuals and it changed regardless of anaesthesia and MV. Heterogeneous VFC and P_{ASR} may indicate individual responses to the combination of anaesthesia and MV and different effects on the autonomic function.

Índice

| | |
|--|-----------|
| I. Introdução | 1 |
| I. 1 Objetivos | 6 |
| II. Revisão de Literatura | 7 |
| II. 1 Condução e controle do ritmo cardíaco | 7 |
| II. 2 VFC : Arritmia sinusal respiratória & Índices nos domínios do tempo e da frequência | 9 |
| II. 3 Gênese da ASR | 12 |
| II. 4 Fatores que influenciam a ASR | 16 |
| II. 5 ASR e trocas gasosas | 22 |
| II. 6 ASR e ventilação mecânica | 25 |
| II. 7 VFC e anestesia geral | 29 |
| III. Materiais e Métodos | 33 |
| III. 1 Amostra | 33 |
| III. 2 Aquisição dos Sinais | 34 |
| III. 3 Calibrações | 34 |
| III. 4 Procedimentos | 35 |
| III. 4.1 Técnica anestésica | 35 |
| III. 4.2 Protocolo de ventilação | 37 |
| III. 5 Análise e Processamento dos sinais | 38 |
| III. 6 Análise estatística | 44 |
| IV. Resultados | 45 |
| IV. 1 Característica da amostra | 45 |
| IV. 2 Efeito dos planos anestésicos | 47 |
| IV. 2.1 Sobre a A_{ASR} | 47 |
| IV. 2.2 Sobre $SDNN$ e $RMSSD$ | 54 |
| IV. 3 Efeito dos ajustes de PEEP | 55 |
| IV. 3.1 Sobre a A_{ASR} | 55 |
| IV. 3.2 Sobre $SDNN$ e $RMSSD$ | 62 |
| IV. 4.1 Efeito dos planos anestésicos sobre a F_{ASR} | 65 |
| IV. 4.2 Efeito dos ajustes de PEEP sobre a F_{ASR} | 66 |
| IV. 5 Análise temporal dos índices | 67 |
| IV. 5.1 Grupo TI | 67 |
| IV. 5. 1.a Efeito dos planos anestésicos | 67 |
| IV. 5. 1.b Efeito dos ajustes de PEEP | 67 |
| IV. 5.2 Grupo TVT | 68 |
| IV. 5.2. a Efeito do plano anestésico | 68 |
| IV. 5.2.b Efeito dos ajustes de PEEP | 68 |
| IV. 6 Análise Adicional: anestesia com isoflurano e remifentanil | 68 |
| IV. 6. 1 Efeito dos planos anestésicos | 69 |

| | |
|---|------------|
| IV. 6.2 Efeito dos ajustes de PEEP..... | 70 |
| IV. 6.3 Análise da F_{ASR} | 70 |
| IV. 6.4 Análise temporal dos índices..... | 71 |
| V. Discussão..... | 73 |
| V. 1 Efeito da anestesia: planos e agentes anestésicos | 73 |
| V.1.1 Sobre a A_{ASR} | 73 |
| V. 1.2 Sobre o BIS..... | 75 |
| V.1.4 Sobre a VFC no domínio do tempo..... | 77 |
| V.1.5 Sobre a F_{ASR} | 79 |
| V. 2 Efeito da VM: VPP e ajustes de PEEP..... | 80 |
| V. 2.1 Sobre a F_{ASR} | 81 |
| V.3 Limitações..... | 84 |
| V.3.1 Amostra..... | 84 |
| V.3.2 Protocolo de anestesia..... | 84 |
| V.3.3 Protocolo de ventilação..... | 85 |
| V.3.4 Classificação da F_{ASR} | 85 |
| VI. Conclusão | 87 |
| Referências Bibliográficas | 88 |
| ANEXO A..... | 102 |
| ANEXO B..... | 103 |
| ANEXO C..... | 106 |
| ANEXO D | 107 |
| ANEXO E..... | 113 |
| ANEXO F..... | 118 |

Lista de Tabelas

| | |
|--|----|
| Tabela IV-1: Características da amostra..... | 46 |
| Tabela IV-2: Comparativo TI e TVT- Planos anestésicos..... | 48 |
| Tabela IV-3: Efeito dos diferentes planos anestésicos sobre a A_{ASR} <i>Grupo TI</i> | 50 |
| Tabela IV-4: Efeito dos diferentes planos anestésicos sobre a A_{ASR} <i>Grupo TVT</i> | 52 |
| Tabela IV-5: Efeitos dos planos anestésicos sobre SDNN e RMSSD <i>Grupo TI</i> | 54 |
| Tabela IV-6: Efeitos dos planos anestésicos sobre SDNN e RMSSD <i>Grupo TVT</i> | 55 |
| Tabela IV-7: Efeitos dos ajustes de PEEP sobre a A_{ASR} <i>Grupo TI</i> | 56 |
| Tabela IV-8: Efeitos dos ajustes de PEEP sobre a FC <i>Grupo TI</i> | 57 |
| Tabela IV-9: Efeito dos ajustes de PEEP sobre a PA <i>Grupo TI</i> | 58 |
| Tabela IV-10: Efeito dos ajustes de PEEP sobre a A_{ASR} <i>Grupo TVT</i> | 59 |
| Tabela IV-11: Efeito dos ajustes de PEEP sobre a FC <i>Grupo TVT</i> | 60 |
| Tabela IV-12: Efeito dos ajustes de PEEP sobre a PA <i>Grupo TVT</i> | 61 |
| Tabela IV-13: Efeitos dos ajustes de PEEP sobre SDNN e RMSSD <i>Grupo TI</i> | 63 |
| Tabela IV-14: Efeitos dos ajustes de PEEP sobre SDNN e RMSSD <i>Grupo TVT</i> | 64 |
| Tabela IV-15: Características das voluntárias Isoflurano..... | 68 |
| Tabela IV-16: Efeito dos planos anestésicos Isoflurano..... | 69 |
| Tabela IV-17: Efeito dos ajustes de PEEP Isoflurano..... | 70 |

Lista de símbolos

| Símbolo | Significado | Unidade |
|-------------|---|----------|
| Ach | Acetilcolina | |
| ASR | Arritmia Sinusal Respiratória | |
| A_{ASR} | Amplitude da arritmia sinusal respiratória | ms |
| AF | Potência Espectral na Banda de 0,15 a 0,4 Hz | ms^2 |
| AG | Anestesia geral | |
| ASA | Sociedade Americana de Anestesia | |
| BF | Potência Espectral na Banda de 0,05 a 0,15 Hz | ms^2 |
| BIS | Índice Bispectral | |
| CAM | Concentração alveolar mínima | |
| ECG | Eletrocardiograma | V |
| ET | Concentração expirada final do agente inalatório | % |
| F_{ASR} | Fase da arritmia sinusal respiratória | |
| FC | Frequência cardíaca | bpm |
| FiO_2 | Fração inspirada de oxigênio | % |
| FR | Frequência respiratória | ipm |
| IMC | Índice de massa corpórea | kg/m^2 |
| IRR | Intervalo RR | s |
| $IRR_{máx}$ | Intervalo RR máximo | s |
| $IRR_{mín}$ | Intervalo RR mínimo | s |
| LPA | Lesão pulmonar aguda | |
| NCPs | Neurônios cardíacos parassimpáticos | |
| NSA | Nodo sinoatrial | |
| PA | Pressão arterial | mmHg |
| $PaCO_2$ | Pressão arterial de dióxido de carbono | mmHg |
| PAD | Pressão arterial diastólica | mmHg |
| PAM | Pressão arterial média | mmHg |
| PAS | Pressão arterial sistólica | mmHg |
| P_{AV_A} | Pressão na abertura das vias aéreas | cmH_2O |
| PCV | Ventilação controlada por pressão | |
| PEEP | Pressão positiva ao final da expiração | cmH_2O |
| $PETCO_2$ | Pressão parcial de dióxido de carbono no fim da expiração | mmHg |

| | | |
|------------------|--|---------------------|
| PI | Pressão intratorácica | cmH ₂ O |
| PR | Período respiratório | s |
| PTC | Pneumotacógrafo | |
| RMSSD | Raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes | ms |
| SDNN | Desvio-padrão da média de todos os intervalos RR normais | ms |
| SNA | Sistema nervoso autônomo | |
| SNC | Sistema nervoso central | |
| SpO ₂ | Saturação arterial de oxigênio pelo oxímetro de pulso | % |
| SRR | Série dos intervalos RR | |
| TCLE | Termo de Consentimento livre e esclarecido | |
| TI | Técnica inalatória | |
| Ti | Tempo inspiratório | s |
| Te | Tempo expiratório | s |
| TOT | Tubo orotraqueal | |
| TVT | Técnica Venosa Total | |
| VCV | Ventilação controlada a volume | |
| V _D | Volume de espaço morto fisiológico | l |
| VE | Ventilação espontânea | |
| VPP | Ventilação por pressão positiva | |
| V _T | Volume corrente | ml.kg ⁻¹ |
| V/Q | Relação ventilação/perfusão | |
| ZEEP | Pressão positiva ao final da expiração zero | cmH ₂ O |
| ΔA_{ASR} | Resultado da subtração: (A_{ASR} no PB - A_{ASR} no PA) | ms |

I. Introdução

Durante o ritmo sinusal normal, a FC varia batimento a batimento. A variabilidade da FC (VFC) resulta das interações entre os múltiplos mecanismos fisiológicos que regulam a FC instantânea. As flutuações ocorrem secundariamente à respiração, estresses físico e mental, exercício, alterações hemodinâmicas e metabólicas, e são moduladas, principalmente, pelo sistema nervoso autônomo (SNA) (BILCHICK *et al.*, 2006).

As flutuações na FC associadas ao ciclo respiratório demonstram que a respiração interage com a circulação por vários mecanismos. Por exemplo, as variações da pressão intratorácica (PI) decorrentes da ventilação pulmonar, quer seja espontânea, quer artificial, modulam a pressão e o fluxo sanguíneos. Dentre as interações cardiorrespiratórias, a arritmia sinusal respiratória (ASR) é uma das mais evidentes.

A ASR é um fenômeno biológico caracterizado por flutuações na frequência cardíaca (FC) instantânea associadas com o ciclo respiratório (GROSSMAN e TAYLOR, 2007). Caracteristicamente, o intervalo R-R no ECG é encurtado durante a inspiração e prolongado durante a expiração (YASUMA e HAYANO, 2004).

A ASR é mediada por mecanismos de retroalimentação mecânicos, neurais e humorais (GROSSMAN e TAYLOR, 2007) tanto periféricos quanto centrais. Estes incluem: a relação direta entre os centros cardíaco e respiratório no tronco encefálico, vias reflexas pulmonares, reflexos atrial e barorreceptor e, oscilações no pH e na pressão parcial de CO₂ no sangue arterial (PaCO₂). Todos estes mecanismos, através de entradas inibitórias ou excitatórias no centro cardíaco vagal (no bulbo), causam oscilações na FC. (DALY e SCOTT, 1963, HAYMET e McCLOSKEY, 1975, DAVIDSON *et al.* 1976, DALY, 1991, DALY e JONES, 1998, NEFF e WANG, 2003, TZENG *et al.*, 2005).

Medidas da magnitude da ASR são frequentemente usadas como índice de tônus vagal cardíaco (ECKBERG, 1983, GROSSMAN *et al.*, 2004), apesar de alguns autores sugerirem uma possível dissociação em função de parâmetros ventilatórios (GIARDINO *et al.*, 2003, GROSSMAN e TAYLOR, 2007). Entretanto, mais que um índice de controle parassimpático cardíaco, a ASR, assim como outros índices da VFC

(tanto no domínio do tempo quanto da frequência) podem ser considerados marcadores de morbidade tanto fisiológica quanto psicológica (GROSSMAN e TAYLOR, 2007).

Assim, a VFC é preservada em jovens, adultos saudáveis e atletas, e reduzida em idosos, sedentários, situações de estresse e em diversas enfermidades. Na doença arterial coronária, a atenuação da ASR é associada a um maior número de artérias comprometidas e, portanto, a um pior prognóstico (YASUMA e HAYANO, 2004.). Em pacientes diabéticos, a ASR diminuída é o indicador mais sensível de neuropatia autonômica (WHEELER e WATKINS, 1973, VINIK *et al.*, 2003). No domínio do tempo, o SDNN foi considerado o mais forte preditor de mortalidade pós-infarto (KLEIGER *et al.*, 1987).

A ASR, em especial, além de índice de tônus cardíaco vagal e marcador prognóstico, acredita-se também que a ASR possa desempenhar um papel ativo importante em otimizar a troca gasosa entre os alvéolos e o sangue capilar pulmonar.

HAYANO *et al.* (1996) induziram ASR e ASR inversa (taquicardia na expiração) via estimulação vagal elétrica em cachorros anestesiados e ventilados sob pressão negativa por eletro-estimulação frênica. Verificaram que durante a estimulação vagal sincronizada com a expiração (ASR artificial) houve redução na relação entre o espaço morto fisiológico e o volume corrente (V_D/V_T) e no “shunt” intrapulmonar, além do aumento no consumo de oxigênio em relação ao grupo controle (estimulação vagal constante). No entanto, na vigência da estimulação vagal sincronizada com a inspiração (ASR inversa), a relação V_D/V_T e o “shunt” aumentaram e o consumo de O_2 foi reduzido em relação ao grupo controle. Resultados equivalentes foram obtidos por GIARDINO *et al.* (2003). Estes estudaram a ASR em indivíduos saudáveis durante a respiração espontânea educada e observaram que a ASR associou-se com a melhora da troca gasosa, mesmo após o controle dos efeitos da idade, da FR e do V_T .

Entretanto, recentemente, TZENG *et al.* (2009) não observaram agrupamento de batimentos cardíacos mesmo com altos níveis de ASR em doze indivíduos durante a respiração controlada; sugerindo, então, que a ASR não otimiza a troca gasosa por aumento do número de batimentos na inspiração.

A ASR é influenciada por diversos fatores tais como: frequência respiratória (FR), volume corrente (V_T) (HIRSCH e BISHOP, 1981), hipocapnia, hipóxia, período de repouso (sono), posição corporal, gênero anestesia, entre outros (YASUMA & HAYANO, 2004). A anestesia parece ser um fator importante, já que o sistema nervoso parassimpático medeia o controle eferente da ASR via o nervo vago, sendo responsável

por mudanças rápidas na frequência cardíaca (WHEELER e WATKINS 1973, YLI-HANKALA *et al.* 1991). Segundo BOUAIRI *et al.* (2004), os anestésicos reduzem ou eliminam a atividade parassimpática atuando em prováveis múltiplos sítios de ação nos neurônios vagais (IRNATEN *et al.*, 2002, BOUAIRI *et al.*, 2004) e, portanto, alteram a ASR.

Diversos estudos têm demonstrado reduções da VFC no domínio do tempo e da frequência durante a anestesia geral tanto em animais (PICKER *et al.*, 2001, BOUAIRI *et al.*, 2004) quanto em humanos (MÄENPÄÄ *et al.* 2007, PAISANSATHAN *et al.*, 2007). Ademais, os anestésicos além de deprimirem a VFC, têm demonstrado potencial para alterar o padrão típico da ASR.

BOUAIRI *et al.* (2004) observaram que a ASR de ratos respirando espontaneamente é dependente do tipo de agente anestésico: enquanto a ketamina-xilazina reduziu a amplitude da ASR (A_{ASR}), o pentobarbital sódico a eliminou; entretanto, o uretano inverteu a fase da arritmia sinusal respiratória (F_{ASR}) com redução da FC durante a inspiração. TZENG *et al.* (2005), em ratos anestesiados com isoflurano e vagotomizados, também notaram inversão da F_{ASR} , que retornou ao padrão típico com a ventilação com pressão positiva (VPP). Em humanos, YLI-HANKALA *et al.* (1991) observaram a inversão da F_{ASR} em vinte e seis pacientes anestesiados com isoflurano e enflurano sob VM, mas diferentemente de TZENG *et al.* (2005), atribuíram a inversão do padrão à VPP. Contrariamente, COOPER *et al.* (2004), na ausência de anestesia, não detectaram inversão da F_{ASR} em doze indivíduos durante a VPP via máscara facial. Dessa forma, a inversão da F_{ASR} observada por YLI-HANKALA *et al.* (1991) talvez possa ser devida aos efeitos da anestesia.

Os estudos descritos até agora apresentavam resultados que caracterizavam a F_{ASR} como padrão normal ou inverso, mas os resultados de VAN de LOUW *et al.* (2008) foram diferentes. Eles investigaram a variabilidade da PAS e da FC em pacientes sob VM com Lesão pulmonar aguda (LPA). Em contraste com o padrão associado com a respiração espontânea, sob ventilação mecânica (VM) a PAS aumentou durante a inspiração e diminuiu durante a expiração em todos os pacientes. A diferença de fase entre a PAS e os sinais respiratórios foi constante, indicando que o efeito mecânico da respiração foi o principal determinante da variabilidade da PAS. Já a variabilidade da FC exibiu fase não constante com o ciclo respiratório, não sendo classificada nem como normal nem como inversa.

Os estudos de YLI-HANKALA *et al.* (1991) em humanos e TZENG *et al.* (2005) em ratos pesquisaram a ASR em uma associação frequentemente encontrada durante uma intervenção cirúrgica: anestesia geral (AG) e ventilação mecânica (VM). A VM torna-se necessária durante a AG para garantir a manutenção da função respiratória após a administração de agentes anestésicos e bloqueadores neuromusculares que interferem nos controles central e periférico da respiração, respectivamente (ANÔNIMO, 2000). Entretanto, esta associação não é isenta de complicações. A anestesia predispõe ao colapso alveolar das regiões dependentes do pulmão (DUGGAN & KAVANAGH, 2005); enquanto que a VM, se ajustada de forma inadequada, pode acarretar lesões por hiperdistensão e recrutamento alveolar cíclico (MOLONEY & GRIFFITHS, 2004), que, em conjunto, têm sido denominadas lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI, de Ventilator Induced Lung Injury) (RICHARD *et al.*, 2001).

Então, torna-se importante, em ventilação mecânica controlada, o ajuste adequado de parâmetros ventilatórios tais como volume corrente (V_T), FR (frequência respiratória) e PEEP, em especial o V_T e a PEEP. Em pacientes críticos, a PEEP é recomendada para pacientes com LPA (BROWER *et al.*, 2004) por reduzir a proporção não aerada dos pulmões e melhorar a oxigenação. Ademais, mesmo em indivíduos com pulmões saudáveis anestesiados há estudos que demonstram que a estratégia protetora (uso de baixos V_T e aplicação de PEEP) deve ser utilizada (CHOI *et al.*, 2006, SHULTZ *et al.*, 2007, WOLTHUIS *et al.* 2008). Além de evitar VILI, pode também ser interessante buscar ajustes ventilatórios que favoreçam a ASR. Sabe-se que aumentos no V_T e diminuição da FR favorecem a ASR (HAYANO *et al.*, 1996, GIARDINO *et al.*, 2003). A ASR atinge o máximo em aproximadamente 6 incursões respiratórias por minuto (ipm) (GIARDINO *et al.*, 2003), o que justificaria o emprego de baixas FR. Entretanto, RONCALLY *et al.* (2004), através de simulações numéricas baseadas numa variante de um modelo de função de transferência da ASR, observaram que o aumento da FR, apesar de ter promovido uma redução da amplitude da ASR (A_{ASR}), tendeu a deslocar o pico da FC instantânea em direção ao fim do período inspiratório, o que pode ser considerado favorável às trocas gasosas.

E por fim, recentemente, VAN de LOUW *et al.* (2010) avaliaram os efeitos da de dois níveis PEEP (5 cmH₂O e 10 cmH₂O) sobre o padrão da variabilidade do intervalo RR (A_{ASR} e F_{ASR}) em vinte e três pacientes críticos com LPA. Ao término, verificaram que em 10 cmH₂O, os doze pacientes cujos padrões de variabilidade eram

constantes apresentaram valores menores tanto do ganho barorreflexo quanto da A_{ASR} que os outros onze pacientes. Também verificaram que quatro pacientes que exibiram F_{ASR} variável em PEEP de 5 cmH₂O estabilizaram com PEEP de 10 cmH₂O.

Se a hipótese proposta por HAYANO *et al.* (1996) é verdadeira, a inversão ou diminuição da ASR durante a anestesia, ventilação com pressão positiva (VPP) ou ambas pode resultar em um aumento do espaço morto fisiológico e *shunt* intrapulmonar, ou seja, uma piora da eficiência da troca gasosa. Entretanto, ainda não está elucidado se as alterações sobre a A_{ASR} e a F_{ASR} são devido à AG, à VM ou uma associação de ambas, visto que alguns autores atribuem-nas à VM (YLI-HANKALA *et al.*) e outros à anestesia (TZENG *et al.*, 2005). Ademais, estudos sobre a influência da aplicação da PEEP sobre a A_{ASR} , F_{ASR} e VFC no domínio do tempo em indivíduos anestesiados e sob VM, na ausência de LPA, não foram encontrados na literatura.

Portanto, torna-se interessante a realização de estudos em humanos que quantifiquem o efeito dos ajustes ventilatórios e/ou de drogas anestésicas sobre a VFC, em especial sobre a ASR. Considerando que a ASR potencialmente transporte informações sobre a fisiologia, e conseqüentemente sobre a adequação da ventilação e da anestesia, é possível que possa ser explorada para otimizar as trocas gasosas e auxiliar na redução das lesões provocadas pela ventilação pulmonar.

I. 1 Objetivos

* Objetivo geral:

Caracterizar a arritmia sinusal respiratória (ASR) quanto à amplitude (A_{ASR}) e a fase (F_{ASR}) em pacientes adultas anestesiadas sob ventilação mecânica (VM).

* Objetivos específicos:

* Quantificar as alterações na ASR de acordo com os ajustes de Pressão Positiva no final da expiração (PEEP): 0 cmH₂O (ZEEP), 5 cmH₂O e 10 cmH₂O;

* Quantificar as alterações na amplitude da ASR (A_{ASR}) em 2 planos anestésicos: plano A (BIS menor que 40) e plano B (BIS maior ou igual que 40);

* Comparar a A_{ASR} e a F_{ASR} entre 2 grupos de pacientes: grupo técnica inalatória (TI) e grupo técnica venosa total (TVT) empregando, respectivamente, os agentes sevoflurano e propofol;

* Analisar a VFC no domínio do tempo utilizando os índices: SDNN, RMSSD e pNN50;

* Identificar as alterações nos índices relacionadas ao plano anestésico e aos ajustes ventilatórios;

* Verificar como a A_{ASR} e os índices SDNN, RMSSD e pNN50 se comportam durante todo o período da anestesia.

II. Revisão de Literatura

II. 1 Condução e controle do ritmo cardíaco

O coração é dotado de um sistema eletrogênico especializado para gerar impulsos cardíacos (GUYTON & HALL, 2002). A região do coração de mamíferos que gera impulsos com maior frequência é o nodo sinoatrial (NSA); ele é o principal marcapasso cardíaco. O NSA tem comprimento de aproximadamente 8 mm e espessura de 2 mm e está situado posteriormente no sulco da junção entre a veia cava superior e o átrio direito (BERNE & LEVY, 2000). Após a geração do impulso rítmico normal no NSA, vias internodais conduzem o impulso do NSA para o nodo atrioventricular (A-V). No nodo A-V, para permitir o enchimento ventricular antes de sua contração, o impulso é retardado antes de passar para os ventrículos; em seguida, o feixe A-V conduz o impulso dos átrios para os ventrículos e, então, os feixes esquerdo e direito das fibras de Purkinje conduzem o impulso cardíaco para todas as partes do ventrículo (GUYTON & HALL, 2002).

O SNA é o principal sistema regulador da FC. O coração é suprido por nervos simpáticos e parassimpáticos; logo, ambas as divisões do SNA influenciam o NSA. O sistema simpático intensifica o automatismo ao passo que o parassimpático o inibe. Na maior parte das situações, as mudanças da FC envolvem uma ação recíproca dessas duas divisões do SNA. Logo, a FC aumenta com a redução da atividade parassimpática e elevação da atividade simpática; e diminui com o padrão oposto (BERNE & LEVY, 2000).

As fibras cardíacas parassimpáticas se originam no bulbo em células situadas no núcleo motor dorsal do vago ou no núcleo ambíguo. Os nervos vagos direito e esquerdo são distribuídos para diferentes estruturas cardíacas. O nervo vago direito afeta predominantemente o nodo SA. A estimulação desse nervo desacelera a atividade do NSA enquanto que o nervo vago esquerdo inibe principalmente o tecido de condução A-V para produzir vários graus de bloqueio A-V. No entanto, a distribuição das fibras vagais eferentes é sobreposta, de modo que a estimulação vagal esquerda também deprime o NSA, e a estimulação vagal direita impede a condução AV (BERNE & LEVY, 2000).

Todos os neurônios pré-ganglionares do SNA liberam acetilcolina (Ach). Os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos liberam a Ach e os simpáticos majoritariamente, norepinefrina. Ressalta-se que a Ach liberada pelos neurônios pré-ganglionares da divisão parassimpática ativa receptores nicotínicos, ao passo que a Ach liberada pelos neurônios pós-ganglionares da divisão parassimpática ativa receptores muscarínicos (GUYTON & HALL, 2002). Dessa forma, a estimulação dos nervos parassimpáticos para o coração provoca a liberação de Ach nas terminações vagais. A Ach, então, aumenta acentuadamente a permeabilidade das membranas das fibras ao íon K^+ , permitindo seu rápido vazamento para a fora das fibras condutoras levando à hiperpolarização da membrana (GUYTON & HALL, 2002) e conseqüente diminuição da excitabilidade das fibras juncionais A-V, entre a musculatura atrial e o nodo A-V, e, por conseguinte, lentificação da transmissão do impulso cardíaco para os ventrículos.

As fibras simpáticas para o coração originam-se nas colunas intermédio-laterais dos cinco ou seis segmentos torácicos superiores e de dois segmentos cervicais inferiores da medula espinhal através dos ramos comunicantes brancos, entrando nas cadeias paravertebrais dos gânglios (BERNE & LEVY, 2000). A estimulação dos nervos simpáticos libera o hormônio norepinefrina nas terminações nervosas simpáticas o que provoca, essencialmente, os efeitos opostos aos da estimulação vagal sobre o coração. Primeiramente, há o aumento da frequência de descarga do nodo sinusal, segundo, há aumento da velocidade de condução, assim como do nível de excitabilidade em todas as regiões do coração e finalmente ocasiona o aumento da força de tanto contração atrial quanto ventricular (GUYTON & HALL, 2002). Acredita-se que estes efeitos sejam resultantes do aumento da permeabilidade da membrana da fibra aos íons Na^+ e Ca^{++} . No NSA, o aumento da permeabilidade ao sódio produz potencial de repouso positivo resultando em aumento da frequência de variação do potencial de membrana para o valor limiar da auto-excitação e assim, aumentando a FC. O aumento da permeabilidade aos íons Ca^{++} é ao menos parcialmente responsável pelo aumento da força contrátil ao músculo cardíaco (GUYTON & HALL, 2002).

Como os nodos sinoatrial e AV são ricos em colinesterase, uma enzima que degrada o neurotransmissor Ach, a Ach liberada é, então, rapidamente hidrolisada. Devido a essa rápida quebra de Ach os efeitos de qualquer estimulação vagal enfraquecem rapidamente quando a estimulação acaba. Além disso, os efeitos da atividade vagal sobre as funções dos NSA e AV apresentam latência muito curta (cerca de 50 a 100 ms) porque a Ach liberada ativa canais especiais de K^+ das células cardíacas

abertos diretamente por este neurotransmissor. Portanto, a abertura desses canais é tão rápida porque a Ach dispensa segundo-mensageiro. A combinação dessas duas características dos nervos vagos — latência breve e rápido enfraquecimento da resposta — permite que esses nervos exerçam controle batimento a batimento sobre o funcionamento dos nodos SA e AV (BERNE & LEVY, 2000).

II. 2 VFC : Arritmia sinusal respiratória & Índices nos domínios do tempo e da frequência

A regulação da FC, em curto prazo, é predominantemente resultado das atividades simpáticas e parassimpáticas neurais. Dessa forma, a avaliação da VFC provê uma janela no tempo para observar o estado e a integridade do SNA (BILCHICK *et al.*, 2006).

A VFC pode ser determinada durante registros eletrocardiográficos de curta duração e, nestes casos, geralmente em associação com testes provocativos (manobras respiratórias, testes posturais, exercício isométrico e dinâmico, estimulação carotídea, provas farmacológicas, etc.) ou, mais frequentemente, durante monitorização eletrocardiográfica ambulatorial (Holter de 24 horas) (BILCHICK *et al.*, 2006).

A ASR é definida como a VFC em sincronia com a respiração. Caracteristicamente, o intervalo R-R no ECG é encurtado durante a inspiração e prolongado durante a expiração conforme demonstrado na Figura II-1. É um fenômeno biológico universalmente observado entre os vertebrados que reflete as interações entre os sistemas respiratório e circulatório (YASUMA e HAYANO, 2004).

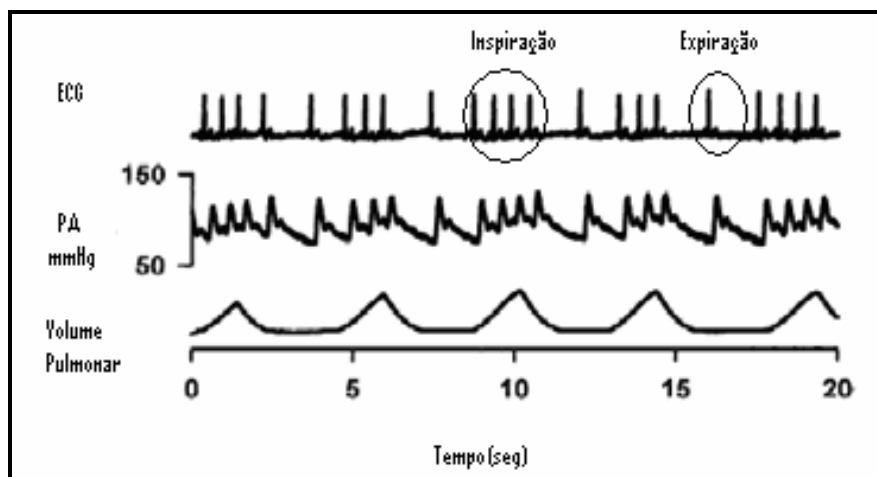


Figura II-1: ASR em um cachorro desperto em repouso. PA (Pressão arterial) a partir da artéria femoral. Pode-se observar encurtamento do intervalo R-R durante a inspiração e prolongamento durante a expiração. Adaptado de HAYANO e YASUMA, 2003.

Nota-se, portanto, que o conceito de ASR está inserido em um termo mais amplo: a VFC. Este é usado para descrever as variações batimento a batimento no período cardíaco, independente do método de análise ou fonte moduladora da VFC.

Quanto aos métodos de análise, estes podem ser não lineares (não serão aqui abordados) e lineares. Entre os métodos lineares existem basicamente dois tipos de análise da VFC: análise no domínio do tempo e análise no domínio da frequência.

No domínio da frequência, registros de ECG (de 2 a 5 min) permitem a identificação de três bandas componentes: alta frequência (AF), baixa frequência (BF) e muito baixa frequência (MBF); entretanto, a avaliação da MBF por registros curtos é uma medida duvidosa e deve ser evitada (TASK FORCE, 1996). Em adultos jovens saudáveis, o componente mais notável da VFC está na banda da frequência respiratória (BERNTSON *et al.*, 1997).

As flutuações da FC na banda de alta frequência (AF) relacionam-se com a modulação respiratória da VFC, portanto, com a ASR. A banda de frequência respiratória varia de 0,15 Hz até 0,4 Hz em humanos, mas pode estender-se abaixo de 0,15 Hz e, acima de 1 Hz ou mais em neonatos e em adultos durante o exercício (BERNTSON *et al.*, 1997). As oscilações na FC também ocorrem na banda de baixa frequência (BF), 0,05-0,15Hz (incluindo uma componente em 0,1 Hz denominada onda de Mayer) e são relacionadas às variações da pressão sanguínea refletindo, portanto, o

reflexo barorreceptor no controle da pressão arterial. A modulação da BF é controversa e tem sido proposto ser realizada pela atividade simpática, assim como uma mistura das atividades simpática e vagal (TASK FORCE, 1996, JÖNSSON, 2007). A origem da MBF (0,003 – 0,05 Hz) é pouco conhecida, e a existência de um processo fisiológico específico atribuível a esta componente espectral pode ser questionável (TASK FORCE 1996). Os espectros de potência de BF e AF quando relacionados na expressão BF/AF servem como um índice de balanço autonômico humano (KOBAYASHI, 1998). Entretanto, quando analisados de forma separada, os componentes BF e AF modificam-se em diferentes situações. Um aumento em BF é observado em situações tais como: estresse mental, exercício moderado em indivíduos saudáveis e durante a hipotensão moderada. Já um aumento na AF é induzido pela respiração controlada e estímulos rotacionais (MALLIANI *et al.*, 1991, TASK FORCE, 1996).

No domínio do tempo, as mensurações da VFC requerem a detecção de cada batimento cardíaco, considerando que a VFC é baseada na sequência de intervalos. Entre os índices mais utilizados estão: SDNN, RMSSD e pNN50.

O SDNN é uma medida útil e largamente utilizada. O SDNN é o desvio-padrão de todos os intervalos RR normais (aqueles mensurados entre batimentos consecutivos). O RMSSD é a raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre intervalos RR normais adjacentes. O pNN50 é a percentagem de intervalos RR adjacentes com diferença de duração maior que 50 ms. Eles avaliam variações curtas porque são baseados em batimentos sucessivos (TASK FORCE, 1996, BILCHICK *et al.*, 2006).

Nota-se, então, que todos os índices, exceto o pNN50, têm unidades de tempo e, assim, estritamente expressam a variabilidade do intervalo RR e não da FC. FC e RR são recíprocos; logo, flutuações no intervalo RR e FC são extremamente relacionadas, mas não de forma linear (BILCHICK *et al.*, 2006).

Como a VFC pode ser analisada no domínio do tempo ou da frequência, torna-se interessante citar o estudo de BIGGER *et al.* (1992a). Eles estudaram a correlação entre os índices no domínio do tempo e da frequência da VFC e, como era esperado, o SDNN foram altamente correlacionado ($r=0,96$) com \ln (potência total). Já RMSSD e pNN50, ambos os índices de mudança rápida de um batimento para o próximo, foram altamente correlacionados com o AF, obtendo-se $r=0,92$ e $r=0,98$, respectivamente.

Medidas da magnitude da ASR são frequentemente usadas como índice de tônus vagal cardíaco (ECKBERG, 1983, GROSSMAN *et al.*, 2004) apesar de alguns autores sugerirem uma possível dissociação em função de parâmetros ventilatórios

(GIARDINO *et al.*, 2003, GROSSMAN & TAYLOR, 2007). Por outro lado, as medidas da VFC são utilizadas para avaliar o funcionamento e equilíbrio do SNA tanto simpático quanto parassimpático. Ademais, ambas têm o potencial de fornecer adicional e valiosa visão sobre as condições fisiológicas, psicológicas, patológicas e na avaliação prognóstica de doenças cardiovasculares, como demonstrado por diversos autores (TASK FORCE, 1996).

WOLF *et al.* (1978) foram os primeiros a descrever a associação de alto risco de mortalidade pós-infarto do miocárdio com reduzida VFC. Em 1987, após um período de seguimento de 2,5 anos, KLEIGER *et al.* verificaram que pacientes que possuíam um SDNN menor que 50 ms tinham 5,3 vezes maior mortalidade (36%) que aqueles com um SDNN maior que 100 ms (9%). Ademais, observaram que o SDNN foi um forte preditor univariado de mortalidade e permaneceu como o mais forte preditor de mortalidade após os ajustes para alguns fatores clínicos, desvio e fração de ejeção. No domínio da frequência, BIGGER *et al.* (1992b) verificaram a forte associação entre a componente de MBF e a mortalidade pós-infarto do miocárdio.

LA ROVERE *et al.* (1998) realizaram o grande estudo retrospectivo sobre tônus autonômico e reflexos após infarto do miocárdio (ATRAMI) com 1284 pacientes infartados (somente 20 % tratados com beta bloqueadores) seguidos, em média, por vinte e um meses para confirmar os resultados. Os investigadores mostraram que um SDNN menor que 70 ms refletia um risco 3,2 vezes aumentado de mortalidade.

Portanto, a VFC é uma poderosa ferramenta associada à saúde tanto física quanto mental do indivíduo.

II. 3 Gênese da ASR

Em animais, como também em humanos, a ASR é mediada quase exclusivamente via mudanças na atividade cardíaca vagal devido tanto a fatores centrais quanto periféricos (BOUAIRI *et al.*, 2004). Os fatores centrais representam a modulação direta da FC pela atividade dos motoneurônios respiratórios (*drive* respiratório) (ECKBERG, 2003), enquanto os fatores periféricos acarretam oscilações na FC secundárias às atividades aferentes dos receptores de estiramento pulmonares e atriais, barorreceptores e quimiorreceptores.

A FC é controlada pela atividade dos neurônios pré-motores cardíacos parassimpáticos (NCPs) no tronco encefálico; logo, a modulação respiratória direta (central) ou indireta (periférica) da atividade dos NCPs é necessária para a gênese da ASR. A modulação direta talvez seja baseada na topografia existente no tronco encefálico: os NCPs estão localizados principalmente no núcleo ambíguo, próximos aos neurônios considerados como responsáveis pela gênese do ritmo respiratório. Ademais, os NCPs no NA não apresentam atividade intrínseca dependendo, portanto, de sinapses externas para expressar atividade (NEFF e WANG, 2003).

Durante a inspiração, nas sinapses envolvendo os NCPs, a participação dos neurotransmissores inibitórios GABA e glicina é significativamente aumentada, com consequente decréscimo da atividade dos NCPs no núcleo ambíguo e aumento da FC (NEFF e WANG, 2003). Outro neurotransmissor envolvido é a Ach. GILBEY *et al.* (1984) realizaram experimentos em gatos com a utilização de registros intracelulares de NCPs e verificaram que durante a inspiração, há hiperpolarização do potencial de membrana devido à chegada de potenciais pós-sinápticos inibitórios mediados pela Ach tornando, então, os NCPs menos receptivos às entradas excitatórias.

Entre os mecanismos periféricos, o reflexo de estiramento pulmonar é citado por diversos autores como principal causador da ASR (TAHA *et al.* 1995, HAYANO *et al.*, 1996, HAYANO e YASUMA, 2003, YASUMA e HAYANO, 2004). Neste, os receptores de estiramento pulmonares inibem a atividade cardíaca vagal eferente durante a inspiração, ocasionando o aumento da FC (YASUMA e HAYANO, 2004). TAHA *et al.* (1995), ao compararem quatro grupos de pacientes (coração desnervado, pulmão desnervado, transplante de fígado e normal), concluíram que o *feedback* a partir dos receptores de estiramento pulmonares é obrigatório para a geração de uma ASR neuralmente mediada em humanos conscientes. Entretanto, SHYKOFF *et al.* (1991) ao estudarem dez cachorros anestesiados notaram a ocorrência de flutuações da FC paralelas à atividade do nervo frênico, mesmo na ausência de movimentos pulmonares.

Conforme citado por diversos autores, a modulação respiratória da FC pode ser atribuída à atividade inspiratória central, ao estiramento pulmonar ou a ambos (HAYANO e YASUMA, 2003, YASUMA e HAYANO, 2004). Entretanto, como já dito, há outros mecanismos envolvidos na ASR, tal como os reflexos barorreceptor e quimorreceptor. Vários estudos apontam uma modulação destes reflexos tanto pelo *drive* inspiratório quanto pela insuflação pulmonar (HAYMET e McCLOSKEY, 1975, DAVIDSON *et al.*, 1976, GANDEVIA *et al.*, 1978; POTTER, 1981); dessa forma,

atribuir a geração da ASR a somente estes dois mecanismos apesar de simplista, já que ignora a rede complexa envolvendo os reflexos quimiorreceptor e barorreceptor, talvez não esteja errada, já que as respostas naturais e esperadas destes reflexos são inibidas por meio da ação conjunta ou individual destes dois componentes (GANDEVIA *et al.*, 1978).

O reflexo barorreceptor ajusta a pressão arterial (PA) em níveis adequados para a manutenção da circulação do cérebro e dos demais órgãos. Receptores de estiramento (barorreceptores), localizados no arco aórtico e no seio carotídeo transmitem os sinais para o sistema nervoso central (primeira sinapse núcleo trato solitário, NTS) que disparam ajustes reflexos que atenuam ou se opõem às mudanças na PA: com um aumento na pressão reflexamente há uma ativação parassimpática e inibição simpática com subsequente redução da frequência cardíaca, contratilidade, resistência e retorno venoso. Efeitos opostos ocorrem na redução da pressão arterial. Assim, há um *feedback* negativo batimento a batimento que minimiza flutuações rápidas na pressão (LANFRACHI & SOMERS, 2002).

Os quimiorreceptores periféricos são células localizadas nos corpos aórticos e carotídeos ativadas tanto pela queda da O₂ quanto pelo aumento do CO₂ ou de íons hidrogênio. Estes receptores enviam sinais ao centro vasomotor no bulbo através dos nervos cranianos IX (glossofaríngeo) e X (vagos) (GUYTON & HALL, 2002). Estímulo dos quimiorreceptores causa uma bradicardia primária reflexa; entretanto, esta pode ser atenuada ou invertida por efeitos secundários decorrentes da estimulação da respiração (DALY e SCOTT, 1963, HAYMET e McCLOSKEY, 1975, GANDEVIA *et al.*, 1978).

DALY e SCOTT (1963) descreveram as respostas cardiovasculares à estimulação dos quimiorreceptores carotídeos e mostraram que a resposta primária de bradicardia não foi vista quando a respiração aumentou em resposta à estimulação quimiorreceptora, mas foi vista quando a ventilação foi controlada.

HAYMET e McCLOSKEY (1975) mostraram que as respostas vagais são maiores quando o estímulo barorreceptor é aplicado na expiração, com nenhum efeito sobre a FC quando aplicado na inspiração. Em 1976, DAVIDSON *et al.* estudaram animais paralisados e verificaram que a atividade do nervo frênico é suficiente para bloquear tanto o quimiorreflexo quanto o barorreflexo. GANDEVIA (1978) não só confirmou a independência da atividade inspiratória, como também verificou que a expansão pulmonar sem *drive* bloqueia os reflexos, concluindo que em um animal intacto é provável que ambos os mecanismos atuem juntos.

Ainda que tanto a atividade inspiratória central quanto a insuflação pulmonar tenham efeitos sobre a atividade vagal, há diferenças nesta modulação. POTTER (1981) verificou que a insuflação pulmonar mais marcadamente inibe a atividade vagal fásica que tônica, o oposto ocorre com a atividade central. DALY (1989) verificaram que o estiramento pulmonar provoca uma redução na bradicardia reflexa induzida pelo estímulo quimiorreceptor a um valor de 7 % da resposta controle sem insuflação pulmonar.

Aferências a partir dos receptores atriais também podem alterar a FC. O aumento da pressão atrial também ocasiona aumento da FC. Aumentos da FC de 10 a 20 % são ocasionados pelo estiramento do nodo sinusal secundário ao aumento de volume atrial (GUYTON e HALL, 2002). Aumento adicional de 40 a 60 % na FC é causado pelos receptores de estiramento atriais (reflexo de Bainbridge). Neste, sinais aferentes são transmitidos via nervos vagais para o bulbo, em seguida, sinais eferentes principalmente pelos nervos vagos, mas também pelos nervos simpáticos produzem aumento da FC e da força de contração. Assim, o aumento da FC é resultado da ação recíproca dos dois nervos (ANREP *et al.*, 1926).

A justificativa para o reflexo de Bainbridge participar da geração da ASR são as alterações da PI ao longo do ciclo respiratório, visto que estas ocasionam mudanças no débito ventricular esquerdo e na pressão arterial (GUZ *et al.*, 1987). Assim, a diminuição da PI durante a inspiração aumenta o retorno venoso para o lado direito do coração e, como já dito acima, o estiramento conseqüente do átrio direito provoca o reflexo de Bainbridge.

Atualmente ainda há discussão sobre a gênese da ASR. ECKBERG (2009) atribui aos mecanismos centrais; enquanto que KAREMAKER (2009) argumenta que a ASR é devida ao mecanismo barorreflexo. PARKES (2009) propõe que ambos podem ser considerados centrais já que operam via o tronco encefálico; ademais ambos podem ocorrer simultaneamente, isto é, não são necessariamente mutuamente exclusivos.

Um suporte para a contribuição do ritmo central respiratório, conforme já citado anteriormente, foi demonstrado por SHYKOFF *et al.* (1991) em cachorros anestesiados. Eles observaram que as flutuações do intervalo RR seguidas da atividade do nervo frênico persistiram na ausência de variações da PI. KOH *et al.* (1998) verificaram que a ventilação mecânica controlada que presumivelmente silencia os motoneurônios frênicos, aumenta as flutuações na PA, mas quase elimina as flutuações no intervalo RR.

Segundo ECKBERG (2009) outro fator essencial para o suporte da teoria central é o tempo. Considerando que há o desencadeamento de uma cascata de eventos para as alterações da PA dispararem mudanças no intervalo R-R barorreflexo mediadas, a latência de 166 ms do arco barorreflexo, sendo a maior parte (72 %) atribuída à cinética da resposta do nodo SA à Ach liberada, torna o tempo um fator favorável à teoria central. SAUL *et al.* (1989) propuseram uma simples explicação para a relação entre a f causa e o efeito: flutuações no intervalo RR (efeito) após a respiração (causa) ocorrem com um tempo fixo de 0,3 s de atraso. Assim, apesar de existirem estudos mostrando que as variações da PI causam alterações no volume de ejeção sistólico do ventrículo esquerdo e desencadeiam repostas barorreflexas (DE CORT *et al.*, 1993), não se pode afirmar que o barorreflexo é, de forma exclusiva, o mecanismo gerador da ASR.

Portanto, o controle da ASR reside no sistema nervoso central que integra as entradas aferentes de uma variedade de receptores centrais e periféricos e coordena interações centrais entre grupos de neurônios que geram o ritmo respiratório e determinam variabilidade de FC (NEFF e WANG, 2003).

II. 4 Fatores que influenciam a ASR

Diversos fatores influenciam a ASR tais como: frequência respiratória (FR), volume corrente (V_T), idade, gênero, sono, sedentarismo, doenças cardiovasculares, hipercapnia, hipóxia, e posição corporal.

HISRCH e BISHOP (1981) demonstraram em indivíduos saudáveis respirando espontaneamente a influência do V_T e da FR na A_{ASR} . Verificaram que conforme o V_T aumenta, há um aumento concomitante na magnitude da ASR. Ademais, A_{ASR} não é diferente quando o V_T é sustentado (respiração sustentada). Contrariamente, a diminuição da FR ocasiona um aumento da magnitude da ASR, sendo o máximo em aproximadamente 6 ipm (HISRCH e BISHOP, 1981, GIARDINO *et al.*, 2003).

KOBAYASHI *et al.* (1998) avaliaram a relação entre a A_{ASR} e o V_T em adultos saudáveis em duas frequências (0,10 Hz e 0,25 Hz); o V_T foi controlado em treze diferentes valores para cada frequência. Ao término, observou-se uma relação linear entre ASR e V_T (Figura II-2). No mesmo estudo, verificaram uma relação da ASR com a capacidade vital (CV): indivíduos com uma CV mais baixa apresentavam também

uma maior ASR para o mesmo V_T , confirmando, portanto, a dependência da amplitude da ASR quanto ao V_T .

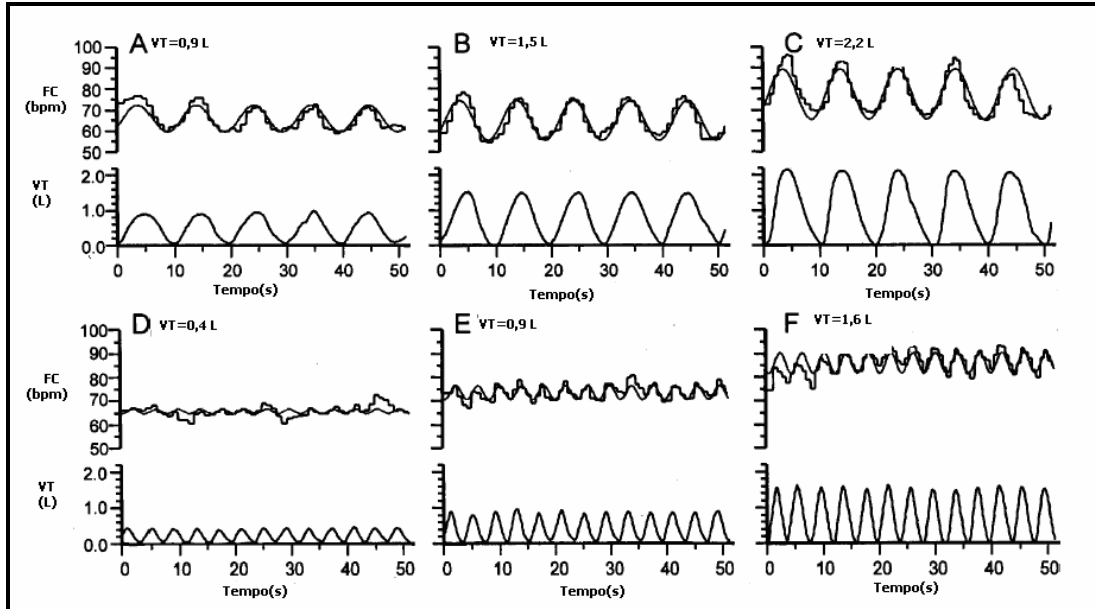


Figura II- 2: Gráficos A, B, C representam a ASR na FR de 0,10 Hz. Gráficos D, E, F representam a ASR na FR de 0,25 Hz. Para as duas frequências, a maior amplitude na flutuação foi observada em volumes maiores. Adaptado de KOBAYASHI *et al.*, 1998.

A relação da ASR com o V_T e FR pode ser justificada baseando-se no papel que a ASR pode exercer nas trocas gasosas. A diminuição da FR é geralmente acompanhada por um prolongamento no intervalo (expiração e apnéia) entre as inspirações. Durante o período de apnéia, o volume pulmonar permanece baixo e nenhuma reposição de gás alveolar ocorre. Contrariamente, um volume corrente aumentado causa grandes diferenças no volume pulmonar entre a inspiração e a expiração. Em ambas as condições, ocorre maior diferença temporal na capacidade alveolar de troca. Assim, um maior grau de ASR pode ser necessário para manter a eficiência da troca gasosa pulmonar (HAYANO *et al.*, 1996). GIARDINO *et al.* (2003) acreditam que a redução da FR e o aumento do V_T proporcionem um maior tempo para ação da Ach nos receptores muscarínicos do nodo SA durante a expiração.

A ASR não é influenciada somente por parâmetros ventilatórios, características individuais não modificáveis tais como idade e gênero também alteram a ASR. Sugere-se uma relação inversa entre idade e ASR. HELLMAN *et al.* (1976) mensuraram a ASR em indivíduos na faixa de 21- 65 anos respirando espontaneamente em baixas frequências respiratórias e obtiveram um alto coeficiente de correlação (-0.83) da variação da FC com a idade. HRUSHESKY *et al.* (1984) verificaram a presença da ASR em todas as idades com uma queda de aproximadamente 10% na ASR a cada década. É interessante destacar que indivíduos dentro da mesma faixa etária que praticam atividade física regularmente apresentam uma maior ASR que os sedentários (GOLDSMITH *et al.* 1992, YASUMA e HAYANO, 2004).

Já a influência do gênero sobre a magnitude da ASR é controversa. YASUMA e HAYANO (2004) reportam o gênero como um fator capaz de influenciar a ASR. Entretanto, MURATA *et al.* (1992) ao avaliarem a ASR em 101 indivíduos saudáveis (68 homens e 33 mulheres) não encontraram diferenças significativas entre homens e mulheres.

A relação da ASR com idade, assim como durante o sono, parece refletir a evidência que a ASR é uma função intrínseca de repouso do sistema cardiovascular. Durante o sono há um aumento da amplitude da ASR e este aumento é reduzido com a idade. Portanto, há uma redução idade-dependente da reserva funcional que permite o sistema cardiopulmonar repousar. (HAYANO e YASUMA, 2003).

Os estados físico e mental de um indivíduo parecem afetar a ASR. Assim, qualquer alteração orgânica tal como doenças cardiovasculares e situações de estresse ocasionam alterações na ASR. HAYANO *et al.* (1990), em estudo com pacientes portadores de doença arterial coronária (DAC), demonstraram que a ASR em repouso diminui com a severidade da DAC (Figura II-3).

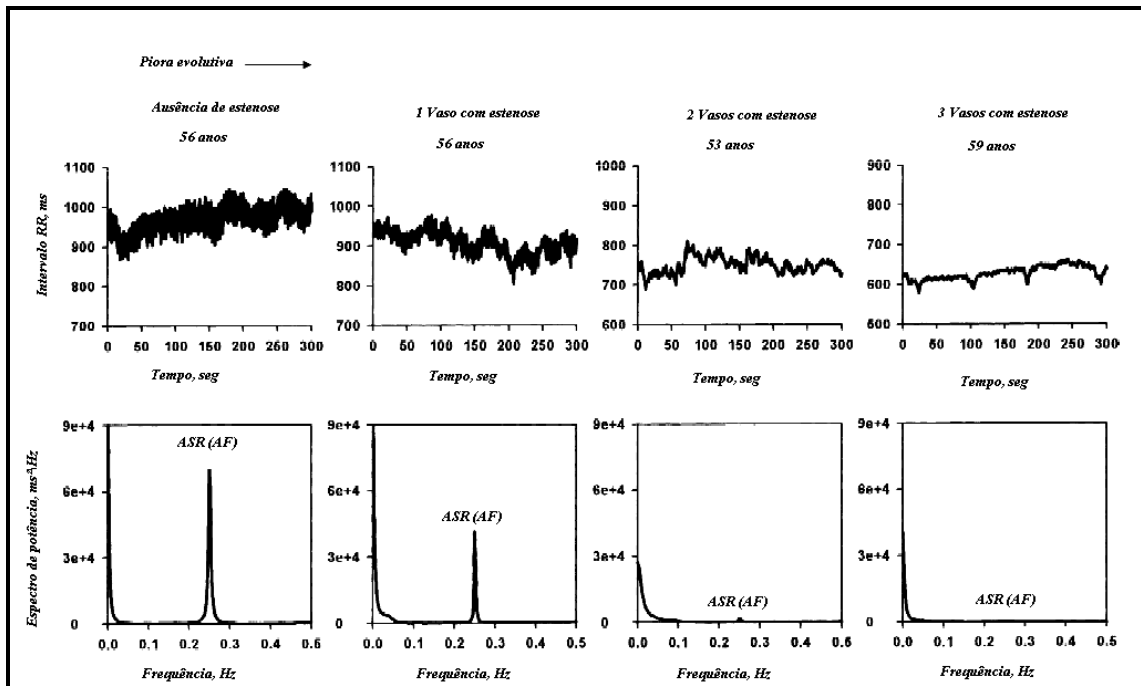


Figura II-3: Registros e gráficos mostrando os intervalos R-R (painel superior) e o espectro de potência (painel inferior) em homens com diversos graus de DAC. Dados obtidos a partir de um registro de 5 min de ECG na posição supina com respiração controlada de 15 ipm. ASR representada como uma componente de alta frequência que diminui com o número de vasos (V) com estenose significativa. Adaptado de YASUMA & HAYANO, 2003.

Outra doença que acarreta alterações na ASR é a neuropatia autonômica diabética (WHEELER e WATKINS 1973, VINIK *et al.*, 2003). WHEELER e WATKINS (1973) observaram a redução ou ausência da ASR em pacientes diabéticos com neuropatia autonômica tanto em respiração basal quando em respiração profunda (Figura II-4).

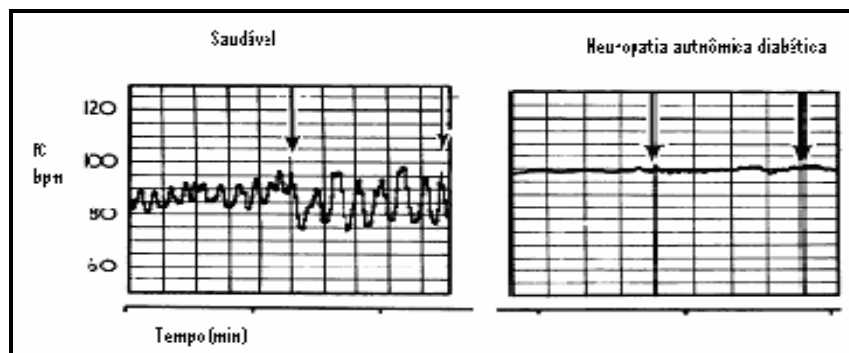


Figura II-4: Registros de um indivíduo normal (esquerda) e de um paciente com neuropatia autonômica diabética (direita). Setas indicam os pontos em que uma respiração profunda é realizada. A escala de tempo é mostrada em divisões de 1 min. Adaptado de WHEELER & WATKINS, 1973.

Em 2000, PAGANI, confirmando estudos anteriores, concluiu que a análise do espectro da VFC é um método conveniente e com alta sensibilidade para avaliar o grau de disfunção autonômica diabética, justificando, portanto, o uso clínico da ASR como marcador prognóstico.

Com relação ao estado mental, parece que o estresse reduz a A_{ASR} . Por outro lado, condições de relaxamento aumentam a A_{ASR} (SAKAKIBARA *et al.*, 1994, HAYANO & YASUMA, 2003, YASUMA & HAYANO, 2004). SAKAKIBARA *et al.* (1994) avaliaram a VFC e notaram o aumento desta no grupo de relaxamento versus controle, apesar de ausências de alterações nos parâmetros ventilatórios. Entretanto, JÖNSSON (2007) verificou um aumento da ASR em estados de ansiedade e atribuiu esta elevação a estados de atenção e vigilância aumentados.

Devido ao seu possível papel na troca dos gases (O_2 e CO_2), alterações como hipercapnia e hipóxia são esperadas influenciarem a ASR. SASANO *et al.* (2002) avaliaram humanos conscientes controlando V_T e FR para o ajuste da pressão parcial de dióxido de carbono no fim da expiração ($PETCO_2$) em três níveis (30, 40 e 50 mmHg). Como resultados, não notaram diferenças na magnitude da ASR entre 40 e 50 mmHg, mas a ASR apresentou uma menor magnitude com 30 mmHg de $PETCO_2$. Portanto, uma demanda aumentada para a eliminação do CO_2 parece otimizar a ASR para facilitar as trocas gasosas.

O aumento na A_{ASR} é resultado da estimulação direta dos quimiorreceptores centrais pela pressão arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) aumentada. Os quimiorreceptores centrais e o centro respiratório são responsáveis pela manutenção da $PaCO_2$ entre 37 e 43 mmHg em humanos saudáveis. Dessa forma, quando humanos são expostos a hipercapnia aguda e progressiva, expelir CO_2 dos pulmões torna-se necessário para a sobrevivência. Conseqüentemente, a troca gasosa pulmonar necessita ser acelerada, resultando em uma elevação da ASR, em que o espaço morto fisiológico funcional é reduzido pela combinação da ventilação e perfusão cada ciclo (YASUMA & HAYANO, 2004).

O oposto ocorre durante a hipóxia. Os corpos carotídeos localizados na bifurcação das carótidas internas e externas servem primariamente como quimiorreceptores periféricos. Eles percebem a PO_2 e enviam a informação para o centro respiratório no tronco encefálico que regula a FC e a profundidade da respiração (YASUMA & HAYANO, 2004).

Assim, quando humanos são expostos a uma hipóxia aguda e progressiva, manter a oxigenação dos órgãos vitais torna-se necessário. Para aumentar a captura de oxigênio e seu transporte, tanto a ventilação quanto o débito cardíaco devem aumentar. Como o tempo expiratório diminui com o aumento da FR, é menos provável que o gás alveolar esteja saturado. É sugerido que nesta situação a sincronização dentro de cada ciclo respiratório perca sua vantagem, ocasionando, portanto, uma redução da ASR (YASUMA & HAYANO, 2004).

Por fim, a posição de um indivíduo também ocasiona mudanças na ASR (KOBAYASHI, 1996, HAYANO e YASUMA, 2003). KOBAYASHI (1996) avaliou os efeitos da posição na ASR em indivíduos saudáveis conscientes. Para tal, utilizou quatro frequências (0,083, 0,100, 0,200, 0,250 Hz) e o V_T foi simultaneamente controlado em 1500 ml (0,083, 0,100 Hz) ou 1000 ml (0,200, 0,250 Hz). Ao término, verificou uma redução significativa da amplitude da ASR em 0,250 Hz quando se muda da posição supina para a ortostática. Contrariamente, na banda de baixas frequências (0,083, 0,100 Hz) verificou um aumento significativo na ASR na posição vertical. Sugeriu, então, que a ASR em baixas frequências respiratórias está sob o controle tanto do parassimpático que do simpático e não exclusivamente do parassimpático como as componentes de alta frequência, já que a atividade simpática é predominante na posição vertical.

Logo, verifica-se que a ASR é influenciada por diversas variáveis, algumas inerentes ao indivíduo e não controláveis e outras modificáveis e controláveis. Mas ressalta-se que todas necessitam ser consideradas ao avaliar a ASR.

II. 5 ASR e trocas gasosas

A troca gasosa entre os alvéolos e o sangue depende da ventilação e da perfusão pulmonares. A ventilação alveolar leva oxigênio para os pulmões e remove dióxido de carbono. De modo similar, a perfusão (sangue venoso misto) leva dióxido de carbono e capta oxigênio alveolar (LEVITZKY, 2004). Logo, um fator importante na eficiência da troca gasosa é a relação entre a ventilação alveolar e a perfusão sanguínea nos capilares alveolares.

Sabe-se que 10% do total de volume sanguíneo são distribuídos para a circulação pulmonar e que apenas 10% destes são distribuídos para o leito capilar pulmonar. Sugere-se, então, que a maior parte do sangue do capilar pulmonar em contato com o ar alveolar é repostada a cada batimento. Assim, especula-se que a regulação do tempo dos batimentos cardíacos em sincronia com a respiração resulte na melhora da eficiência das trocas gasosas, levando a relação ventilação-perfusão (V/Q) para próximo da unidade, reduzindo, portanto, o *shunt* intrapulmonar e o espaço morto alveolar (HAYANO *et al.*, 1996).

HAYANO *et al.* (1996) testaram a hipótese que a ASR beneficia a troca gasosa pulmonar. Para tal, utilizaram sete cachorros anestesiados, com atividades autonômicas endógenas eliminadas, em um modelo de ASR. Nestes, as flutuações da FC relacionadas à respiração foram geradas pela eletro-estimulação frênica mimetizando a respiração espontânea e os efeitos da PI negativa no retorno venoso. A estimulação vagal foi realizada em três condições: estimulação fásica durante a expiração (ASR artificial), inspiração (ASR inversa) e estimulação constante (controle) usando o mesmo número de batimentos cardíacos por minuto (bpm) nas ASR artificial e inversa (Figura II- 5).

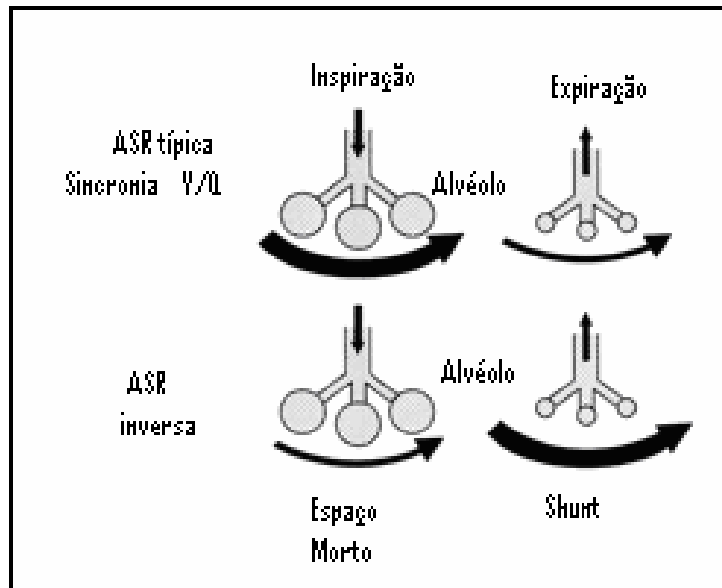


Figura II-5: Esquema demonstrando os efeitos conceituais da ASR e sua inversão na relação entre o volume de gás alveolar e o fluxo de sangue capilar durante a inspiração e expiração. Setas horizontais e verticais indicam o volume de sangue e a direção do gás, respectivamente. Adaptado de HAYANO *et al.* 1996.

Na estimulação vagal sincronizada com a expiração (ASR) observou-se uma redução de 10 % na relação entre o espaço morto fisiológico e o volume corrente (V_D/V_T) e de 51 % no *shunt*, além de um aumento de 4% no consumo de oxigênio em relação ao grupo controle (recebendo estimulação vagal constante). Na ASR inversa (estimulação vagal sincronizada com a inspiração) evidenciou-se um aumento na relação V_D/V_T e no “shunt” em 14 % e 64 % respectivamente, além de redução em 14% do consumo de O_2 em relação ao grupo controle. HAYANO *et al.* (1996) concluíram que a ASR beneficia as trocas gasosas na ausência de alterações o V_T , volume minuto, FC, débito cardíaco e pressão arterial sanguínea.

Em 2003, GIARDINO *et al* comprovaram, em humanos, a hipótese proposta HAYANO *et al.* (1996). Eles estudaram 10 indivíduos saudáveis respirando espontaneamente com uma peça bucal. Por meio da visualização de um monitor, o padrão respiratório era mantido em 40 % inspiração e 60 % expiração em duas séries de FR: 6, 8, 10, 12 e, 5, 7, 9 e 11 ipm. A eficiência da troca gasosa foi mensurada utilizando os equivalentes ventilatórios de CO_2 (VE/VCO_2) e de O_2 (VE/VO_2). Ao final, concluíram que a ASR foi independentemente associada com a eficiência de troca gasosa e, a fase entre FC e a respiração foi significativamente associada com o

equivalente para CO_2 . Notavelmente, a ASR e fase não foram significativamente associadas com VCO_2 , VO_2 ou PETCO_2 , mas com a captura de O_2 e a eliminação de CO_2 , isto é, com a eficiência de troca gasosa.

O trabalho original de HAYANO *et al.* (1996) desencadeou uma progressiva aceitação que a ASR pode ser considerada uma função intrínseca do sistema cardiopulmonar, por meio da combinação de ventilação e perfusão, evitando assim batimentos desnecessários e desperdício de fluxo sanguíneo. Esta teoria tem importantes aplicações clínicas e pode ser responsável parcialmente pela associação entre baixa ASR e uma variedade de fatores de risco cardiovasculares e processos de doença (BUCHHEIT *et al.*, 2010).

Contudo, as demonstrações pioneiras em cachorros (HAYANO *et al.*, 1996) e ratificadas em humanos (GIARDINO *et al.*, 2003) têm sido contestadas recentemente (TZENG *et al.*, 2009, SIN *et al.*, 2010). TZENG *et al.* (2009) avaliaram doze indivíduos durante a respiração controlada nas frequências de 12, 9 e 6 ipm e verificaram, conforme descrito na literatura, a maior A_{ASR} com a FR de 6 ipm, mas sem incrementos no número de batimentos cardíacos. SIN *et al.* (2010) compararam a resposta dos equivalentes ventilatórios para controle rápido e lento da respiração em indivíduos do grupo controle e em pacientes com marcapassos cardíacos em frequência fixa. Enquanto o decréscimo da FR foi associado como demonstrado por GIARDINO *et al.* (2003) com o aumento da ASR e melhora da troca gasosa em indivíduos saudáveis, incrementos similares da função pulmonar foram também observados em pacientes, independente de alterações na ASR.

Como discutido por autores (TZENG *et al.*, 2009, SIN *et al.*, 2010), outros mecanismos poderiam ser responsáveis e possivelmente efetivamente eficientes para melhora da troca gasosa com frequências respiratórias mais baixas em pacientes cardíacos com uma ASR reduzida, tal como a melhora da eficiência cardíaca (via facilitação do retorno venoso resultante de alterações na PI) e ou mudanças na relação ventilação alveolar e ventilação do espaço morto.

II. 6 ASR e ventilação mecânica

A VM é o método de suporte ventilatório utilizado durante uma intervenção cirúrgica para garantir a manutenção da função respiratória após a administração de agentes anestésicos e bloqueadores neuromusculares (ANÔNIMO, 2000), assim como, durante uma enfermidade aguda para melhorar as trocas gasosas, reduzir o trabalho respiratório e permitir o repouso dos músculos respiratórios (PINSKY, 1990).

Atualmente, a VM envolve a aplicação de pressão positiva nas vias aéreas. Sabe-se que a VPP pode ocasionar alterações no retorno venoso, débito cardíaco, pré e pós - cargas de ventrículo esquerdo (INNES *et al.*, 1993). Da mesma forma, talvez o efeito fisiológico da VPP na FC instantânea difira da respiração espontânea (YLI-HANKALA *et al.*, 1991).

A expansão do pulmão com pressão positiva pode mimetizar um aumento na pressão arterial e, como resposta barorreflexa, uma diminuição na FC durante a inspiração (YLI-HANKALA *et al.*, 1991). Ademais, durante a VPP, o aumento da PI diminui o gradiente pressórico para o retorno venoso sistêmico (DENAULT *et al.*, 2001) e, conseqüentemente há redução do volume de sangue para o lado direito do coração; portanto, mecanismos locais de aumento da FC por estiramento atrial podem ser reduzidos durante a VPP. Contrariamente, parece que o aumento na PI durante a fase inspiratória da VPP ative as vias excitatórias simpato-simpáticas através de aferentes simpáticos acarretando o aumento da FC (MALLIANI & MONTANO, 2002). Na verdade, os efeitos da VPP tanto em animais quanto em humanos sobre a A_{ASR} , mas em especial sobre a F_{ASR} ainda são pouco entendidos.

YLI-HANKALA *et al.* (1991) ao avaliarem A_{ASR} e F_{ASR} em indivíduos adultos anestesiados sob ventilação por pressão positiva (FR de 6 ipm, tempo inspiratório 25 % do ciclo e pausa de 10 %) verificaram a inversão do padrão típico da F_{ASR} e atribuíram este resultado à VPP. Em 1993, YLI-HANKALA *et al.* avaliaram o efeito da atropina na ASR em adultos anestesiados com isoflurano sob ventilação mecânica, verificando que a ASR não desapareceu com a atropina; sugerindo que os mecanismos de geração da ASR durante a ventilação com pressão positiva não parecem estar sobre o controle parassimpático. Ao contrário de YLI-HANKALA *et al.* (1991), COOPER *et al.* (2004) analisaram a contribuição do ritmo respiratório para a ASR em doze indivíduos não anestesiados durante a VPP via máscara facial em normocapnia ($41\text{mmHg} \pm 1\text{mmHg}$) e hipocapnia ($24\text{ mmHg} \pm 1\text{ mmHg}$) e não detectaram padrão inverso de F_{ASR} (Figura II-

6). Observaram aumento da FC na inspiração em todos os indivíduos e redução da A_{ASR} de 138 ± 21 ms (normocapnia) para 40 ± 5 ms (hipocapnia), como já era esperado pelos efeitos da $PaCO_2$ na ASR.

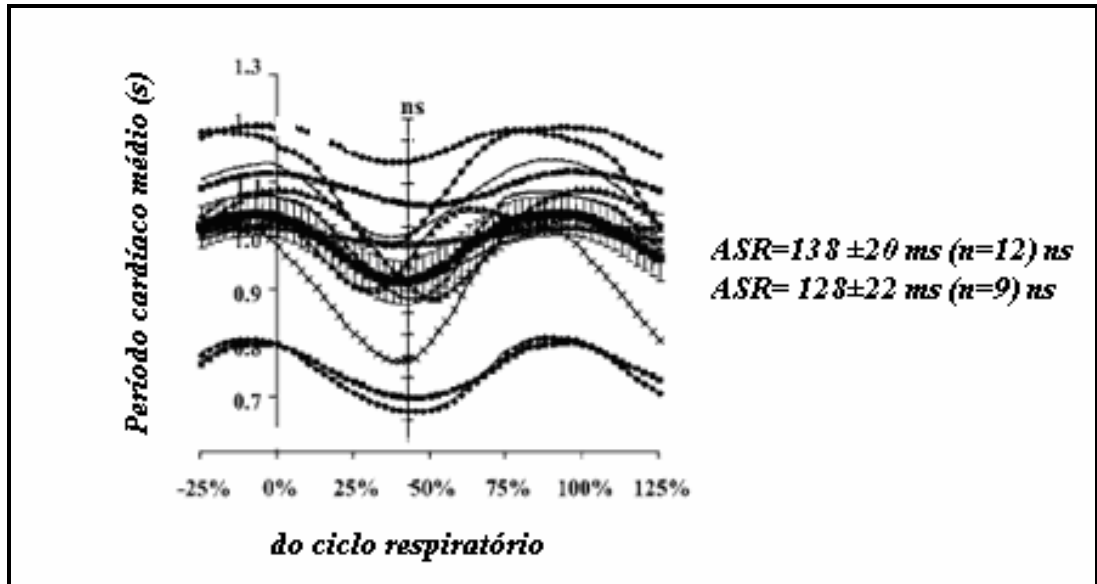


Figura II-6: A ASR durante a VPP em normocapnia. Observar padrão típico da ASR: encurtamento do período cardíaco na inspiração. Adaptado de COOPER *et al.*, 2004.

TZENG *et al.* (2005) avaliaram a F_{ASR} em seis ratos vagotomizados e anestesiados com isoflurano sob ventilação intermitente com pressão positiva (IPPV). A IPPV foi aplicada durante 10 min com pressão inspiratória de 15 cmH₂O e FR e 25 ipm; observaram, então, que em vigência de anestesia sem VPP, o padrão da F_{ASR} foi invertido, mas com a aplicação de VPP houve o retorno ao padrão típico da F_{ASR} (Figura II- 7).

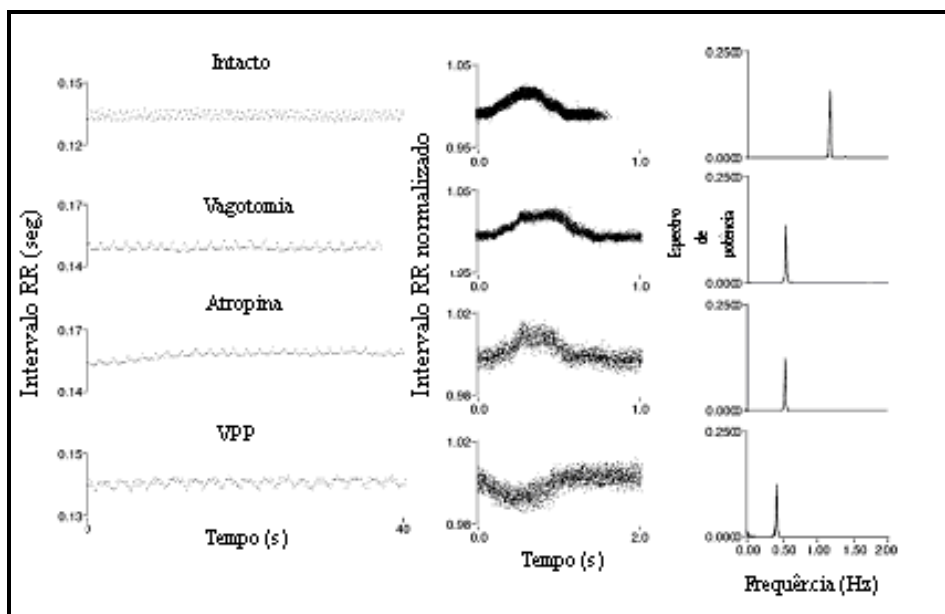


Figura II-7: Representação do intervalo RR, curva da ASR e espectro de potência da ASR durante a anestesia, vagotomia, vagotomia e atropina e, vagotomia, atropina e IPPV. Observar o retorno ao padrão típico da F_{ASR} (Encurtamento do IRR na inspiração) com a IPPV. Adaptado de TZENG *et al.*, 2005.

Assim, a inversão de F_{ASR} observada por YLI-HANKALA *et al.* (1991) talvez possa ser devida aos efeitos da anestesia. Ademais, os resultados de TZENG *et al.* (2005) com animais anestesiados confirmam os resultados de COOPER *et al.* (2004) em humanos, em que a VPP não alterou o padrão típico da F_{ASR} .

Os estudos descritos até agora apresentavam resultados que caracterizavam a F_{ASR} como positiva ou negativa, mas os resultados de VAN DE LOUW *et al.* (2008) foram diferentes. Eles investigaram a variabilidade da PAS e da FC em pacientes sob VM com LPA. Em contraste com o padrão associado com a respiração espontânea a PAS aumentou durante a inspiração e diminuiu durante a expiração em todos os pacientes. A diferença de fase entre a PAS e os sinais respiratórios foi constante indicando que o efeito mecânico da respiração foi o principal determinante da variabilidade da PAS. Já a variabilidade da FC exibiu fase não constante com o ciclo respiratório, não sendo classificada nem como fisiológica nem como invertida.

Se a hipótese proposta por HAYANO *et al.* (1996) é verdadeira, a inversão ou diminuição da ASR na VPP pode resultar em um aumento do espaço morto fisiológico e *shunt* intrapulmonar, ou seja, uma piora da eficiência da troca gasosa.

Logo, pode-se buscar ajustes ventilatórios que favoreçam a ASR. Sabe-se que o aumento do V_T e a diminuição da FR favorecem a ASR (HAYANO *et al.*, 1996, GIARDINO *et al.*, 2003). A ASR atinge o máximo em aproximadamente 6 ipm (GIARDINO *et al.*, 2003), o que justificaria o emprego de baixas frequências. Entretanto, RONCALLY *et al.* (2004), através de simulações numéricas baseadas numa variante de um modelo de função de transferência da ASR, proposto por SAUL *et al.*, (1989) avaliaram e compararam as dependências da amplitude e a posição relativa do pico da FC no ciclo respiratório em VM e em ventilação espontânea. Para a simulação em VM, foram utilizados dois modos ventilatórios: Ventilação Controlada a Volume (VCV) e Ventilação Controlada a Pressão (PCV). A FR foi ajustada entre 6 e 18 ipm mantendo-se o volume minuto constante nos dois modos. No modelo sob ventilação espontânea, a FR de base foi de 15 ipm e o V_T de 0,5 L. Notaram que em ventilação espontânea a FC instantânea é elevada, padrão compatível com o observado em indivíduos saudáveis, e que tanto em VCV quanto em PCV, a FC é máxima imediatamente após o início da inspiração e atinge o mínimo logo após o final da inspiração. Concluíram, então, que o aumento da FR, apesar de ter promovido uma redução da A_{ASR} , tendeu a deslocar o pico da FC instantânea em direção ao fim do período inspiratório para volumes pulmonares mais altos, o que pode ser considerado favorável às trocas gasosas. Estes resultados sugerem que os parâmetros da VM, tais como V_T e FR, talvez possam ser ajustados em função do deslocamento do pico da FC para o fim da fase inspiratória.

Em ventilação mecânica controlada, além de parâmetros ventilatórios tais como V_T , FR, a PEEP assim como o V_T também deve ser ajustada de forma adequada para evitar lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (VILI). Em pacientes críticos, a PEEP é recomendada para pacientes com LPA (BROWER *et al.*, 2004) por reduzir a proporção não aerada dos pulmões e melhorar a oxigenação. Ademais, mesmo em indivíduos com pulmões saudáveis anestesiados há estudos que demonstram que a estratégia protetora (uso de baixos V_T e aplicação de PEEP) deve ser utilizada (CHOI *et al.*, 2006, SHULTZ *et al.*, 2007, WOLTHUIS *et al.*, 2008).

Recentemente, VAN de LOUW *et al.* (2010) avaliaram os efeitos da aplicação de dois níveis PEEP (5 cmH₂O e 10 cmH₂O) sobre a variabilidade do intervalo RR em 23 críticos com LPA. Ao término, verificaram que em 10 cmH₂O: 12 pacientes apresentaram F_{ASR} constante e, valores de A_{ASR} menores que os apresentados por outros 11 pacientes e; quatro pacientes que exibiram F_{ASR} variável em PEEP de 5 cmH₂O

estabilizaram em PEEP de 10 cmH₂O. Concluíram, então, que durante a VM, a A_{ASR} e F_{ASR} constantes durante todo o período refletem uma função autonômica atenuada que pode piorar com o aumento da PEEP.

Logo, parece haver somente um estudo que avaliou o efeito da aplicação da PEEP, recomendada para prevenção de VILI, sobre a VFC e funcionamento do SNA.

II. 7 VFC e anestesia geral

A AG é uma condição farmacologicamente mediada que resulta em perda da consciência e analgesia, permitindo a realização de procedimentos dolorosos e incômodos tanto diagnósticos quanto terapêuticos, sendo largamente utilizada durante as intervenções cirúrgicas (AMERICAN SOCIETY OF ANESTESIOLOGISTS TASK FORCE IN INTRAOPERATIVE AWARENESS, 2006). Na AG, podem ser utilizados tanto agentes anestésicos venosos (como o propofol) quanto inalatórios (halogenados e não-halogenados).

Os anestésicos inalatórios parecem alterar a FC atuando nos sistemas nervoso simpático e/ou parassimpático. Alguns autores sugerem que há ativação do sistema nervoso simpático (TANAKA *et al.*, 1996), já outros afirmam que os anestésicos inalatórios afetam a FC primariamente devido à sua atividade vagolítica (PICKER *et al.* 2001, PAISANSATHAN *et al.* 2007). Segundo BOUAIRI *et al.* (2004), os anestésicos reduzem ou eliminam a atividade parassimpática vagal atuando em prováveis múltiplos sítios de ação nos neurônios vagais (IRNATEN *et al.*, 2002) e, portanto, podem afetar a ASR.

Diversos estudos têm demonstrado uma redução da VFC durante a AG tanto em animais quanto em humanos utilizando diversos agentes anestésicos, incluindo o sevoflurano e o propofol empregados neste estudo (PICKER *et al.*, 2001, BOUAIRI *et al.*, 2004, MÄENPÄÄ *et al.* 2007, PAISANSATHAN *et al.*, 2007).

PICKER *et al.* (2001) avaliaram em cachorros os efeitos de quatro anestésicos inalatórios, incluindo o sevoflurano (1-3 CAM) sobre a VFC. Eles reportaram o aumento da FC e concomitante redução da VFC dependentes da concentração do anestésico, mas marcadamente diferente entre os agentes. Observaram os maiores aumentos da FC com desflurano e sevoflurano, os menores com halotano e os

intermediários com isoflurano e enflurano. Concluíram que o efeito primário dos anestésicos foi vagolítico, já que o aumento na FC e a redução na VFC foram significativamente correlacionados (Figura II-9). Estes resultados sugerem que a atividade parassimpática pode ser reduzida durante a anestesia com sevoflurano, mas estas mudanças podem ser espécies dependentes e não relacionadas à profundidade anestésica.

A dependência do agente anestésico também foi apontada por BOUAIRI *et al.* (2004). Eles observaram, em ratos respirando espontaneamente, que enquanto a ketamina - xilazina reduziu a A_{ASR} , o pentobarbital sódico a eliminou e o uretano inverteu a F_{ASR} , com redução da FC durante a inspiração.

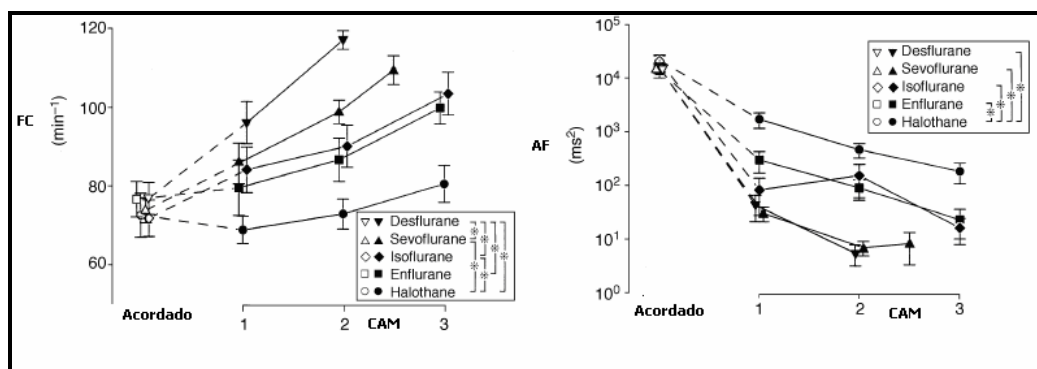


Figura II-8: Observar aumento da FC e concomitante redução da ASR com a transição do estado desperto para os diversos planos anestésicos. Adaptado de PICKER *et al.*, 2001.

Em humanos, KANAYA *et al.* (2003) também observaram um comportamento diferente entre os agentes anestésicos: verificaram alterações cardiovasculares insignificantes com o sevoflurano quando comparado com o propofol. A indução anestésica com propofol reduziu a PA, a entropia e a ASR em uma forma BIS dependente, indicando que o propofol reduziu o tônus cardíaco parassimpático vagal, conforme profundidade de hipnose. Contrariamente, o sevoflurano não provocou reduções BIS dependentes na FC, na PA, ASR e entropia, indicando que o sevoflurano tem pouco ou nenhum efeito no tônus cardíaco parassimpático. Entretanto, os resultados de PAISANSATHAN *et al.* (2007) e MÄENPÄÄ *et al.* (2007) contrariam os resultados de KANAYA *et al.* (2003) e a hipótese que o sevoflurano devido à sua baixa irritabilidade das vias aéreas não ocasione alterações na VFC (TANAKA *et al.* 1996).

PAISANSATHAN *et al.* (2007) analisaram o espectro de potência e entropia em dez pacientes anestesiados com sevoflurano submetidos à neurocirurgia. O espectro de alta potência (0,15 - 0,50 Hz) e a entropia da FC diminuíram com o sevoflurano durante os primeiros 60 min e estes efeitos foram significativamente correlacionados ($r = 0,71 \pm 0,12$, $p < 0,05$). Estes resultados confirmam que a atividade cardíaca vagal foi o determinante primário da VFC, que foi atenuada pelo sevoflurano.

No domínio do tempo, MÄENPÄÄ *et al.* (2007), diferentemente de KANAYA *et al.* (2003), não observaram diferenças entre os agentes anestésicos. Avaliaram a VFC em vinte e quatro indivíduos saudáveis em duas etapas: na primeira parte do estudo, oito pacientes receberam sevoflurano e oito, propofol nas respectivas concentrações: 1,0, 1,5 e 2,0 de concentração alveolar mínima/concentração efetiva 50% (CAM/EC₅₀); já na segunda parte do estudo, os oito indivíduos restantes receberam: sevoflurano, sevoflurano + 70 % N₂O, propofol, propofol +70 % N₂O nas doses apropriadas para a manutenção do BIS o mais próximo de 40. Ao término, verificaram que o sevoflurano e o propofol deprimiram a VFC de forma similar com reduções significativas nas partes 1 e 2 dos índices RMSSD, pNN50 e , de AF na primeira parte .

Além da influência do agente anestésico (PICKER *et al.*, 2001, BOUAIRI *et al.*, 2004, KANAYA *et al.*, 2003), o efeito da dose do agente anestésico (PAISANSATHAN *et al.*, 2007, MÄENPÄÄ *et al.*, 2007) e conseqüentemente do plano anestésico sobre a VFC, sugerem que a VFC possa ser uma ferramenta útil para determinar e acompanhar a profundidade anestésica. DONCHIN *et al.* (1985) avaliaram o índice de tônus vagal cardíaco (quantificado pela A_{ASR}) em dez mulheres anestesiadas com isoflurano associado ao óxido nitroso e submetidas à laparoscopia. A A_{ASR} foi quantificada em quatro períodos de 10 min: antes da indução da anestesia, durante a manutenção da anestesia, após a chegada na sala de recuperação e 20-30 min após a recuperação total da consciência. Em todas as pacientes, o tônus vagal foi baixo durante a manutenção da anestesia, mas aumentou e se aproximou dos valores pré-indução em ambos os períodos de recuperação.

BLUES *et al.* (1998) também descreveram que a A_{ASR} pode mensurar a profundidade anestésica. Eles investigaram as alterações na A_{ASR} em crianças de 3 a 10 anos e as compararam com os sinais clínicos de anestesia durante a indução com halotano e óxido nitroso em três etapas: *baseline*, perda do tônus faríngeo, pupilas fixas e centrais. Então, verificaram que o decréscimo da ASR foi significativo e relacionado com os sinais clínicos de anestesia em crianças.

POMFRETT *et al.* (1994) analisaram a ASR em setenta pacientes anestesiados como isoflurano e óxido nitroso durante quatro etapas: pré-indução, indução, durante a manutenção (em 0,65 e 1,2 CAM) e na recuperação. Então, observaram decréscimos significativos do nível da ASR durante a indução e incrementos também significativos da ASR durante a fase de recuperação em todos os pacientes. Indicando o potencial da ASR como preditor de recuperação anestésica.

Portanto, ainda não está completamente elucidado se os anestésicos sevoflurano e propofol apresentam diferentes efeitos sobre a VFC e, ainda se na interação anestesia e VFC, há uma dependência maior do agente ou do plano anestésico. Ressalte-se que todos os estudos citados ignoraram qualquer possível efeito de parâmetros ventilatórios e a própria VM.

III. Materiais e Métodos

O projeto foi aprovado na íntegra pelo Comitê de Ética e Pesquisa do INCA em 21 de janeiro de 2009 (ANEXO A).

III. 1 Amostra

No período de abril a julho de 2009, pacientes submetidas à cirurgia plástica de mama, no Instituto Nacional de Câncer (Unidade III), com emprego de anestesia geral, intubação orotraqueal e ventilação mecânica foram selecionadas para o estudo. A opção de seleção apenas de cirurgias com intervenção plástica deveu-se à maior duração das mesmas e ao maior tempo de sutura, com consequente possibilidade de redução do ruído provocado pelo uso do bisturi elétrico no sinal de ECG.

Foram excluídas pacientes portadoras de: doença arterial coronária (DAC) (HAYANO *et al.* 1990), neuropatia autonômica diabética (WHEELER e WATKINS, 1973, VINIK *et al.* 2003), doenças pulmonares, tais como, doença pulmonar obstrutiva crônica e asma brônquica; pacientes em uso de drogas β -bloqueadoras e anti-arrítmicas e, também, com classificação do estado físico de acordo com os critérios da Sociedade Americana de Anestesia (ASA) maior que II (ARONSON *et al.*, 2003).

No dia anterior à cirurgia, os prontuários das pacientes marcadas para cirurgia plástica foram analisados em busca de possíveis fatores de exclusão. Na ausência dos mesmos, as voluntárias assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (ANEXO B). Foram coletados dados antropométricos, entre outras características das voluntárias. A ficha utilizada para a coleta de dados está apresentada no ANEXO C.

Quatorze voluntárias foram alocadas em dois grupos segundo a técnica anestésica: inalatória (TI), com o emprego de sevoflurano e remifentanil, e técnica venosa total (TVT) com o emprego de propofol e remifentanil. Outras duas voluntárias foram submetidas a anestesia com isoflurano e remifentanil. A alocação por sorteio não foi possível em todos os casos em função dos critérios adotados pelo anestesista para a escolha do agente.

III. 2 Aquisição dos Sinais

Foram registrados continuamente os sinais de pressão de vias aéreas (P_{AVA}), vazão e eletrocardiograma (ECG). O sinal de vazão foi obtido por um pneumotacógrafo (PTC) de orifício variável (Hamilton Medical, Suíça) associado a um transdutor de pressão diferencial 176PC07HD2 (Honeywell, EUA). A P_{AVA} foi medida por meio de um transdutor 163PC01D48 (Honeywell, EUA). Os transdutores foram conectados às suas respectivas tomadas de pressão por tubos de silicone de baixa complacência e diâmetro interno reduzido de comprimento inferior a 15 cm. As linhas de base, correspondente a pressão manométrica de 0 cmH₂O, foram medidas antes de cada experimento. Os sinais analógicos de P_{AVA} e vazão foram amplificados e filtrados por filtros passa-baixas, Butterworth de 4^a ordem em 33 Hz, por um módulo de transdutores para mecânica respiratória (MOTRAMERE) construído no Laboratório de Engenharia Pulmonar-COPPE/UFRJ.

O sinal analógico do eletrocardiograma (ECG) foi registrado por um eletrocardiógrafo (ECAFIX-MCL 07) com eletrodos descartáveis Meditrace 200 (Kendall, Canadá), na derivação bipolar periférica que apresentou melhor qualidade do sinal e amplitude da onda R.

Os sinais analógicos dos instrumentos foram digitalizados à taxa de 1000 Hz por meio de uma placa conversora analógico-digital modelo PCI 6024E (National Instruments, EUA), e colhidos e armazenados em arquivo por meio do software de aquisição, processamento e controle (DAS) escrito em linguagem LabVIEW (National Instruments, EUA) versão 5.01 (PINO *et al.*, 2004), executado em um microcomputador portátil (processador similar ao Pentium®) com o sistema operacional Windows XP (Microsoft, EUA).

III. 3 Calibrações

O PTC (Hamilton Medical) foi calibrado pelo método das múltiplas injeções de um volume conhecido (GIANNELLA-NETO *et al.*, 1998, TANG *et al.*, 2003), com polinômio de 3º grau. Para tal, foi utilizada uma seringa (Series 5530-Hans Rudolf inc. TM 7200, USA) calibrada em 2 l. No software Mecânica, foram realizadas cinco

calibrações, e então, foi calculada a porcentagem de erro, empregando-se nos experimentos os coeficientes da calibração que proporcionaram o menor erro médio.

Já a calibração do transdutor de P_{AVA} foi realizada no software DAS e, para tal, utilizou-se uma coluna de água calibrada em 40 cmH₂O e uma seringa calibrada em 20 mL, para a geração das pressões. Nas duas calibrações, os sinais analógicos de P_{AVA} e vazão foram condicionados da mesma forma que durante os experimentos e também digitalizados à taxa de 1000 Hz por meio da placa conversora analógico-digital modelo PCI 6024E (National Instruments, EUA).

III. 4 Procedimentos

III. 4.1 Técnica anestésica

Todas as pacientes chegaram à sala cirúrgica acordadas e lúcidas para a abordagem e realização dos procedimentos pré-operatórios.

Inicialmente, o anestesista instituiu o acesso venoso periférico, em seguida, foram posicionados para a monitorização contínua: *probe* digital para oximetria de pulso (SpO₂), acelerômetro (tipo “train of four”) para avaliação da transmissão neuromuscular, manguito para a mensuração da pressão arterial não-invasiva (PA), três eletrodos para a captação do sinal de ECG e, o sensor para aquisição do índice bispectral (Bispectral Index, BIS). Adicionalmente, foram posicionados de acordo com a área de incisão cirúrgica na região dorsal, cinco eletrodos descartáveis para a aquisição do sinal do ECG, utilizado nos experimentos.

Completada a monitorização, procedeu-se à indução anestésica com remifentanil (0,1-0,25 µg/kg/min), xilocaína 1 mg/kg e propofol (2-2,5 mg/kg) seguidos de rocurônio (0,2-0,6 mg/kg) e intubação com tubo orotraqueal (TOT) de diâmetro entre 7,0 e 8,0 mm.

Em seguida, conectou-se distalmente ao TOT um trocador de calor e umidade (HME), seguido de uma peça com tomada lateral de pressão para medida da P_{AVA} e um PTC de orifício variável (Hamilton Medical, Suíça), ambos para aquisição dos sinais do experimento. Acrescentou-se por fim, o PTC com linha para amostragem contínua de gases respiratórios do monitor de anestesia Aestiva 5 (Datex-Ohmeda, EUA). A

montagem sequencial descrita (Figura III-1) foi conectada ao circuito respiratório e este ao ventilador microprocessado do equipamento de anestesia.

A manutenção da anestesia foi realizada com técnica inalatória ou venosa nas doses apropriadas para a manutenção do plano anestésico. Para a técnica inalatória foram empregados oxigênio e ar comprimido 40-50 % acrescidos de sevoflurano no grupo TI e de isoflurano por meio dos equipamentos Aestiva/5 (Datex-Ohmeda, EUA) ou Dräger Fabius GS® utilizados rotineiramente na administração de anestésias no centro cirúrgico do INCA III . Para técnica venosa total (TVT) foi utilizado propofol (Diprivan® PFS 1 %, Astrazeneca do Brasil LTDA) por sistema Diprifusor TCI. Ressalta-se que o remifentanil sempre foi associado aos demais agentes em infusão contínua (ANNE™ Anesthesia infuser, Abbott Brasil, Brasil).

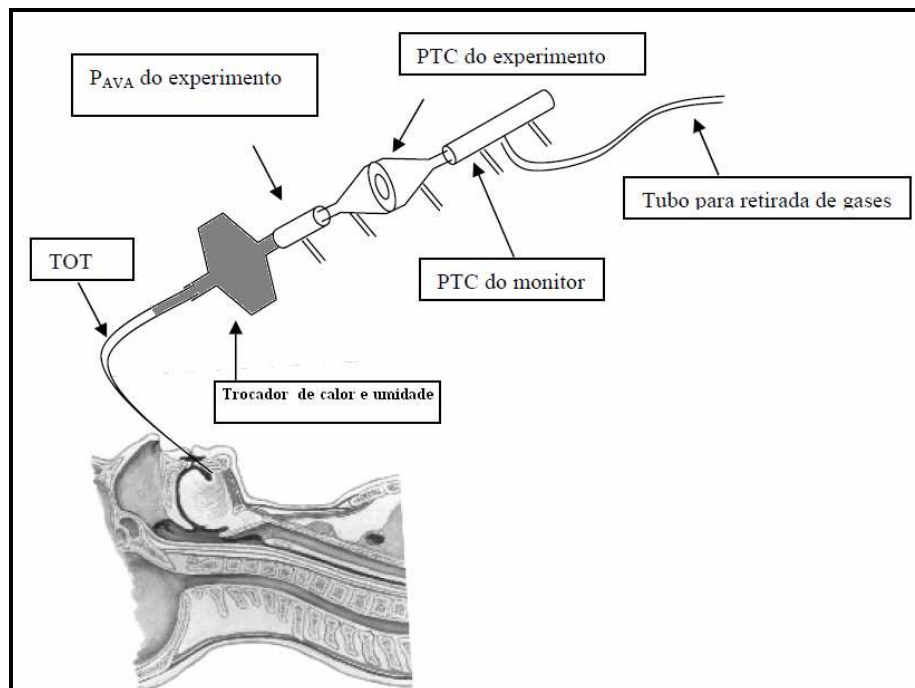


Figura III-1: Montagem para coleta dos sinais de vazão e P_{AVA} - Equipamento Aestiva 5. Adaptado de PACHECO *et al.*,2007.

III. 4.2 Protocolo de ventilação

Após a intubação orotraqueal, as pacientes foram adaptadas no modo de ventilação controlada a volume (VCV) com os seguintes parâmetros: V_T em 7 ml.kg^{-1} de peso atual, FR 10 ipm (0,25 Hz), onda de fluxo quadrada, 0 cmH_2O ou 5 cmH_2O (definido por sorteio), relação I:E em 1:2 e fração inspiratória de O_2 (FIO_2) suficiente para manter a $\text{SpO}_2 \geq 96\%$. A P_{AVA} foi limitada ao máximo de 30 cmH_2O . Subsequentemente, mantendo-se, os mesmos parâmetros ventilatórios (FR e V_T) e as mesmas doses dos agentes anestésicos, ajustou-se a PEEP para 0 cmH_2O (ZEEP), 5 cmH_2O ou 10 cmH_2O por 4 minutos. Em seguida, retornou-se aos parâmetros iniciais (*baseline*) e aguardou-se a redução das concentrações dos agentes anestésicos para uma nova coleta, para o ajuste de PEEP de 5 cmH_2O ou 0 cmH_2O no PB.

O nível de PEEP de coleta no PB era o mesmo da instituição da VM. A ordem de aplicação de PEEP dependeu do estado hemodinâmico da paciente no momento. A aplicação de níveis de PEEP 5 cmH_2O ou 10 cmH_2O ocorreram apenas em níveis de PA considerados e seguros e adequados para a paciente. O ajuste do V_T visou à manutenção da PETCO_2 na faixa de 31-40 mmHg.

Foram utilizados para a análise somente os 2 min finais dos 4 min registrados para descartar possíveis efeitos de transição.

Os ajustes ventilatórios foram guiados pela monitorização respiratória provida pelo monitor S/5(DATEX-OHMEDA). Durante todas as etapas do protocolo experimental foram registrados: FC, SpO_2 , PA e PETCO_2 .

III. 5 Análise e Processamento dos sinais

A análise e o processamento dos sinais foram realizados sobre os sinais gravados, com rotinas desenvolvidas nos programas Matlab[®] versão 7.5, em especial a rotina Mecânica (PINO *et al.*, 2002). Para a análise da A_{ASR} e F_{ASR} foi necessário estimar a série dos intervalos R-R (SRR) a partir do sinal de ECG e o início, término e duração do ciclo respiratório, a partir do sinal de vazão.

Primeiramente, os ciclos respiratórios foram detectados, no sinal de vazão por meio de um algoritmo que utiliza dois critérios em sequência para a detecção dos semiciclos respiratórios. O primeiro critério baseia-se nos índices dos cruzamentos com zero (*zero-crossing*) contendo valores discretos, dependendo da vazão: +1 se a vazão for positiva, -1 se a vazão for negativa e 0 se a vazão for nula, em seguida, o segundo critério verifica se os trechos marcados apresentaram um limiar de volume corrente mínimo pré- estabelecido pelo pesquisador (PINO *et al.*, 2002). A Figura III-2 apresenta o sinal de vazão após a execução do algoritmo.

Destaca-se que após a detecção pelo algoritmo foi realizada a inspeção visual dos ciclos detectados, sendo descartados os trechos errôneos. O volume foi estimado por meio da integração numérica da vazão.

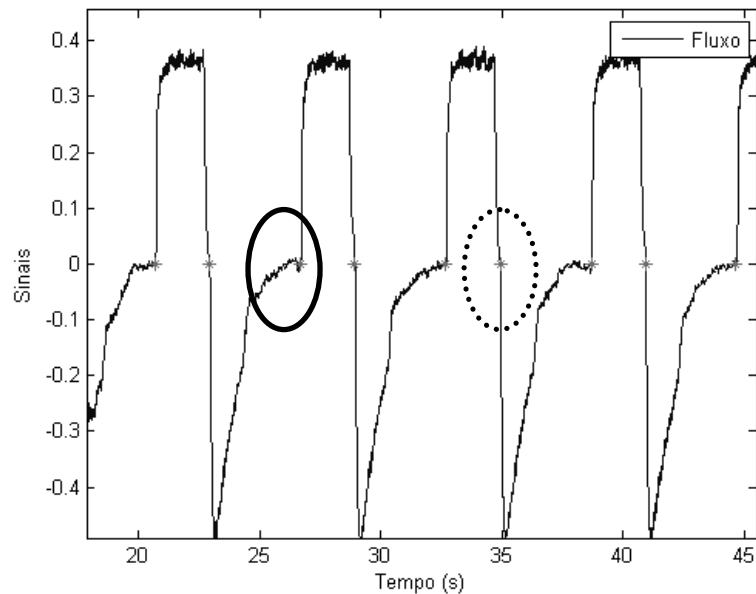


Figura III-2: Exemplo da detecção de ciclos respiratórios a partir da vazão baseado no algoritmo. A elipse contínua marca o fim de uma inspiração e a outra, o fim de uma expiração.

Em seguida, foi realizado o processamento do sinal de ECG (detecção dos picos de onda R, remoção de artefatos e edição manual) por meio do algoritmo proposto por PAN e TOMPKINS (1985) e implementado por BEDA *et al.* (2007) no programa MECÂNICA (Pino *et al.*, 2002) escrito em linguagem MatLab 7.5 (*The MathWorks*, EUA). Inicialmente, o sinal de ECG digitalizado foi filtrado com um filtro digital passa-banda de 5 a 200 Hz, tipo Butterworth de 4ª ordem, com fase zero, para eliminar as flutuações de linha de base e o ruído de alta frequência. Em seguida, foram detectados os instantes dos picos das ondas R, com algoritmo baseado no cruzamento com zero da derivada do sinal filtrado. Os picos das ondas R de amplitude menor que um limiar de 0,5 V (valor *default*) foram removidos. Em síntese, o algoritmo primeiro selecionou todos os picos do sinal acima de um dado limiar e então removeu aqueles cuja distância a um pico de maior amplitude foi inferior que o período refratário estabelecido (250 msec, valor *default*).

Artefatos e extra-sístoles foram removidos usando um algoritmo automático seguidos pela edição e revisão manual. E após, a SRR foi calculada pela subtração dos tempos de batimentos cardíacos consecutivos conforme a Equação 1.

$$SRR = IR_i - IR_{(i-1)}, IR \quad (1)$$

onde cada elemento da série dos intervalos R-R (SRR) pode ser representado como um vetor com dois componentes, o comprimento do período cardíaco e o instante do fim do período cardíaco. Assim, a SRR é a série de intervalos R-R, IR é o tempo de ocorrência do batimento cardíaco, e i representa o índice de SRR, ($i=2\dots n$, n =total de batimentos cardíacos).

Determinou-se que o primeiro intervalo R-R ocorre no instante do segundo batimento cardíaco, e, portanto, o último intervalo R-R ocorre no instante do último batimento. E ao término, obteve-se a série RR tal como exemplificado na Figura III-3.

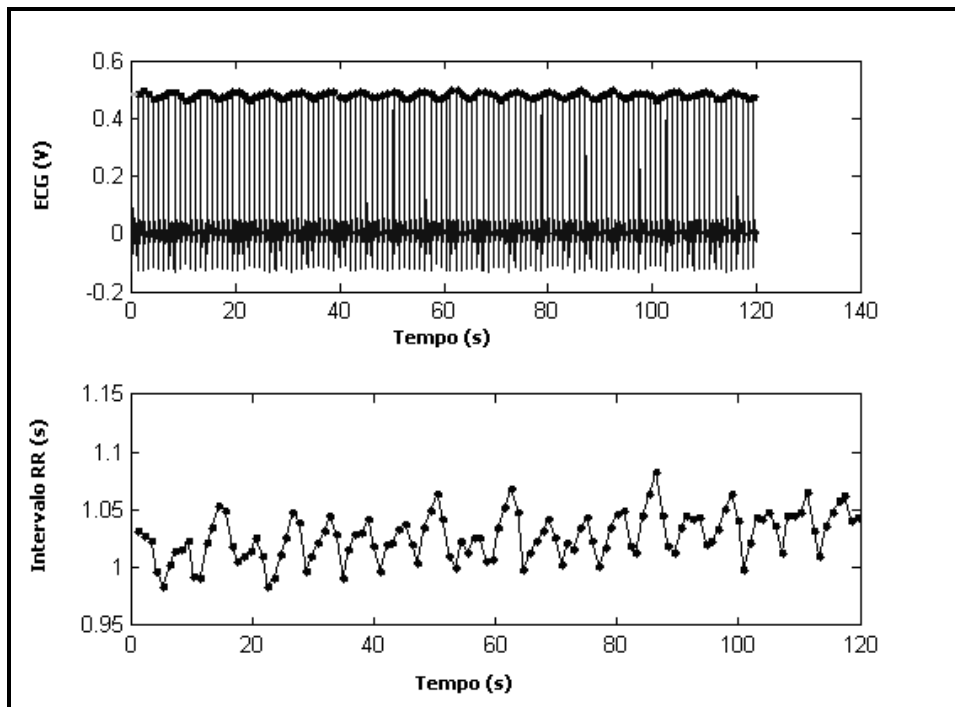


Figura III-3: Processamento do sinal de ECG. Após a execução do algoritmo, obteve-se, a detecção das ondas R no sinal de ECG (mostrada no painel superior) e a série dos intervalos RR (visualizada no painel inferior).

Ao final, tendo-se a série dos intervalos R-R (SRR) e a duração do ciclo respiratório foram estimadas a A_{ASR} e a F_{ASR} . A amplitude foi estimada por meio da subtração entre o intervalo R-R (IRR) máximo (IRR_{max}) e mínimo (IRR_{min}) que começavam e terminavam no mesmo ciclo respiratório conforme a Equação 2.

$$A_{ASR} = IRR_{maxj} - IRR_{minj} \quad (2)$$

onde A_{ASR} é a amplitude da arritmia sinusal respiratória no j -ésimo ciclo respiratório e, IRR_{max} e IRR_{min} são os intervalos R-R máximos, e mínimos dentro do j -ésimo ciclo respiratório.

Para a avaliação da fase, empregou-se uma versão simplificada do método proposto por GILAD *et al.* (2005). A cada ciclo respiratório foram selecionados, além dos batimentos incidentes dentro do ciclo, um batimento anterior e um batimento posterior. Ao instante de ocorrência do i -ésimo batimento (R_i) atribuiu-se o intervalo RR respectivo (RR_i) obtido pela diferença entre o instante do batimento e o do batimento imediatamente anterior:

$$RR_i = R_i - R_{(i-1)} \quad (3)$$

A partir das séries R e RR foram criados, por interpolação tipo *spline* cúbica, 50 valores de intervalo RR entre o início e o fim do ciclo respiratório. Os instantes de ocorrência desses batimentos interpolados foram expressos em radianos, com valores entre 0 e 2π . A Figura III- 4 ilustra o procedimento.

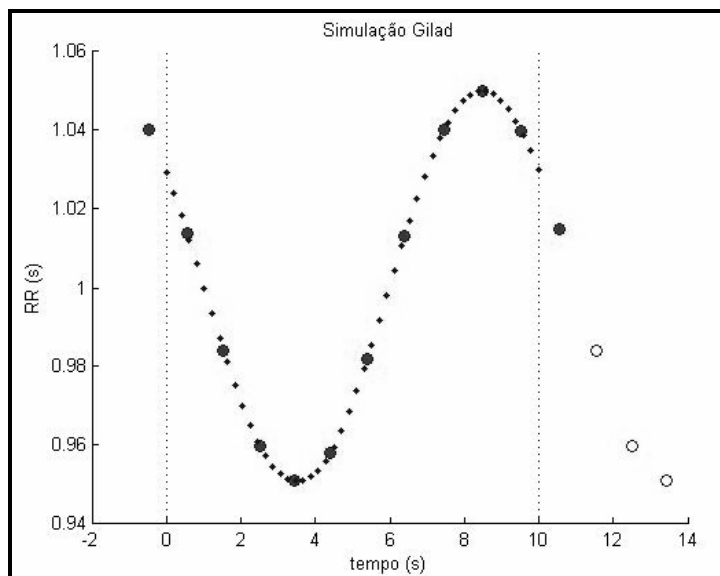


Figura III-4: Procedimento de interpolação da série de intervalos RR. Círculos pretos vazios: intervalos RR; círculos pretos preenchidos em cinza: batimentos selecionados para interpolação; linhas pretas pontilhadas: início e fim do ciclo respiratório; pontos pretos: 50 intervalos RR interpolados por *spline* cúbica entre o início e o fim do ciclo respiratório.

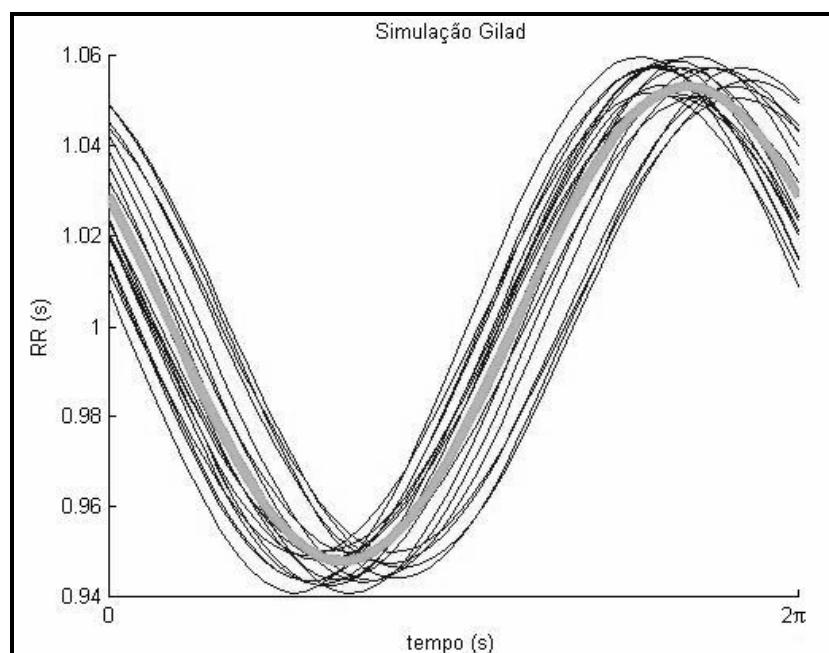


Figura III-5: Ilustração da obtenção do padrão de ASR por média coerente entre as séries interpoladas de RR. Notar a escala horizontal normalizada entre 0 e 2π .

E a partir da posição p do pico de taquicardia no padrão médio de ASR, ou seja, a posição do IRR_{\min} , a F_{ASR} , foi classificada, conforme as condições (4, 5 e 6) estabelecidas por CARVALHO (2008):

F_{ASR} positiva se:

$$(2/3)*Ti \leq p \leq Ti + Te/3 \quad (4)$$

F_{ASR} negativa se:

$$p \leq Ti/3 \text{ ou } p \geq PR - Te/3 \quad (5)$$

F_{ASR} indefinida: Caso não preencha nenhuma classificação anterior. (6)

onde Ti e Te (duração da inspiração e expiração, respectivamente e, PR é o período respiratório). Neste estudo, o período respiratório PR foi definido em radianos (rad);

logo, com relação da inspiração e expiração (I: E=1:2), tem-se: $PR = 2\pi$, $T_i = 2/3\pi$ e $T_e = 4/3\pi$. A Figura III-6 exemplifica a classificação da F_{ASR} segundo as condições descritas.

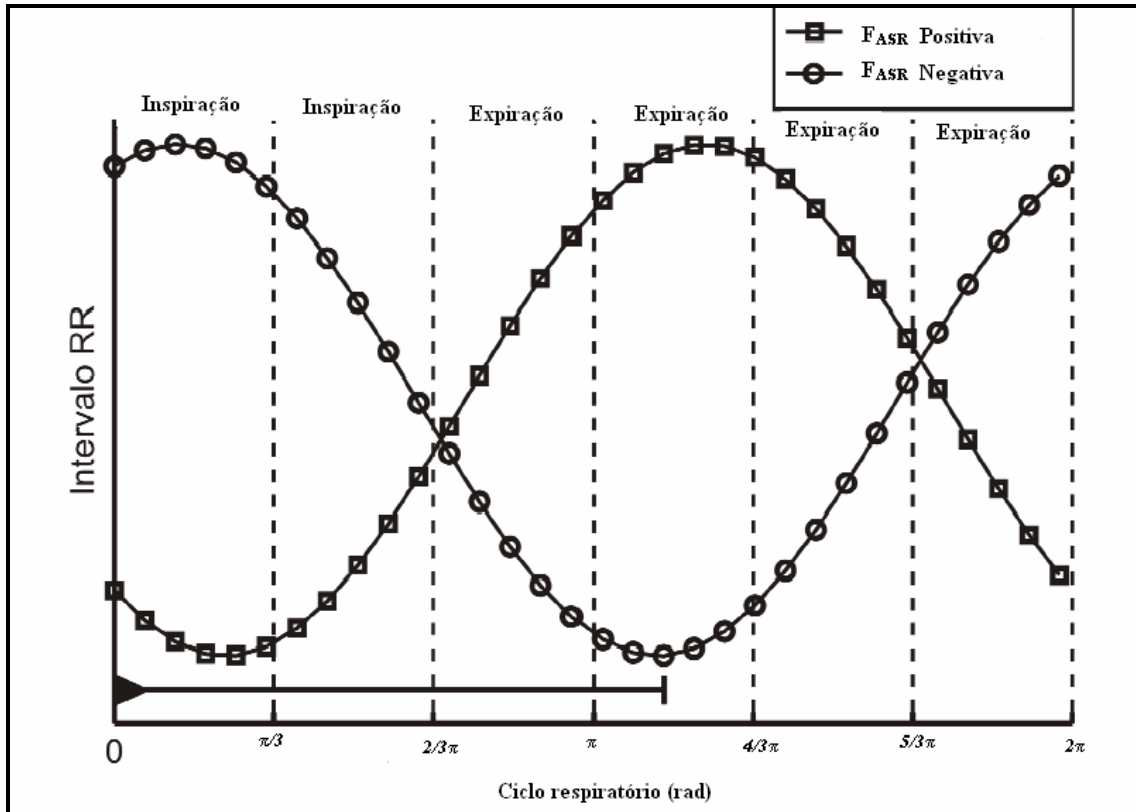


Figura III-6: Classificação da F_{ASR} de acordo com a localização do pico de taquicardia durante o ciclo respiratório. $2/3\pi$ e 2π referem-se ao fim da inspiração e ao período respiratório, respectivamente. Adaptado de CARVALHO (2008).

Diferentemente do método de GILAD *et al.* (2005), para o cálculo do padrão médio final da ASR não houve exclusão de ciclos respiratórios *outliers*, considerando que todas as pacientes estavam sob ventilação mecânica com frequência respiratória controlada, logo, com duração fixa do ciclo.

III. 6 Análise estatística

Devido ao tamanho da amostra, foram utilizados testes não - paramétricos e os resultados foram apresentados como mediana (Mínimo e Máximo). Assim, foi empregado o teste de Wilcoxon pareado para a comparação de duas amostras dependentes: A_{ASR} no PA versus A_{ASR} no PB, FC no PA versus FC no PB, SDNN no PA versus no PB e RMSSD no PA versus no PB. Para a comparação de três variáveis pareadas foi utilizado o Teste de Friedman: A_{ASR} entre os níveis de PEEP (ZEEP, PEEP 5 cmH₂O, PEEP 10 cmH₂O); FC entre os níveis de PEEP (ZEEP, PEEP 5 cmH₂O e PEEP 10 cmH₂O); Pressão arterial média (PAM) entre os níveis de PEEP (ZEEP, PEEP 5 cmH₂O e PEEP 10 cmH₂O), SDNN (ZEEP, PEEP 5 cmH₂O e PEEP 10 cmH₂O) e RMSSD entre os três níveis de PEEP.

Para a comparação entre variáveis independentes foi utilizado o Teste de Mann-Whitney entre as variáveis do grupo TI e TVT: características da amostra (idade, IMC e duração da cirurgia); A_{ASR} no PA; A_{ASR} no PB; FC no PA e FC no PB.

As hipóteses H_0 foram testadas considerando-se o nível de significância (α) de 0,05.

Todas as análises foram realizadas no MatLab 7.5 (*The MathWorks*, EUA).

IV. Resultados

IV. 1 Característica da amostra

As características da amostra com relação à idade, IMC e duração da cirurgia estão apresentadas na Tabela IV-1. Não houve diferença significativa entre os grupos com relação à idade ($p= 0,4136$) ou duração de cirurgia ($p= 0,8263$). O grupo TVT caracterizou-se por idade de 50 (39– 61) anos e o grupo TI de 43 (24 – 63) anos. O tempo de intervenção cirúrgica foi similar entre os grupos: 180 (135 – 280) min para a TVT e, 180 (100 – 300) min para a TI, sendo as maiores durações de 280 min e 300 min, respectivamente. O IMC diferiu ($p= 0, 0070$) entre os grupos, sendo maior no grupo TVT: 29,3 (20,5– 30,4) kg/m^2 versus 24 (27,2 – 36,3) kg/m^2 para o grupo TI.

A Tabela IV-1 também apresenta a classificação do estado físico da paciente segundo a ASA e o tipo de cirurgia em que foi submetida. Do total da amostra, 9 pacientes foram classificadas como ASA II; 2 pacientes no grupo TVT e 3 no grupo TI foram classificadas como ASA I. Nos grupos TI e TVT, 1 e 4 pacientes, respectivamente, foram submetidas a mastectomia seguida de reconstrução com expansor.

Tabela IV-1: Características da amostra.

| | | TI | | | TVT | | |
|--------------------|-------------------|--------------------------|-----------------|--------------|--------------------------|---------------|--|
| Caso | Idade (anos) | IMC (kg/m ²) | Duração (min) | Idade (anos) | IMC (kg/m ²) | Duração (min) | |
| 1 | 61 | 22,1 | 140 | 59 | 36,3 | 210 | |
| 2 | 43 | 30,4 | 300 | 50 | 27,2 | 280 | |
| 3 | 41 | 24,6 | 100 | 39 | 33,6 | 180 | |
| 4 | 63 | 23,0 | 180 | 46 | 28,9 | 135 | |
| 5 | 38 | 23,9 | 180 | 61 | 35,5 | 170 | |
| 6 | 24 | 20,5 | 210 | 53 | 28,0 | 160 | |
| 7 | 43 | 26,9 | 200 | 42 | 29,30 | 180 | |
| Mediana (Mín -Máx) | 43 (24-63) | 24 (20,5-30,4) | 180(100-300) | 50 (39-61) | 29,3(27,2-36,3) | 180 (135-280) | |
| Estatística | TI vs.TVT (idade) | p= 0,4136 | TI vs.TVT (IMC) | p=0,0070 | TI vs.TVT (Duração) | p=0,8263 | |

| | | TI | | TVT | | |
|------|-----|-----------------------|------|-----|-----------------------|--|
| Caso | ASA | Cirurgia | Caso | ASA | Cirurgia | |
| 1 | II | Plástica | 1 | II | Mastectomia +Plástica | |
| 2 | II | Mastectomia +Plástica | 2 | II | Plástica | |
| 3 | II | Plástica | 3 | II | Plástica | |
| 4 | II | Plástica | 4 | II | Mastectomia +Plástica | |
| 5 | I | Mastectomia +Plástica | 5 | I | Mastectomia +Plástica | |
| 6 | I | Plástica | 6 | II | Mastectomia +Plástica | |
| 7 | I | Plástica | 7 | I | Mastectomia +Plástica | |

IV. 2 Efeito dos planos anestésicos

IV. 2.1 Sobre a A_{ASR}

Os efeitos dos diferentes planos anestésicos (PA e PB) sobre a A_{ASR} são apresentados nas Tabelas IV-2 (TI e TVT), IV-3 (TI) e IV-4 (TVT).

Tabela IV-2: Comparativo TI e TVT, Planos anestésicos.

| Grupo | Variáveis | Plano A | Plano B | p valor (PA versus PB) |
|------------------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------|-----------------------------------|
| TI | FC (bpm) | 58 (45,4 – 80,7) | 55 (42,9 – 75,9) | 0,6875 |
| | A _{ASR} (ms) | 19,5 (11,7– 32,6) | 28,2 (13,7 –78,7) | 0,0156 |
| | ET (%) | 1,3 (0,94 – 1,5) | 0,63 (0,4 – 0,76) | |
| | Remifentanil (µg/kg/min) | 0,15 (0,10 – 0,25) | 0 (0 – 0,08) | |
| TVT | FC (bpm) | 62,4 (56,9 – 82,5) | 62,6 (44,3–79,5) | 0,2188 |
| | A _{ASR} (ms) | 16,0 (11,7– 76,8) | 26,0 (18,1 – 73,2) | 0,1094 |
| | Propofol (µg/mL) | 2,8 (2,00 – 3,6) | 0 (0 – 2,7) | |
| | Remifentanil (µg/kg/min) | 0,13 (0,08 – 0,46) | 0 (0– 0,06) | |
| TI versus TVT p valor | FC_PA | | 0,2086 | |
| | FC_PB | | 0,3829 | |
| | A _{ASR} _PA | | 0,8368 | |
| | A _{ASR} _PB | | 0,5350 | |

No grupo TI, observou-se em todos os casos um aumento estatisticamente significativo ($p=0,0156$) da A_{ASR} com redução da profundidade anestésica (alteração do PA para o PB). No PA, com medianas de 1,3% de ET (concentração expirada final) de sevoflurano e 0,15 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de remifentanil, a A_{ASR} foi de 19,5 ms; no PB, com medianas de 0,63 % ET de sevoflurano e 0 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de remifentanil, a mediana da A_{ASR} foi de 28,2 ms, sendo a mediana das diferenças entre os valores da A_{ASR} no PB menos os valores da A_{ASR} no PA (ΔA_{ASR}) de 12,7 (2,0 – 59,2) ms. Destaca-se que o caso 3 apresentou a maior diferença, caracterizada por um aumento de 59,2 ms e os casos 6 e 7 apresentaram os menores incrementos de A_{ASR} , 2,3 ms e 2,0 ms respectivamente (Figura IV-1). Os incrementos na A_{ASR} ocorreram sem alterações significativas ($p=0,6875$) na FC, cujas medianas foram de 58 bpm e 55 bpm no PA e PB, respectivamente.

Tabela IV-3: Efeito dos diferentes planos anestésicos sobre a A_{ASR} , no grupo TI.

| Casos | FC (bpm) | A_{ASR} (ms) | BIS | ET (%) | Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) | ΔFC (bpm) | ΔFC (%) | ΔA_{ASR} (ms) | ΔA_{ASR} (%) |
|-----------------------|----------|----------------|------|--------|---|-------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
| 1_PA | 45,6 | 32,6 | ---- | 1,2 | 0,20 | 19,3 | 42,4 | 13,5 | 41,4 |
| 1_PB | 65,0 | 46,1 | ---- | 0,7 | 0 | | | | |
| 2_PA | 55,7 | 12,7 | 34,0 | 1,3 | 0,20 | -12,8 | -22,9 | 29,4 | 231,4 |
| 2_PB | 42,9 | 42,2 | 58,0 | 0,76 | 0,08 | | | | |
| 3_PA | 80,7 | 19,5 | 49,0 | 1,5 | 0,25 | -20,9 | -25,9 | 59,2 | 303,6 |
| 3_PB | 59,9 | 78,7 | 60,0 | 0,4 | 0 | | | | |
| 4_PA | 46,8 | 24,5 | 33,0 | 1,1 | 0,10 | 8,2 | 17,4 | 3,6 | 14,8 |
| 4_PB | 55,0 | 28,2 | 60,0 | 0,4 | 0,0 | | | | |
| 5_PA | 51,8 | 12,9 | 30,0 | 1,4 | 0,11 | -2,5 | -4,9 | 12,7 | 97,9 |
| 5_PB | 49,3 | 25,6 | 55,0 | 0,7 | 0,05 | | | | |
| 6_PA | 63,1 | 24,6 | 38,0 | 0,94 | 0,15 | -15,0 | -23,8 | 2,3 | 9,3 |
| 6_PB | 48,1 | 26,8 | 52,0 | 0,63 | 0,0 | | | | |
| 7_PA | 70,0 | 11,7 | 60 | 1,3 | 0,10 | 5,9 | 8,4 | 2,0 | 16,9 |
| 7_PB | 75,9 | 13,7 | 62 | 0,57 | 0,08 | | | | |
| ΔA_{ASR} (ms) | | | | | 12,7 (2,0 –59,2) | | | | |
| Mediana (Min–Max) | | | | | | | | | |

No grupo TVT não houve diferença estatística ($p=0,1094$) na A_{ASR} com a mudança de plano anestésico. No entanto, dos 7 casos analisados, em 5 casos houve o aumento da A_{ASR} com a redução da profundidade anestésica (Figura IV-2). No PA, com doses de propofol de 2,8 (2,00 – 3,6) ($\mu\text{g/mL}$) e de remifentanil 0,13 (0,08 – 0,46) ($\mu\text{g/kg/min}$), a mediana da A_{ASR} foi de 16 ms ; já no PB , com doses de propofol de 0 (0 – 2,7) ($\mu\text{g/mL}$) e de remifentanil de 0(0– 0,06) ($\mu\text{g/kg/min}$), a mediana da A_{ASR} foi de 26 ms. A mediana da ΔA_{ASR} foi de 6,4 ms; logo, inferior ao grupo TI. Assim como no grupo TI, também não foram observadas alterações significativas ($p=0,2188$) na FC com a mudança de PA 62,4 (56,9– 82,5) bpm para o PB 62,6 (44,3 – 79,5) bpm.

Dois planos anestésicos foram avaliados, diferenciados pelo BIS; entretanto, nos casos 3 e 7 do grupo TI, o BIS permaneceu maior que 40 durante toda a intervenção cirúrgica. Contrariamente, o caso 2 do grupo TVT, o BIS permaneceu menor que 40 durante toda a intervenção. No caso 1 do grupo TI, o BIS não foi mensurado por um problema técnico.

Tabela IV-4: Efeito dos diferentes planos anestésicos sobre a A_{ASR} , no grupo TVT.

| Casos | FC (bpm) | A_{ASR} (ms) | BIS | Propofol ($\mu\text{g/mL}$) | Remifentanil ($\mu\text{g/kg/min}$) | ΔFC (bpm) | ΔFC (%) | ΔA_{ASR} (ms) | ΔA_{ASR} (%) | |
|---|---------------------|--------------------------------------|------------|---|---|---|---|---|--|--|
| 1_PA | 59,4 | 27,2 | 28 | 2,8 | 0,08 | | | | | |
| 1_PB | 44,3 | 29,4 | 50 | 0,0 | 0,0 | -15,2 | -25,5 | 2,3 | 8,1 | |
| 2_PA | 82,5 | 26,7 | 26 | 2,5 | 0,09 | | | | | |
| 2_PB | 76,0 | 25,6 | 36 | 0,0 | 0,0 | -6,5 | -7,8 | -1,1 | -4,1 | |
| 3_PA | 69,6 | 12,5 | 28 | 2,8 | 0,13 | | | | | |
| 3_PB | 63,1 | 25,8 | 59 | 0,0 | 0,0 | -6,5 | -10,0 | 13,3 | 106,4 | |
| 4_PA | 62,6 | 15,1 | 26 | 2,0 | 0,15 | 16,9 | 26,9 | 9,7 | 64,2 | |
| 4_PB | 79,5 | 24,8 | 60 | 0,5 | 0,06 | | | | | |
| 5_PA | 84,7 | 11,7 | 25 | 2,9 | 0,11 | -0,8 | -20,8 | 2,9 | 24,7 | |
| 5_PB | 83,9 | 14,6 | 44 | 2,7 | 0,00 | | | | | |
| 6_PA | 62,6 | 15,9 | 30 | 2,4 | 0,15 | -13,1 | -18,6 | 16,0 | 100,6 | |
| 6_PB | 49,5 | 31,9 | 49 | 0,0 | 0,0 | | | | | |
| 7_PA | 56,9 | 76,8 | 30 | 3,6 | 0,46 | | | | | |
| 7_PB | 54,9 | 73,2 | 57 | 0,0 | 0,0 | -2,0 | -3,5 | -3,6 | -4,7 | |
| ΔA_{ASR} (ms) | | | | | | | | | | |
| Mediana (Min – Max) | | | | | | | 6,4 (-3,6 – 16,1) | | | |

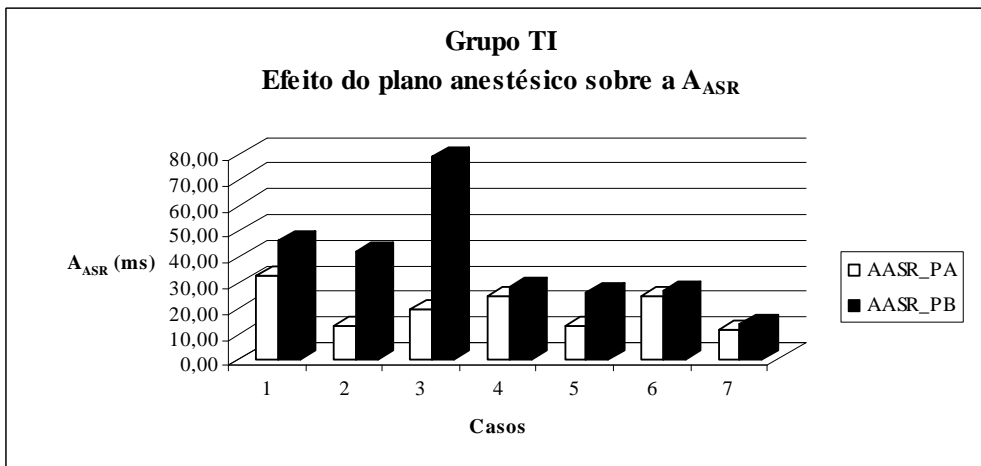


Figura IV-1: Efeito do plano anestésico sobre a A_{ASR} , grupo TI. Observa-se no caso 3 a maior alteração na A_{ASR} com de incremento 59,2 ms após a mudança para o PB.

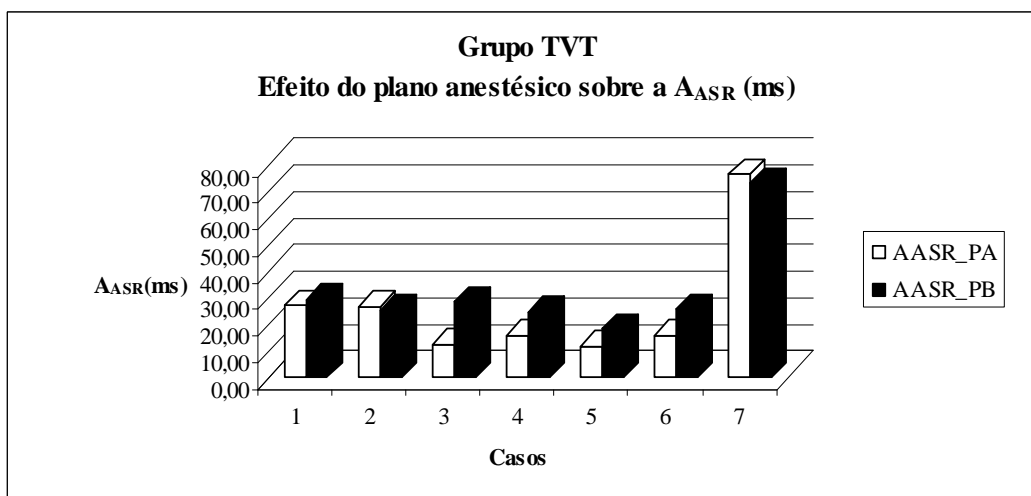


Figura IV-2: Efeito do plano anestésico sobre a A_{ASR} , grupo TVT. Destaca-se que o caso 7 apresentou maiores valores de A_{ASR} que os demais casos.

IV. 2.2 Sobre SDNN e RMSSD

Os efeitos dos planos anestésicos (PA e PB) sobre os índices SDNN e RMSSD são apresentados nas Tabelas IV-5 (TI) e IV-6 (TVT).

Tabela IV-5: Efeito dos planos anestésicos sobre SDNN e RMSSD, grupo TI.

| Caso | SDNN_PA | SDNN_PB | RMSSD_PA | RMSSD_PB |
|--|---------------------|----------------------|--------------------|----------------------|
| 1 | 24,2 | 18,5 | 17,8 | 18,9 |
| 2 | 8,0 | 40,9 | 6,1 | 25,6 |
| 3 | 16,8 | 32,2 | 4,9 | 30,6 |
| 4 | 20,3 | 13,4 | 12,6 | 14,4 |
| 5 | 14,9 | 28,6 | 6,1 | 30,2 |
| 6 | 30,8 | 14,9 | 9,4 | 14,7 |
| 7 | 8,3 | 32,01 | 5,4 | 4,2 |
| Mediana (Mín-Máx) | 16,8 (8,0– 30,8) | 28,6 (13,4– 40,9) | 8,9 (4,9– 17,8) | 19,8 (4,2 – 30,6) |
| Comparativo (PA versus PB) p valor | | 0,3750 | | 0,0469 |

Não foram observadas alterações significativas sobre o SDNN com a mudança de plano anestésico tanto no grupo TI ($p=0,3750$) quanto no grupo TVT ($p=0,99$). No grupo TI, as medianas de SDNN foram 16,8 ms e 28,6 ms para o PA e para o PB, respectivamente. No grupo TVT, as medianas foram 16,2 ms para o PA e 18,0 ms no PB. Por outro lado, o RMSSD aumentou de forma significativa para ambos os grupos. No grupo TI, as medianas foram 6,1 ms no PA e 18,8 ms no PB e no grupo TVT 6,3 ms no PA e 12,5 ms no PB.

Tabela IV-6: Efeito dos planos anestésicos sobre SDNN e RMSSD, grupo TVT.

| Caso | SDNN_PA | SDNN_PB | RMSSD_PA | RMSSD_PB |
|--|---------------------|----------------------|--------------------|---------------------|
| 1 | 16,2 | 19,4 | 10,5 | 19,6 |
| 2 | 45,9 | 12,8 | 7,3 | 13,3 |
| 3 | 8,3 | 16,5 | 4,7 | 12,0 |
| 4 | 10,5 | 18,0 | 6,3 | 6,4 |
| 5 | 7,8 | 12,3 | 3,2 | 6,2 |
| 6 | 46,1 | 27,8 | 5,9 | 12,5 |
| 7 | 32,2 | 29,1 | 32,5 | 29,5 |
| Mediana (Mín – Máx) | 16,2 (7,8– 46,1) | 18,0 (12,3– 29,1) | 6,3 (3,2– 32,5) | 12,5 (6,2– 29,5) |
| Comparativo (PA versus PB) p valor | | 0,99 | | 0,0469 |

IV. 3 Efeito dos ajustes de PEEP

IV. 3.1 Sobre a A_{ASR}

Os resultados dos diferentes ajustes de PEEP sobre a A_{ASR} estão mostrados na Tabela IV-7 (TI) e na Tabela IV-10 (TVT) e sobre a FC, nas Tabelas IV-8 (TI) e IV-11 (TVT) e sobre a Pressão arterial média (PAM), nas Tabelas IV-9 (TI) e IV-12 (TVT). Não ocorreram alterações significativas sobre a A_{ASR} com a aplicação de três níveis de PEEP tanto no grupo TI ($p= 0,6514$) quanto no grupo TVT ($p= 0,3114$).

Tabela IV-7: Efeitos dos ajustes de PEEP sobre a A_{ASR} , grupo TI.

| Caso | ZEEP | PEEP 5 cmH ₂ O | PEEP 10 cmH ₂ O |
|----------------------|-----------------------|---------------------------|----------------------------|
| 1 | 32,0 | 34,9 | 51,1 |
| 2 | 15,6 | 14,4 | 10,5 |
| 3 | 26,8 | 35,1 | 29,6 |
| 4 | 36,2 | 24,5 | 56,6 |
| 5 | 11,2 | 15,9 | 19,4 |
| 6 | 49,6 | 48,5 | 48,2 |
| 7 | 14,2 | 14,2 | 14,6 |
| Mediana (Mín-Máx) | 26,8 (11,2 - 49,6) | 24,5 (14,2-48,5) | 29,6 (10,5- 56,6) |
| Comparativo | 0,6514 | | |

No grupo TI, os valores medianos da A_{ASR} para TI: 26,8 ms em ZEEP, 24,5 ms em PEEP de 5 cmH₂O e 29,6 ms para PEEP de 10 cmH₂O. Destaca-se que em três casos do grupo TI (1,4 e 5) a maior A_{ASR} foi observada na maior PEEP. Ressalta-se também a ausência de alterações significativas ($p=0,1801$) sobre a FC e sobre a PAM ($p= 0,4947$) com os ajustes de PEEP.

Tabela IV-8: Efeitos dos ajustes de PEEP sobre a FC, grupo TI.

| Caso | ZEEP | PEEP 5 cmH ₂ O | PEEP 10 cmH ₂ O |
|--|---------------------|---------------------------|----------------------------|
| 1 | 45,4 | 46,2 | 55,5 |
| 2 | 55,0 | 55,5 | 54,6 |
| 3 | 62,6 | 65,4 | 63,7 |
| 4 | 48,4 | 46,8 | 43,3 |
| 5 | 51,4 | 52,0 | 49,7 |
| 6 | 48,7 | 49,3 | 46,7 |
| 7 | 68,2 | 68,3 | 68,9 |
| Mediana (Mín-Máx) | 51,4 (45,4-68,2) | 52 (46,2- 68,3) | 55 (43,3- 68,9) |
| Comparativo FC (ZEEP X PEEP 5 cmH ₂ O X PEEP 10 cmH ₂ O) | | 0,1801 | |

Tabela IV-9: Efeito dos ajustes de PEEP sobre a PA, grupo TI.

| Caso | ZEEP | | | PEEP 5 cmH ₂ O | | | PEEP 10 cmH ₂ O | | | |
|--|------------------|------------------|------------------|---------------------------|---------------|-----|----------------------------|---------------|-----|--|
| | ¹ PAS | ² PAD | ³ PAM | PAS | PAD | PAM | PAS | PAD | PAM | |
| 1 | 115 | 71 | 86 | 132 | 79 | 97 | 131 | 79 | 96 | |
| 2 | 100 | 60 | 73 | 102 | 68 | 79 | 91 | 56 | 68 | |
| 3 | 86 | 32 | 50 | 86 | 46 | 59 | 85 | 50 | 62 | |
| 4 | 109 | 67 | 82 | 102 | 62 | 75 | 103 | 60 | 74 | |
| 5 | 97 | 59 | 72 | 102 | 55 | 71 | 96 | 57 | 70 | |
| 6 | 70 | 50 | 57 | 83 | 50 | 61 | 79 | 42 | 54 | |
| 7 | 90 | 59 | 67 | 90 | 57 | 68 | 95 | 59 | 71 | |
| Mediana PAM (Mín - Máx) | | 72 (50-86) | | | 71 (59-97) | | | 70 (54-97) | | |
| Comparativo PAM (ZEEP X PEEP 5 cmH ₂ O X PEEP 10 cmH ₂ O) | | | | 0,4947 | | | | | | |

¹PAS: Pressão arterial sistólica (mmHg); ²PAD: Pressão arterial diastólica (mmHg); ³PAM (mmHg)= PAS + (2)*PAD/3.

Tabela IV-10: Efeito dos ajustes de PEEP sobre a A_{ASR} , grupo TVT.

| Caso | ZEEP | PEEP 5 cmH ₂ O | PEEP 10 cmH ₂ O | |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|--|-----------|
| 1 | 27,4 | 37,0 | 42,5 | |
| 2 | 24,0 | 29,1 | 17,9 | |
| 3 | 24,2 | 27,7 | 29,7 | |
| 4 | 20,8 | 19,0 | 23,2 | |
| 5 | 13,1 | 11,6 | NC | |
| 6 | 43,1 | 51,5 | 56,1 | |
| 7 | 57,2 | 76,8 | 55,2 | |
| Mediana (Mín- Máx) | 24,2 (13,1 – 57,2) | 29,1 (11,6 – 76,8) | 36,1 (17,9– 56,1) | |
| Comparativo A_{ASR} | ZEEP X 5 cmH ₂ O | p= 0,0781 | ZEEP X 5 cmH ₂ O X 10 cmH ₂ O | p= 0,3114 |

No grupo TVT, os valores medianos da A_{ASR} foram: 24,2 ms para ZEEP, 29,1 ms em PEEP 5 cmH₂O e 36,1 ms em PEEP 10 cmH₂O. Os casos 6 e 7 do grupo do TVT apresentaram valores de A_{ASR} maiores que os demais casos em todos os níveis de PEEP. Nos casos 4 e 5 do grupo TVT, a aplicação de PEEP 10 cmH₂O teve que ser interrompida por uma falha técnica no Aestiva 5. Dessa forma, no caso 4, o cálculo da A_{ASR} em PEEP de 10 cmH₂O foi realizado com apenas 1 minuto de registro e, no caso 5, não foi possível calcular a A_{ASR} . Logo, a análise e comparação dos efeitos da PEEP de

todos os casos do grupo TVT somente foi possível para os ajustes de ZEEP e PEEP de 5 cmH₂O e, também não foi observada diferença significativa (p= 0,0781).

Assim como no grupo TI, também não foram verificadas alterações significativas tanto sobre a FC (p=0,9636) quanto sobre a PAM (p=0,3114).

Tabela IV-11: Efeito dos ajustes de PEEP sobre a FC, grupo TVT.

| Caso | ZEEP | PEEP 5 cmH ₂ O | PEEP 10 cmH ₂ O | |
|-----------------------|-----------------------------|---------------------------|--|-----------|
| 1 | 60,0 | 45,4 | 47,1 | |
| 2 | 77,7 | 80,8 | 78,3 | |
| 3 | 59,0 | 58,7 | 61,5 | |
| 4 | 62,3 | 61,4 | 60,5 | |
| 5 | 67,9 | 67,2 | 69,9 | |
| 6 | 50,6 | 53,2 | 52,1 | |
| 7 | 56,7 | 56,9 | 56,7 | |
| Mediana (Mín- Máx) | 59,0 (50,6 – 77,7) | 58,7 (45,4 – 80,8) | 60,5 (47,1 – 78,3) | |
| Comparativo FC | ZEEP X 5 cmH ₂ O | p= 0,8125 | ZEEP X 5 cmH ₂ O X 10 cmH ₂ O | p= 0,9636 |

Tabela IV-12: Efeito dos ajustes de PEEP sobre a PA, grupo TVT.

| Caso | ZEEP | | | PEEP 5 cmH ₂ O | | | PEEP 10 cmH ₂ O | | |
|---|------------------|------------------|------------------|---------------------------|---------------|-----|----------------------------|---------------|-----|
| | ¹ PAS | ² PAD | ³ PAM | PAS | PAD | PAM | PAS | PAD | PAM |
| 1 | 87 | 49 | 62 | 106 | 55 | 72 | 97 | 52 | 67 |
| 2 | 95 | 53 | 67 | 114 | 62 | 79 | 102 | 63 | 76 |
| 3 | 95 | 58 | 70 | 87 | 31 | 50 | 100 | 62 | 75 |
| 4 | 81 | 55 | 66 | 83 | 56 | 65 | 93 | 56 | 68 |
| 5 | 99 | 52 | 68 | 110 | 70 | 83 | | NM | |
| 6 | 125 | 73 | 90 | 124 | 78 | 93 | 114 | 71 | 85 |
| 7 | 117 | 70 | 85 | 119 | 70 | 86 | 116 | 75 | 89 |
| Mediana PAM (Mín- Máx) | | 69 (62-90) | | | 76 (50-93) | | | 76 (67-89) | |
| Comparativo PAM (ZEEPX PEEP 5 cmH ₂ O X PEEP 10 cmH ₂ O) | | | | | 0,3114 | | | | |

¹PAS (mmHg) : Pressão arterial sistólica; ²PAD (mmHg): Pressão arterial diastólica; ³PAM (mmHg): Pressão arterial média= PAS + (2)*PAD/3.

IV. 3.2 Sobre SDNN e RMSSD

Os resultados dos diferentes ajustes de PEEP sobre os índices SDNN e RMSSD estão apresentados nas Tabelas IV-11 (TI) e IV-12 (TVT). Não ocorreram alterações significativas tanto para SDNN (TI, $p=0,1561$; TVT, $p=0,99$) quanto para RMSSD (TI, $p=0,2034$; TVT, $p=0,6514$) com a aplicação dos 3 níveis de PEEP.

No grupo TI, os valores medianos de SDNN foram 20,5 ms em ZEEP, 19,6 ms em 5 cmH₂O de PEEP e 20,9 ms em 10 cmH₂O de PEEP. Destaca-se que o maior valor de SDNN foi observado no caso 1 do grupo TI em 10 cmH₂O de PEEP. Já para o RMSSD, os valores calculados foram: 15,6 ms para ZEEP, 12,6 ms para PEEP 5 cmH₂O e 12,0 ms com o ajuste de PEEP 10 cmH₂O.

No grupo TVT, os valores medianos de SDNN foram 17,6 ms para ZEEP, 15,8 ms para PEEP 5 cmH₂O e 21,7 ms em PEEP 10 cmH₂O. Para o RMSSD, obteve-se: 12,3 ms em ZEEP, 13,70 ms em PEEP 5 cmH₂O e 15,1 ms em PEEP 10 cmH₂O.

Destaca-se que no caso 5 do grupo TVT, o cálculo dos índices no domínio do tempo em 10 cmH₂O de PEEP foi realizado, considerando que o sinal de ECG estava de preservado e de boa qualidade. Diferentemente do cálculo da A_{ASR} que por necessitar também do sinal de vazão não foi realizado devido à baixa qualidade do sinal.

Tabela IV-13: Efeitos dos ajustes de PEEP sobre SDNN e RMSSD, grupo TI.

| Caso | Variáveis | ZEEP | PEEP 5 cmH ₂ O | PEEP 10 cmH ₂ O |
|-----------------------|---|----------------------|---------------------------|----------------------------|
| 1 | SDNN | 16,7 | 22,6 | 135,3 |
| | RMSSD | 15,6 | 17,3 | 32,6 |
| 2 | SDNN | 12,1 | 8,6 | 10,1 |
| | RMSSD | 6,5 | 6,5 | 8,4 |
| 3 | SDNN | 23,4 | 23,9 | 19,9 |
| | RMSSD | 18,8 | 25,0 | 12,0 |
| 4 | SDNN | 20,5 | 20,3 | 25,7 |
| | RMSSD | 18,6 | 12,6 | 31,7 |
| 5 | SDNN | 17,0 | 15,1 | 20,9 |
| | RMSSD | 5,04 | 6,0 | 9,3 |
| 6 | SDNN | 20,8 | 19,6 | 22,0 |
| | RMSSD | 24,4 | 24,8 | 23,3 |
| 7 | SDNN | 20,6 | 10,4 | 12,3 |
| | RMSSD | 4,7 | 5,6 | 8,8 |
| Mediana (Mín- Máx) | SDNN | 20,5 (12,1- 23,4) | 19,6 (8,6- 23,9) | 20,9 (10,1- 135,3) |
| | RMSSD | 15,6 (4,7- 24,4) | 12,6 (5,6- 25,0) | 12,0 (8,4- 32,5) |
| Comparativo | SDNN (ZEEP X PEEP5 X PEEP 10 cmH ₂ O) | | | p= 0,1561 |
| | RMSSD (ZEEP X PEEP5 X PEEP 10 cmH ₂ O) | | | p= 0,2034 |

Tabela IV-14: Efeitos dos ajustes de PEEP sobre SDNN e RMSSD, grupo TVT.

| Caso | Variáveis | ZEEP | PEEP 5 cmH ₂ O | PEEP 10 cmH ₂ O |
|------------------------|--|----------------------|---------------------------|----------------------------|
| 1 | SDNN | 20,7 | 15,8 | 19,5 |
| | RMSSD | 13,2 | 21,5 | 23,9 |
| 2 | SDNN | 11,4 | 12,8 | 8,8 |
| | RMSSD | 9,5 | 12,3 | 6,6 |
| 3 | SDNN | 10,1 | 10,9 | 15,3 |
| | RMSSD | 12,3 | 13,7 | 15,1 |
| 4 | SDNN | 17,6 | 17,1 | 25,2 |
| | RMSSD | 7,9 | 7,2 | 6,0 |
| 5 | SDNN | 7,2 | 8,4 | 21,7 |
| | RMSSD | 4,6 | 3,9 | 5,1 |
| 6 | SDNN | 26,2 | 26,2 | 24,2 |
| | RMSSD | 23,0 | 24,3 | 28,4 |
| 7 | SDNN | 24,69 | 32,18 | 22,4 |
| | RMSSD | 27,09 | 32,49 | 23,7 |
| Mediana (Mín – Máx) | SDNN | 17,6 (7,2 – 26,2) | 15,8 (8,4 – 32,2) | 21,7 (8,8 – 25,2) |
| | RMSSD | 12,3 (4,6 – 27,1) | 13,7 (3,96 – 32,5) | 15,1 (5,13 – 28,44) |
| Comparativo | SDNN (ZEEP X PEEP 5 X PEEP 10 cmH ₂ O) | | p= 0,99 | |
| | RMSSD (ZEEP X PEEP 5 X PEEP 10 cmH ₂ O) | | p= 0,6514 | |

IV. 4 Análise da F_{ASR}

Tanto no grupo TI quanto no TVT, a F_{ASR} foi classificada na maioria dos casos como positiva ou negativa. A F_{ASR} foi classificada como indefinida em apenas 2 casos do grupo TI e em 1 caso do grupo TVT. A classificação da fase de acordo com a posição do IRR mínimo no ciclo respiratório pode, em alguns casos, não ter refletido o comportamento real da ASR ao longo do ciclo respiratório, considerando que alguns casos não apresentaram coerência entre os ciclos e\ou baixa amplitude de ASR.

IV. 4.1 Efeito dos planos anestésicos sobre a F_{ASR}

No grupo TI, durante o PA, quatro casos apresentaram F_{ASR} positiva, enquanto que no PB, três casos apresentaram F_{ASR} negativa.

No grupo TVT, seis casos apresentaram F_{ASR} negativa no PA, já no PB o número de casos com F_{ASR} negativa foi reduzido para três. Os casos 4 e 5 apresentaram F_{ASR} negativa nos dois planos anestésicos. As Figuras IV-3 e IV-4 apresentam alguns exemplos. Demais casos estão apresentados no ANEXO D.

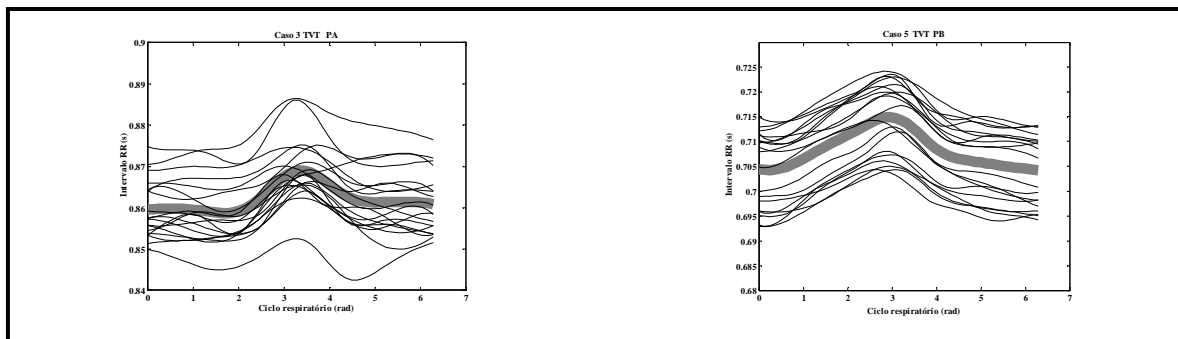


Figura IV-3: Exemplo de classificação de F_{ASR} . No grupo TVT, F_{ASR} negativa tanto no PA quanto no PB.

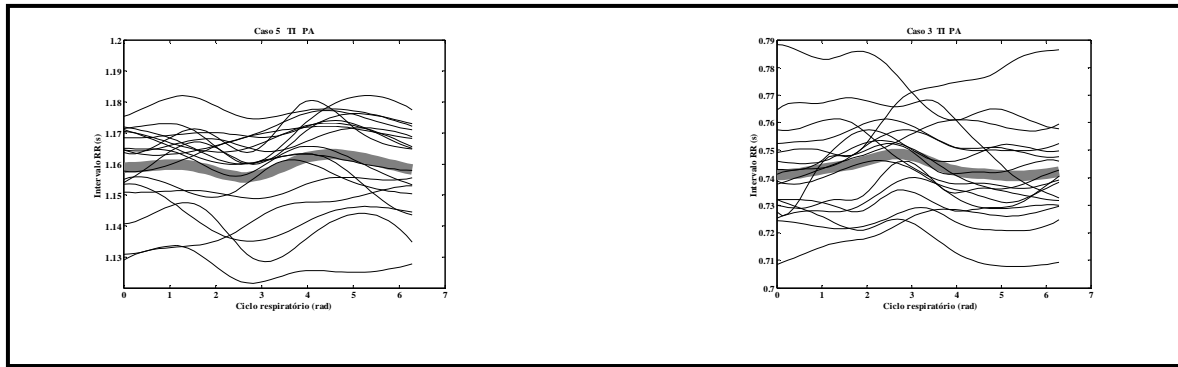


Figura IV-4: Efeito do plano anestésico no grupo TI. No PA, F_{ASR} positiva e no PB negativa.

IV. 4.2 Efeito dos ajustes de PEEP sobre a F_{ASR}

No grupo TI, cinco casos apresentaram F_{ASR} negativa em ZEEP, três casos em 5 cmH₂O de PEEP e dois casos em 10 cmH₂O de PEEP. No grupo TVT, três casos apresentaram F_{ASR} negativa em ZEEP, um em PEEP de 5 cm H₂O e dois em PEEP de 10 cmH₂O. Ressalta-se que no grupo TI, dois casos apresentaram F_{ASR} indefinida em 10 cmH₂O de PEEP e um caso em PEEP de 5 cmH₂O. No grupo TVT, 2 casos apresentaram F_{ASR} indefinida, sendo um em ZEEP e o outro em PEEP de 5 cmH₂O.

Foram utilizados para a comparação registros de duração de 2 min em cada nível de PEEP. As Figuras IV-5 e IV-6 apresentam 2 casos do grupo TI. Demais casos estão apresentados no ANEXO E.

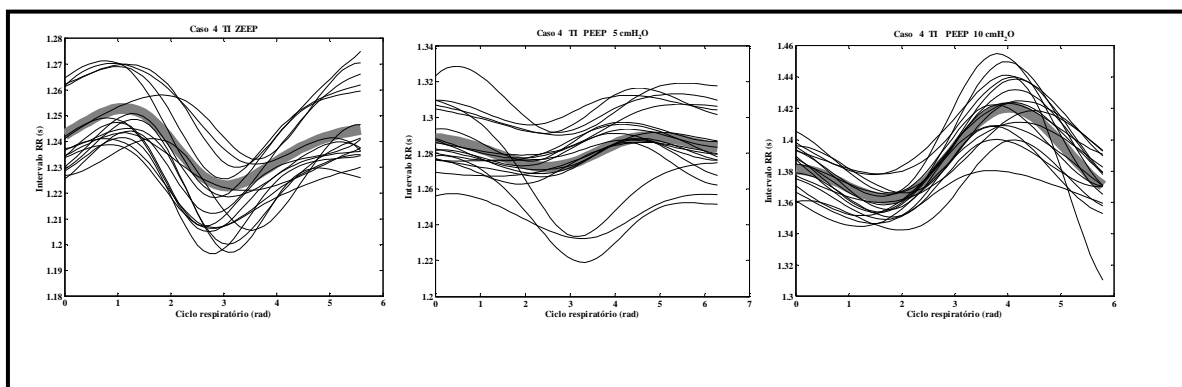


Figura IV-5: Efeito dos ajustes de PEEP no grupo TI. Exemplo de classificação da F_{ASR} . No caso 4, a F_{ASR} positiva em todos os níveis de PEEP..

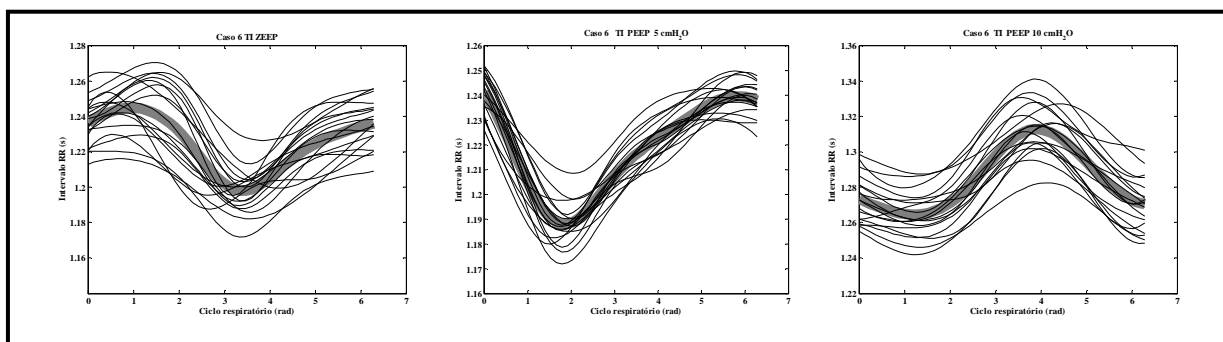


Figura IV-6: Efeito dos ajustes de PEEP no grupo TI. F_{ASR} positiva em ZEEP e em PEEP 5 cmH₂O, indefinida em PEEP 10 cmH₂O.

IV. 5 Análise temporal dos índices

Os índices SDNN, RMSSD, pNN50 e A_{ASR} foram calculados durante todo o período de registro livre de artefatos. A descrição da evolução temporal de cada caso em cada grupo está no ANEXO E. Abaixo se encontra, em síntese, o que foi observado.

IV. 5.1 Grupo TI

IV. 5. 1.a Efeito dos planos anestésicos

Verificou-se em todos os casos o aumento dos índices com a mudança do PA para o PB. Entretanto, o caso 6 apresentou os maiores valores de todos os índices no PA e, o aumento dos índices com a mudança do PA para o PB foi somente em relação ao registro de 2 min imediatamente anterior.

IV. 5. 1.b Efeito dos ajustes de PEEP

Os casos 1, 4 e 5 apresentaram aumento nos índices em 10 cmH₂O de PEEP. Os demais casos não apresentaram variações.

IV. 5.2 Grupo TVT

IV. 5.2. a Efeito do plano anestésico

Não foram observadas alterações em três casos (1, 6 e 7). No caso 4, somente o SDNN aumentou.

IV. 5.2.b Efeito dos ajustes de PEEP

Em quatro casos do grupo TVT (2, 3, 5 e 6), incrementos dos índices foram observados com a alteração da PEEP . Nos casos 3, 5 e 6 , as alterações ocorreram com elevação de para PEEP de 10 cmH₂O a partir de ZEEP. Contrariamente, no caso 2, com a redução de PEEP de 10 cmH₂O para ZEEP observou-se o aumento nos valores dos índices. Nos demais casos não foram observadas alterações.

IV. 6 Análise Adicional: anestesia com isoflurano e remifentanil

Somente foi possível a utilização do agente anestésico isoflurano associado ao remifentanil em dois casos. As características das voluntárias estão apresentadas na Tabela IV-15.

Tabela IV-15: Características das voluntárias, Isoflurano.

| Caso | Idade | IMC | ASA | Cirurgia | Duração |
|------|-------|------|-----|--------------------------|---------|
| 1 | 37 | 23,7 | II | Mastectomia + Plástica | 300 |
| 2 | 48 | 25,1 | I | Mastectomia ¹ | 90 |

¹ Cirurgia plástica cancelada.

IV. 6. 1 Efeito dos planos anestésicos

No caso 1, todos os índices aumentaram com a redução da concentração dos agentes anestésicos e aumento do BIS. No PA, o BIS permaneceu acima do limiar proposto.

No caso 2, mesmo após a interrupção dos agentes anestésicos o BIS permaneceu menor que 40. Entretanto, após 4 min de interrupção da infusão dos agentes anestésicos e desconexão da ventilação mecânica, o BIS, assim como todos os índices, aumentou. A A_{ASR} não foi calculada nessas circunstâncias por ausência do sinal de vazão.

A Tabela IV-16 apresenta os valores dos índices para os dois casos.

Tabela IV-16: Efeito dos planos anestésicos, Isoflurano.

| | Plano | A_{ASR} (ms) | SDNN (ms) | RMSSD (ms) | ET (%) | Remifentanil ($\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) | BIS |
|---|--------------|--------------------------------------|----------------------|-----------------------|-------------------|---|------------|
| Caso 1 | PA | 31 | 19,6 | 20,9 | 0,7 | 0,1 | 41 |
| | PB | 67 | 31,6 | 37,1 | 0,6 | 0,05 | 66 |
| | | | | | | | |
| Caso 2 Ventilação mecânica | Plano | A_{ASR} | SDNN | RMSSD | ET | Remifentanil | BIS |
| | PA | 28 | 12,3 | 11,3 | 0,4 | 0,15 | 27 |
| | PB | 25,0 | 13,96 | 13,1 | 0 | 0 | 30 |
| Caso 2 Ventilação espontânea | Plano | FC | SDNN | RMSSD | ET | Remifentanil | BIS |
| | PB | 55,6 | 41,7 | 14,4 | 0,0 | 0,0 | 55,0 |
| | PB | 80,9 | 52,9 | 7,6 | 0 | 0 | 60 |

IV. 6.2 Efeito dos ajustes de PEEP

Tanto no caso 1 quanto no caso 2, os maiores valores dos índices foram observados em de 10 cmH₂O de PEEP conforme exposto na Tabela IV-17.

Tabela IV. 17: Efeitos dos ajustes de PEEP, Isoflurano.

| Caso 1 | PEEP | FC | A _{ASR} | SDNN | RMSSD | pNN50 |
|--------|----------------------|-------|------------------|------|-------|-------|
| | (cmH ₂ O) | (bpm) | (ms) | (ms) | (ms) | (%) |
| | 0 | 43,5 | 41 | 20,9 | 24,1 | 2,3 |
| | 5 | 54,6 | 50 | 19,0 | 22,7 | 0,93 |
| | 10 | 45,7 | 69 | 29,7 | 34,9 | 13,3 |
| Caso 2 | PEEP | FC | A _{ASR} | SDNN | RMSSD | pNN50 |
| | (cmH ₂ O) | (bpm) | (ms) | (ms) | (ms) | (%) |
| | 0 | 48,1 | 22 | 10,6 | 11,5 | 0 |
| | 5 | 51,3 | 27,5 | 14,8 | 13,8 | 0 |
| | 10 | 49,0 | 38,0 | 25,1 | 21,0 | 0 |

IV. 6.3 Análise da F_{ASR}

No caso 1, a F_{ASR} foi classificada como indefinida em ZEEP e como positiva nos demais níveis de PEEP (Figura IV-7). No caso 2, a F_{ASR} foi positiva somente em 10 cmH₂O de PEEP. Em ambos os casos, a F_{ASR} foi classificada como positiva no PB e positiva no PA, a Figura IV-8 exemplifica o caso 1.

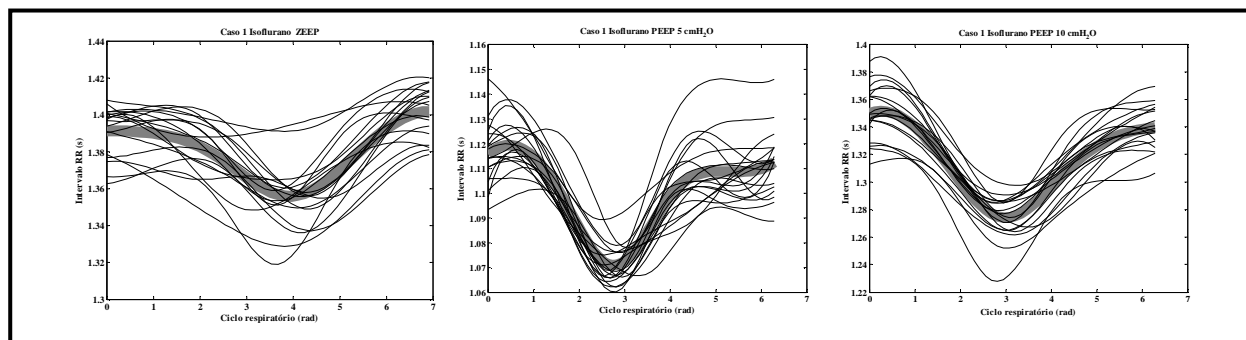


Figura IV-7: Caso 1, Isoflurano. F_{ASR} indefinida em ZEEP, positiva nos demais.

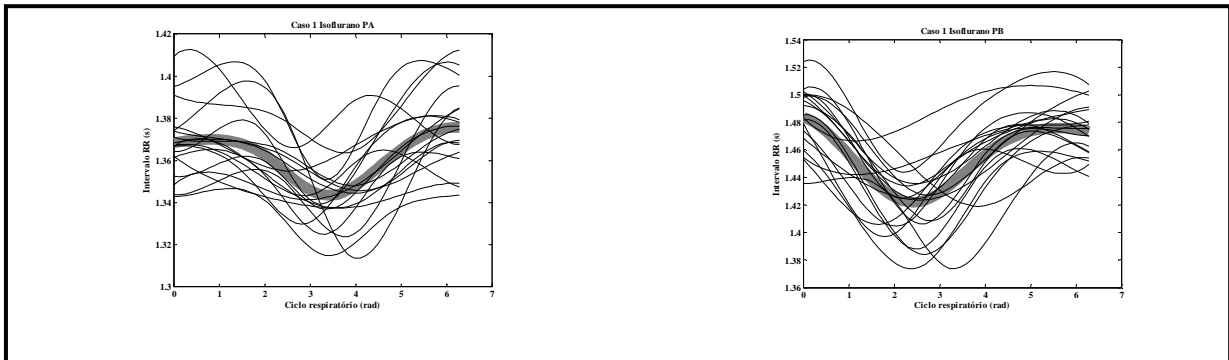


Figura IV-8: Caso 1, Isoflurano. F_{ASR} positiva no PA e no PB.

IV. 6.4 Análise temporal dos índices

No caso 1, por um período 87,1 min, as médias foram 30,2 ms para SDNN, 35,3 ms para RMSSD, 18,74 % para pNN50 e 62,8 ms para A_{ASR} . Não foram observadas alterações nos índices dependentes dos níveis de PEEP ou doses anestésicas.

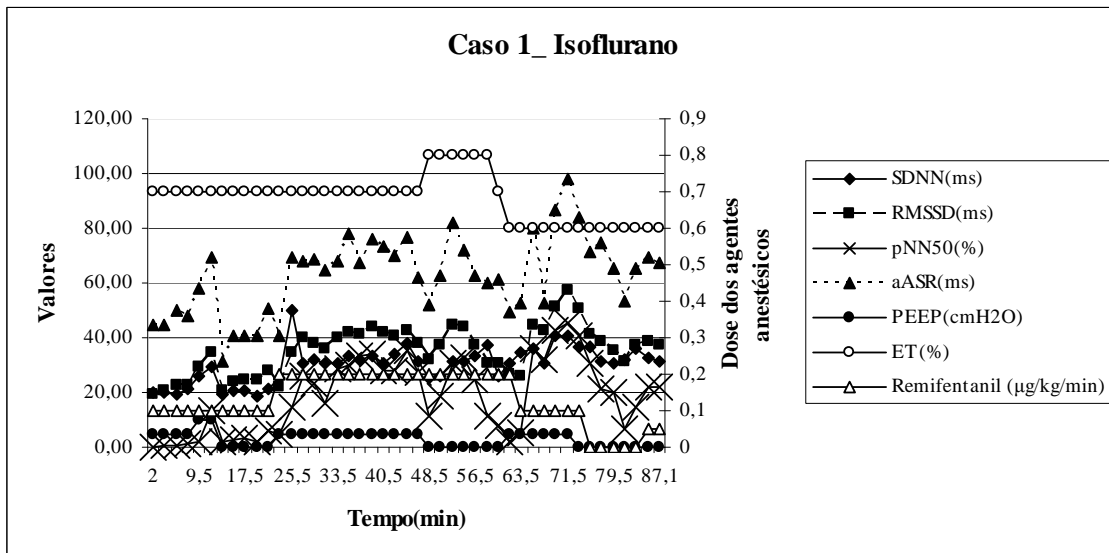


Figura IV-9: Análise temporal do caso 1, Isoflurano. Ausência de alterações dependentes da anestesia e da PEEP.

No caso 2, em um período de 17 min, as médias foram 25,2 ms para SDNN, 15,1 ms RMSSD e 1,46% para pNN50 e 33,2 ms para A_{ASR} . Destacam-se em 7,08 min os

incrementos em todos os índices em 10 cmH₂O de PEEP e, no fim, destaca-se ao aumento do SDNN após a interrupção da anestesia e desconexão da ventilação mecânica.

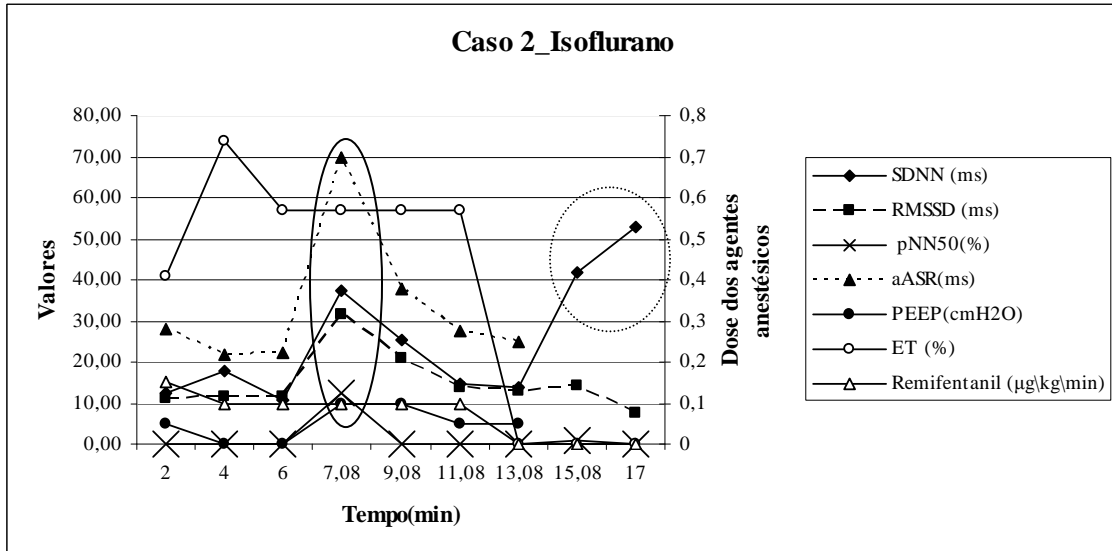


Figura IV-10: Análise temporal do caso 2, Isoflurano. A elipse de traço contínuo destaca o aumento de todos os índices em 10 cmH₂O de PEEP. A elipse de traço descontínuo destaca o aumento do SDNN na ausência de anestesia e ventilação artificial.

V. Discussão

V. 1 Efeito da anestesia: planos e agentes anestésicos

Sistemas fisiológicos saudáveis exibem marcada variabilidade, enquanto os sistemas fisiológicos doentes exibem perda da variabilidade (GOLDSTEIN *et al.*, 1998). Esta diferença tem sido usada para avaliar o prognóstico de doenças (HAYANO *et al.*, 1990). Assim, a variabilidade reflete um adequado funcionamento dos sistemas fisiológicos (VAN DE LOUW *et al.*, 2010). Da mesma forma, em pacientes anestesiados, quanto maior a profundidade anestésica, maior o distanciamento do estado normal e fisiológico dos sistemas; logo, a mudança de plano anestésico tem o potencial para provocar alterações tanto na A_{ASR} quanto na F_{ASR} . Assim, neste estudo, no PB eram esperados maiores valores de A_{ASR} (BLUES *et al.*, 1998), SDNN, RMSSD e pNN50 (MÄENPÄÄ *et al.*, 2007) e alterações no padrão da F_{ASR} .

V.1.1 Sobre a A_{ASR}

No grupo TI, em todos os casos foi observado o aumento estatisticamente significativo da A_{ASR} com a mudança para o PB, mas marcada diferença entre os indivíduos: todos variaram, mas não na mesma proporção, o que pode refletir diferentes velocidades de recuperação da anestesia, ou seja, cada voluntária necessitou de um tempo para a recuperação.

Assim como no estudo de POMFRETT *et al.* (1994), no grupo TI, a A_{ASR} foi comparada em duas diferentes concentrações dos agentes anestésicos, sendo a dose no PB aproximadamente a metade da dose do PA. Contudo, diferentemente de POMFRETT *et al.* (1994), que verificaram diferença significativa apenas com a interrupção da anestesia, neste estudo foram observados incrementos estatisticamente significantes da A_{ASR} com a redução da concentração anestésica. Destaca-se que POMFRETT *et al.* (1994) utilizaram isoflurano acrescido de óxido nitroso nas doses de 0,65 e 1,2 CAM.

No grupo TVT, dois casos (2 e 7) não apresentaram aumento da A_{ASR} no PB. Poderia-se supor, inicialmente, que o sevoflurano permitiu uma transição mais rápida ao estado fisiológico (configurado pelo aumento da A_{ASR} em todos os casos no PB) quando comparado ao propofol, tal como mostrado por MARTÍN-CANCHO *et al.* (2005) em coelhos. Entretanto, tanto pelo tamanho da amostra quanto por algumas características perioperatórias dos casos 2 e 7 não se pode sugerir que a diferença foi o agente anestésico.

O caso 2 apresentou o maior tempo cirúrgico do grupo TVT e, mesmo após a interrupção do propofol e do remifentanil, o BIS permaneceu menor que 40, aumentou de 26 no PA para 36 no PB. Sugerindo, então, que a não observação do aumento da A_{ASR} possa ter sido relacionada à pequena variação no BIS e, portanto ao plano anestésico, pois conforme indicado pelo BIS o plano anestésico permaneceu o mesmo. No caso 7, diferentemente do caso 2, o BIS aumentou de 30 para 57 com a interrupção da infusão das drogas anestésicas e, mesmo assim, a A_{ASR} no PA foi maior que no PB. Talvez por ter necessitado de doses maiores que os demais casos, tanto de propofol quanto de remifentanil, durante a fase de manutenção, o tempo para a avaliação da recuperação tenha sido insuficiente neste caso. Ademais, o caso 7 apresentou os maiores valores de A_{ASR} tanto no PA quanto no PB e, no PB, uma A_{ASR} 47,2 ms maior que a mediana da A_{ASR} no PB do grupo TVT. Ainda sobre o tempo necessário para a recuperação da anestesia, o comportamento do caso 2 do agente isoflurano sugere que o aumento da A_{ASR} no PB pode não ter sido observado por tempo insuficiente de análise. Neste caso, somente após a interrupção da VM foram observados incrementos dos índices SDNN e RMSSD. Logo, pode ter ocorrido também aumento da A_{ASR} , mas que não foi detectado pela impossibilidade de realização do cálculo da A_{ASR} na ausência do sinal de vazão.

Apesar da observação de aumento significativo da A_{ASR} apenas no grupo TI, há evidências que mostram que a A_{ASR} pode ser relacionada com os sinais de profundidade anestésica tanto com o uso de agentes inalatórios quanto venosos. POMFRETT *et al.* (1993) observaram alterações significativas na A_{ASR} em resposta às mudanças da infusão de propofol em 10 pacientes cirúrgicos. BLUES *et al.* (1998) verificaram que a A_{ASR} correlacionou-se significativamente com os sinais clínicos da anestesia com halotano e óxido nítrico em crianças. CHEN *et al.* (2009) avaliaram pacientes ASA I sob ventilação espontânea e verificaram que a ASR diminuiu gradualmente a partir do

baseline (pacientes acordadas) após a administração de propofol (em seis concentrações de 0-5 mcg/mL, mantidas por 15 min).

Logo, ambos os agentes podem alterar a A_{ASR} . Neste estudo, a ΔA_{ASR} no grupo TI com a mudança para o PB foi o dobro da observada no grupo TVT. Então, pode-se questionar se a diferença foi o agente anestésico ou os indivíduos no PB do grupo TVT estavam em um plano anestésico mais profundo que no grupo TI. Por isso, torna-se interessante discutir sobre o BIS.

V. 1.2 Sobre o BIS

Neste estudo, para equiparar a profundidade anestésica em ambas as técnicas mensurou-se o BIS. O BIS é derivado do eletroencefalograma e se correlaciona fortemente com a sedação/hipnose e com a concentração das drogas anestésicas (BARD, 2001, KOITABASHI *et al.*, 2002). Monitoriza primariamente a hipnose e não se correlaciona com o movimento ou resposta a estímulos algícos (BARD, 2001, KOITABASHI *et al.*, 2002). O BIS diferencia-se, portanto, da CAM, cuja definição é baseada em resposta a estímulos algícos, uma resposta mediada pela medula espinhal, válida, portanto, para os agentes voláteis que exercem supressão na medula espinhal, tal como o sevoflurano, mas não para o propofol (BARD, 2001).

No presente estudo, no PA, as medianas de BIS foram de 36 para a TI e 27 para a TVT, enquanto no PB as medianas foram de 59,0 e 50,0; logo, dentro da faixa recomendada pelo fabricante (faixa de 40-60) (BARD, 2001) e, portanto, consideradas adequadas para a manutenção da anestesia. No PA (do grupo TI), dois casos apresentaram BIS acima de 40 e no TVT nenhum caso. Objetivou-se que no PA todas as voluntárias apresentassem BIS menor que 40 (considerado anestesia profunda), mas a determinação do plano anestésico ideal para cada paciente era efetuada pelo anestesista. No PB, na maioria dos casos, o BIS por ter sido inferior a 60, ainda estava na faixa recomendada para anestesia geral. Logo, pode-se justificar, em parte, o pequeno incremento na A_{ASR} em alguns casos, apesar do aumento do BIS.

Foram empregados dois agentes anestésicos, sevoflurano e propofol; que caracteristicamente exibem potencial para provocar redução do BIS de forma dose dependente (GLASS *et al.*, 1997). Tendo, também sido associado aos dois agentes o remifentanil, um potente opioide. Assim, poder-se-ia questionar a influência deste sobre

a hipnose e, portanto, sobre o BIS. Entretanto, há certa controvérsia com relação aos efeitos do remifentanil, isto é, se há um efeito sinérgico do remifentanil sobre o BIS.

KOITABASHI *et al.* (2002) analisaram a influência de diferentes doses de remifentanil em dezenove indivíduos saudáveis ASA I e II. Para tal, empregaram anestesia local (epidural ou subaracnoide) com remifentanil nas doses 0,5, 2,5 e 10 ng/mL em intervalos de 15 min ou anestesia geral com propofol. Ao término, concluíram que o remifentanil reduziu os valores de BIS por apresentar algum efeito hipnótico direto ou potencializar o efeito do propofol. Ressalta-se que KOITABASHI *et al.* (2002) ajustaram a anestesia para galgarem valores de BIS os mais próximos possíveis de 60, logo em valores superiores aos ajustados no PA e, alcançados, em poucos casos, no PB. Assim como KOITABASHI *et al.* (2002), FERREIRA *et al.* (2006) também observaram, na ausência de estímulo, a redução do BIS com a infusão de *bolus* de remifentanil em pacientes anestesiados com propofol. Entretanto, há estudos anteriores com resultados contrários.

GUIGNARD *et al.* (2000) variaram a dose de remifentanil entre 2- 16 ng/mL e não observaram nenhum efeito sobre o BIS em relação ao *baseline* durante a intubação. LYSAKOWSKI *et al.* (2001) observaram que apesar, de as doses de propofol necessárias para a perda de consciência diminuírem, esta ocorreu em altos valores de BIS.

WANG *et al.* (2007) analisaram se a EC_{50} de propofol necessária para atingir um valor de BIS menor ou igual a 50 era reduzida pela associação de remifentanil. Para tal, alocaram setenta e dois adultos intubados, ASA I ou II em seis grupos: remifentanil em 0,1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 0,15 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 0,2 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 0,3 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 0,4 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ e um grupo controle que não recebeu remifentanil. Ao término, concluíram que associação de remifentanil não reduziu a EC_{50} de propofol. As doses de propofol empregadas foram similares às utilizadas no presente estudo (2,4-2,9 $\mu\text{g}/\text{mL}$).

Então, se o remifentanil pode auxiliar a hipnose, mas não influenciar os valores BIS, pode-se ter alguns casos com os mesmos valores de BIS, mas com diferentes graus de profundidade anestésica, considerando que a dose do remifentanil foi variável e individualmente titulada. Isto talvez justifique a diferença de resposta sobre os índices de VFC após redução ou interrupção das drogas anestésicas com valores iguais de BIS, mas diferentes doses de remifentanil. Pode-se também questionar os possíveis incrementos no BIS induzidos pela estimulação que foram bloqueados pelo opioide. Entretanto, como o remifentanil foi utilizado em todas as pacientes e o período de coleta

dos dados era predominantemente na fase de sutura ou ausência de intervenção podemos dizer que as variações pela estimulação foram similares entre os grupos.

Observou-se que com a mudança de plano anestésico, apesar da observação de incrementos nos valores do BIS e da A_{ASR} em todos os casos da TI e em cinco casos da TVT, estes não foram equivalentes e variaram caso a caso, ocorrendo tanto grande variações de BIS com pequenas variações da A_{ASR} quanto grandes variações da A_{ASR} com pequenas variações de BIS, o que torna difícil sugerir o papel de ambos como preditores de recuperação anestésica. O papel do BIS foi avaliado por MARTÍN-CANCHO *et al.* (2005). Eles determinaram e compararam o grau de hipnose atingido durante a anestesia com sevoflurano e propofol em animais usando o BIS como preditor de alterações hemodinâmicas durante a anestesia e recuperação. Para tal, mantiveram 20 coelhos anestesiados com sevoflurano (3,7 % ET) ou propofol (0,6 mg/kg/min). Em ambos os grupos houve redução do BIS pós-indução versus *baseline*. Após a interrupção da anestesia, o BIS foi maior com propofol que com sevoflurano (69 versus 49), mas a recuperação foi mais rápida com sevoflurano. Assim, um BIS maior no PB pode não configurar uma recuperação do estado anestésico e, portanto o aumento da A_{ASR} pode não ocorrer. Os autores concluíram que o BIS pode ser utilizado para diferenciar os estados de consciência versus inconsciência em coelhos, mas não foi útil para avaliar e prever a velocidade de recuperação do agente anestésico

V.1.4 Sobre a VFC no domínio do tempo

Tem sido evidenciado que a VFC diminui durante a anestesia (MÄENPÄÄ *et al.*, 2007), mas tem sido proposta variar com o agente anestésico (PICKER *et al.*, 2001). Por isso, foram registrados os índices (SDNN, RMSSD e pNN50) em duas técnicas anestésicas, TI com sevoflurano e TVT com o propofol.

Tanto no grupo TI quanto no TVT somente o RMSSD apresentou aumento significativo com a mudança para o PB. Nos casos 1, 4 e 6 do grupo TI foram observados maiores valores de todos os índices na fase de manutenção do que no PB. Enquanto que no grupo TVT, seis casos (exceto o caso 4) apresentaram ao longo de todo o período de registro, incrementos e reduções de todos os índices e também, valores no PB menores do que os observados na fase de manutenção.

Os nossos resultados foram similares aos de MÄENPÄÄ *et al.* (2007). Eles avaliaram a VFC em 24 indivíduos saudáveis em duas etapas. Na primeira etapa do estudo, 8 pacientes receberam sevoflurano e 8, propofol nas concentrações 1,0, 1,5 e 2,0 de CAM/EC50; enquanto que na segunda etapa do estudo, os 8 indivíduos restantes receberam sevoflurano, sevoflurano + 70 % N₂O₂, propofol, propofol +70 % N₂O₂ nas doses apropriadas para a manutenção do BIS o mais próximo de 40. Ao término, verificaram que o sevoflurano e o propofol deprimiram a VFC de forma similar com reduções significativas nas etapas 1 e 2 do RMSSD, pNN50 e de AF na etapa 1.

Em animais, os resultados também foram similares aos do presente estudo. PICKER *et al.* (2001) avaliaram a atividade cardíaca vagal em 7 cachorros em ventilação espontânea por meio da análise no domínio do tempo (SDNN) e da frequência (AF: 0,15-0,5 Hz) e BF (0,04-0,15 Hz). Assim como os estudos em humanos, também observaram reduções do SDNN. A VFC foi reduzida em 80 % com a perda de consciência (transição de acordado para 1 CAM) e, adicionalmente reduzida em concentrações maiores que 2 CAM.

Contrariamente, KANAYA *et al.* (2003) analisaram a VFC no domínio da frequência (AF, BF e BF/AF) em 30 pacientes durante a indução anestésica com propofol ou sevoflurano; então, observaram que a indução da anestesia com propofol ocasionou reduções da PA e AF concomitante com a redução do BIS. Já a indução com sevoflurano não acarretou alterações na FC, PA e AF; logo, os autores concluíram que o sevoflurano apresenta discreto ou nenhum efeito sobre o tônus cardíaco parassimpático.

Diferentemente de KANAYA *et al.* (2003), no presente estudo não foram observados diferentes efeitos sobre a VFC entre a TI e a TVT com relação à depressão desta. Talvez a diferença de resultados entre o estudo de KANAYA *et al.* (2003) e os demais tenha sido provocada pelo uso de diferentes doses dos agentes, considerando que NARUO *et al.* (2005) reportaram que a inibição da transmissão colinérgica pós-sináptica possa aumentar de acordo com a concentração do sevoflurano, assim quanto maior a dose, maior inibição da transmissão.

Apesar da obtenção de índices com valores similares aos dos estudos de MÄENPÄÄ *et al.* (2007), uma limitação deste estudo foi a ausência de coleta dos dados com o paciente acordado. Apenas foram coletados dados da fase pós-indução e manutenção e, com intuito de avaliar a influência do plano anestésico (concentração das drogas), a coleta dos dados foi realizada até a redução progressiva das drogas previamente à desconexão da ventilação mecânica e extubação.

Assim, tem-se a indicação do efeito depressor dos agentes anestésicos sobre a VFC. MÄENPÄÄ *et al.* (2007) citaram duas hipóteses para justificar tal redução durante a anestesia. A primeira hipótese supõe que os agentes anestésicos causam vasodilatação e influenciam a contratilidade miocárdica; assim, reduzem a PA, que então, pode reduzir por reflexo a atividade vagal eferente no nodo sinusal. Ademais, apesar de a anestesia atenuar o BRF, este ainda pode estar presente durante a anestesia suave e moderada e, portanto, explicar a profunda depressão do tônus parassimpático em 1 CAM/EC₅₀. A segunda hipótese sugere que os anestésicos podem deprimir a função do núcleo no tronco encefálico responsável pelo controle hemodinâmico

Acrescenta-se também o efeito dos anestésicos voláteis, tais como o sevoflurano, sobre a corrente de Ca²⁺. HIROTA *et al.* (1999) observaram que os anestésicos voláteis reduziram a corrente de Ca²⁺ em neurônios parassimpáticos isolados de corações de rãs. Tal redução pode induzir um decréscimo na liberação de Ach a partir das terminações ganglionares e isto poderia explicar, em parte, a atenuação das atividades eferoras vagais observadas em humanos e animais experimentais.

Considerando que SDNN, RMSSD, pNN50 e A_{ASR} são modificados, entre outros fatores, pela a atividade cardíaca vagal eferente, o decréscimo destes sem incrementos na FC sugere uma atividade vagolítica da anestesia. Entretanto, em alguns casos, as maiores A_{ASR} ocorreram na fase de manutenção, com doses mais altas de agentes anestésicos; talvez, nestes casos haja um menor desacoplamento dos osciladores biológicos de forma similar à hipótese de GODIN *et al.* (1996). Eles sugeriram que órgãos saudáveis comportam-se como osciladores biológicos que se acoplam durante o desenvolvimento humano. Este organizado acoplamento é mantido por meio de redes de comunicação, incluindo componentes neurais, humorais e de citocinas. Pode-se pensar que, talvez, durante a anestesia, ocorra um desacoplamento dos sistemas cardiovascular, respiratório e neurológico, mas diferentemente do desacoplamento observado na síndrome de disfunção múltipla dos órgãos (GODIN *et al.* 1996), este é reversível e dependente das características individuais; por isso, a observação em alguns casos de incrementos e reduções dos índices ao longo do período de registro.

V.1.5 Sobre a F_{ASR}

Neste estudo, tanto no grupo TI quanto no grupo TVT não foi observado um padrão uniforme da F_{ASR} entre os indivíduos, ou seja, a F_{ASR} foi classificada tanto como

positiva quanto negativa e, em poucos casos como indefinida. Ademais, no mesmo plano anestésico, em alguns casos a F_{ASR} apresentou baixa coerência entre os ciclos e a classificação segundo os critérios adotados não refletiu o real padrão de F_{ASR} .

Tanto no grupo TI quanto no grupo TVT, em alguns casos, a classificação foi alterada com a mudança de planos anestésico (de positiva para negativa ou de negativa para positiva). Poderia-se supor, então, que a mudança de plano anestésico ocasionou a mudança na F_{ASR} . Entretanto, conforme observado em cada caso, a classificação da F_{ASR} variou ao longo de todo o período de registro. Observou-se em algumas pacientes, mesmo na fase de manutenção, ora a F_{ASR} foi positiva ora negativa e, assim como mostrado por VAN DE LOUW *et al.* (2008), em VM alguns pacientes podem exibir F_{ASR} constante e outros F_{ASR} , variável.

Assim, a F_{ASR} pareceu variar independente da anestesia (plano e agente anestésico). Destaca-se que neste trabalho, a F_{ASR} foi analisada com dois diferentes agentes, TI (sevoflurano) e TVT (propofol) porque estudos em animais (BOUAIRI *et al.*, 2004, TZENG *et al.*, 2005) apontavam uma possível dependência do agente anestésico. Entretanto, diferentemente destes, o agente anestésico não foi o determinante do comportamento da F_{ASR} , considerando que este não diferiu entre os grupos. Contudo, o presente protocolo, além de ter sido realizado em humanos sob VM, também não foram empregados os mesmos agentes que BOUARI *et al.* (2004) e TZENG *et al.* (2005).

Nota-se que o estudo de BOUAIRI *et al.* (2004) sugeria um possível efeito preponderante do agente anestésico, pois todos os ratos estavam sob VE. Mas, no presente trabalho, além do agente anestésico, outro fator que poderia alterar a F_{ASR} seria a VPP, pela alteração mecânica decorrente da manutenção de pressão positiva das vias aéreas durante todo ciclo respiratório conforme discutido a seguir.

V. 2 Efeito da VM: VPP e ajustes de PEEP

Em ventilação mecânica controlada, parâmetros ventilatórios, em especial o V_T e a PEEP, devem ser ajustados de forma adequada para evitar a VILI. Em pacientes críticos, a PEEP é recomendada para pacientes com LPA (BROWER *et al.*, 2004) por reduzir a proporção não aerada dos pulmões e melhorar a oxigenação. Ademais, mesmo em indivíduos anestesiados com pulmões saudáveis, há estudos que propõem que a estratégia protetora (uso de baixos V_T e aplicação de PEEP) deve ser utilizada (CHOI *et*

al., 2006, SHULTZ *et al.*, 2007, WOLTHUIS *et al.* 2008). Entretanto, há outros estudos em que não mostraram diferenças entre a estratégia protetora e demais estratégias (uso de altos V_T e ZEEP) (WRIGGER *et al.*, 2000, WRIGGER *et al.* 2004). Sabe-se que incrementos no V_T e diminuição da FR aumentam a A_{ASR} (HISRCH & BISHOP, 1981, HAYANO *et al.*, 1996, KOBAYASHI, 1998, GIARDINO *et al.*, 2003). No entanto, estudos sobre a influência da aplicação da PEEP sobre a A_{ASR} , F_{ASR} e VFC no domínio do tempo em indivíduos anestesiados e sob VM, na ausência de LPA, não foram encontrados na literatura. Assim, foram comparados os efeitos de três ajustes de PEEP sobre a VFC: ZEEP, considerando o emprego ainda usual no perioperatório, e, também de dois níveis de PEEP: 5 cmH₂O (recomendado para prevenir VILI, ANÔNIMO, 2000) e 10 cmH₂O (recomendado no edema agudo pulmonar, ANÔNIMO, 2000) supondo que o efeito mecânico da PEEP ocasionasse alteração na VFC.

V. 2.1 Sobre a F_{ASR}

Analisou-se a F_{ASR} em 14 anestesiadas sob VM com volume-minuto e plano anestésico constantes, mas com variação no nível de PEEP aplicado. A F_{ASR} foi classificada positiva, negativa ou indefinida de acordo com a posição do IRR_{\min} no ciclo respiratório. Na maioria dos casos do grupo TVT, a F_{ASR} foi classificada como positiva e apenas em um 1 caso como indefinida em 2 etapas (ZEEP e PEEP 5 cmH₂O), enquanto que no grupo TI, em grande parte dos casos, a F_{ASR} foi classificada como negativa e 2 casos em PEEP de 10 cmH₂O como indefinida. Observou-se F_{ASR} negativa tanto em ZEEP quanto em PEEP (5 cmH₂O ou 10 cmH₂O), ou seja, independente do valor de PEEP aplicado e em diferentes valores de PI.

Sabe-se que durante a ventilação espontânea (VE), a PI torna-se negativa durante a inspiração, levando a um aumento volume sistólico do ventrículo direito e redução do volume sistólico do ventrículo esquerdo (DE CORT *et al.*, 1993). Durante a expiração, o aumento da PA provoca estimulação vagal e decréscimo da FC. Então, como as variações da PI em VE parecem ser importantes para a geração de um padrão normal da variabilidade da FC da respiração, durante a VPP, a inversão da F_{ASR} poderia ocorrer. Entretanto, somente o estudo YLI-HANKALA *et al.* (1991) suporta esta hipótese. Assim como neste estudo, os resultados de TZENG *et al.* (2005), em animais,

e de COOPER *et al.* (2004) e de VAN DE LOUW *et al.* (2008), em humanos, foram diferentes.

YLI-HANKALA *et al.* (1991) avaliaram 28 pacientes anestesiados com isoflurano e enflurano sob VM e somente 2 pacientes não apresentaram inversão da F_{ASR} . Contrariamente aos estudos em animais (BOUAIRI *et al.*, 2004, TZENG *et al.* 2005), atribuíram este resultado à VPP. Apesar de os agentes não terem sido os mesmos do presente estudo, houve a associação da VM e VPP e, diferentemente dos resultados aqui apresentados, a maioria dos casos apresentou F_{ASR} negativa. Os autores não justificaram os dois casos em que a F_{ASR} foi classificada como positiva. Contrariamente, COOPER *et al.* (2004), na ausência de anestesia, não observaram a inversão de F_{ASR} em 12 indivíduos durante a VPP via máscara facial. Provando, assim como neste estudo, que é possível haver F_{ASR} positiva sob VPP. Os estudos descritos previamente caracterizavam a F_{ASR} como positiva ou negativa, mas os resultados de VAN de LOUW *et al.* (2008) foram diferentes. Eles investigaram a variabilidade da PAS e da FC em pacientes sob VM com LPA e, em contraste com o padrão associado com a respiração espontânea, a PAS aumentou durante a inspiração e diminuiu durante a expiração em todos os pacientes. A diferença de fase entre a PAS e o sinal respiratório foi constante, indicando que o efeito mecânico da respiração foi o principal determinante da variabilidade da PAS. Por outro lado, a variabilidade da FC exibiu fase não constante com o ciclo respiratório, não sendo classificada nem como positiva nem como negativa.

Recentemente VAN de LOUW *et al.* (2010a 2010b) avaliaram, assim como no presente estudo, os efeitos da PEEP sobre a A_{ASR} e F_{ASR} . VAN de LOUW *et al.* (2010a) empregaram dois níveis PEEP (5 cmH₂O e 10 cmH₂O) em 23 pacientes críticos com LPA. Ao término, verificaram que em 10 cmH₂O, 12 pacientes apresentaram padrão constante e A_{ASR} menor que os outros 11 pacientes e, 4 pacientes que exibiram um padrão variável em PEEP de 5 cmH₂O estabilizaram com PEEP de 10 cmH₂O. Diferentemente, neste estudo não foi observadas alterações de F_{ASR} associadas a um determinado nível de PEEP. Mas assim como os resultados de VAN DE LOUW *et al.* (2010a), em alguns casos, a F_{ASR} apresentou um padrão com baixa coerência, variando momento a momento para cada ciclo respiratório. Assim, a classificação como positiva negativa ou indefinida foi válida apenas para os casos com coerência entre os ciclos, com um padrão estável e com valores de A_{ASR} significantes para a classificação.

Posteriormente, VAN DE LOUW *et al.* (2010b) avaliaram e compararam a F_{ASR} em três grupos de indivíduos (saudável, pacientes sob VM e pacientes com diagnóstico de morte encefálica). Ao término, assim como no presente trabalho, observaram nos pacientes em VM e sem lesão encefálica, uma grande variação (0° - 260°) da F_{ASR} ou a F_{ASR} seja poderia ser classificada de acordo com os critérios adotados como positiva ou negativa. No grupo controle, a F_{ASR} variou de 180° - 250° e em pacientes com morte encefálica, a F_{ASR} apresentou padrão inverso (0 - 90°). Propuseram, então, que durante a VM, os centros do tronco encefálico devem induzir variações largas da fase não sincrônica com o efeito mecânico da respiração.

Destaca-se que VAN DE LOUW *et al.* (2008 e 2010a) estudaram pacientes críticos internados em unidade de terapia intensiva sedados com e com critérios para LPA, alguns em uso de drogas vasopressoras. Neste estudo, apesar da heterogeneidade com relação à idade (dentro do grupo) e ao IMC (entre os grupos), as pacientes apresentavam melhor estado físico (nove ASA II e três ASA I), não possuíam doença pulmonar e não estavam em uso de drogas vasopressoras. Mesmo com a diferença entre a amostra de VAN DE LOUW *et al.* (2008) e aqui estudada, os resultados de ambos mostraram a existência de um padrão não uniforme da F_{ASR} . Sugerindo, então, que seja em pacientes críticos e graves ou em cirúrgicos, seja homem ou mulher, seja em uso de drogas vasopressoras ou de diferentes agentes anestésicos, a VPP e suas consequentes alterações mecânicas, estímulo vagal e reflexo barorreceptor não sejam os únicos determinantes da VFC.

Quanto ao controle parassimpático mediado pelos vagos, dois estudos sugerem uma possível dissociação. YLI-HANKALA *et al.* (1993) verificaram em adultos anestesiados sob VM que a ASR não desapareceu com a atropina e, TZENG *et al.* (2005) concluíram que a ASR não é uma medida de tônus cardíaco vagal durante a anestesia já que a vagotomia não aboliu a ASR em ratos. Logo, os mecanismos de geração da ASR durante a VPP não parecem estar sobre o controle parassimpático.

Destaca-se ainda que o padrão típico da ASR, descrito como aumento do número de batimentos na inspiração, não foi observado por TZENG *et al.* (2009) em 12 indivíduos durante a respiração controlada.

Então, neste estudo, não houve um padrão único de F_{ASR} com variações tanto inter quanto intra-individual. Ademais, a variação da F_{ASR} não pôde ser associada nem ao plano anestésico e nem aos níveis de PEEP aplicados, talvez pela resposta individual

à interação VPP e anestesia, talvez pela modificação dos diversos mecanismos envolvidos na VFC.

V.3 Limitações

V.3.1 Amostra

O tamanho da amostra, ainda que pequeno, estava dentro da faixa de estudos similares descritos na literatura (POMFRETT *et al.*, 1994, GIARDINO *et al.*, 2003, PAISANSATHAN *et al.*, 2007). Pretendia-se um tamanho maior, mas houve necessidade de exclusão de seis casos devido à baixa qualidade do sinal de ECG e tempo limitado para a coleta dos dados. Apesar de os grupos TI e TVT só diferirem em relação ao IMC, dentro de cada grupo, observou-se heterogeneidade em relação à idade. Sabendo-se que o envelhecimento altera o funcionamento dos sistemas fisiológicos, poder-se-ia ter restringido uma faixa etária. No entanto, o objetivo desta pesquisa foi caracterizar as interações cardiorrespiratórias em pacientes submetidas à cirurgia; logo, a heterogeneidade da amostra reflete o perfil desta população configurado por alguns extremos de idade e diferentes IMC.

V.3.2 Protocolo de anestesia

A divisão dos planos anestésicos exibiu limitação com relação ao grau de profundidade anestésica avaliado pelo BIS. Os valores de BIS no PB permaneceram dentro da faixa recomendada pelo fabricante para a AG, o que sugere que os planos eram muito próximos; entretanto, aguardar um BIS maior implicaria em ausência de coleta do sinal respiratório em VM. Ademais, o uso concomitante do remifentanil pode ter aumentado o grau de profundidade anestésica no PA, sem ter alterado o BIS.

O tempo entre a interrupção da anestesia e o início da ventilação manual e/ou espontânea não foi o mesmo para todas as pacientes; logo, algumas pacientes permaneceram por um maior período de tempo sob VM no PB, o que possibilitou um maior tempo para recuperação na anestesia e conseqüentemente da VFC.

Não foi registrada a VFC com a paciente acordada em ventilação espontânea, pré-indução anestésica; logo, não há valores de referência para os índices de cada paciente.

Ainda sobre a VFC, os índices no domínio do tempo (SDNN, RMSSD e pNN50) foram calculados a partir de registros curtos de apenas 2 min. Usualmente estes índices são calculados a partir de um registro longo e contínuo de ECG. Contudo, devido à presença de artefatos em diversos períodos de intervenção, não foi possível a realização da coleta contínua.

V.3.3 Protocolo de ventilação

O tempo de permanência em cada etapa (4 min) pode ter sido insuficiente para a observação de alterações significativas na VFC, em especial na F_{ASR} . Tempos de permanência maiores implicariam em alterações de concentrações dos agentes anestésicos e do posicionamento da paciente.

V.3.4 Classificação da F_{ASR}

A adoção de critérios prévios para seleção dos casos elegíveis à classificação teria evitado a aplicação de classificação em casos sem coerência entre os ciclos e com amplitude demasiadamente pequena já que a existência de um ponto mínimo no padrão médio permitiu a detecção do IRR_{\min} pelo algoritmo utilizado e, em seguida, uma resposta de acordo com os critérios de classificação utilizados. As Figuras V-1 e V-2 apresentam dois exemplos.

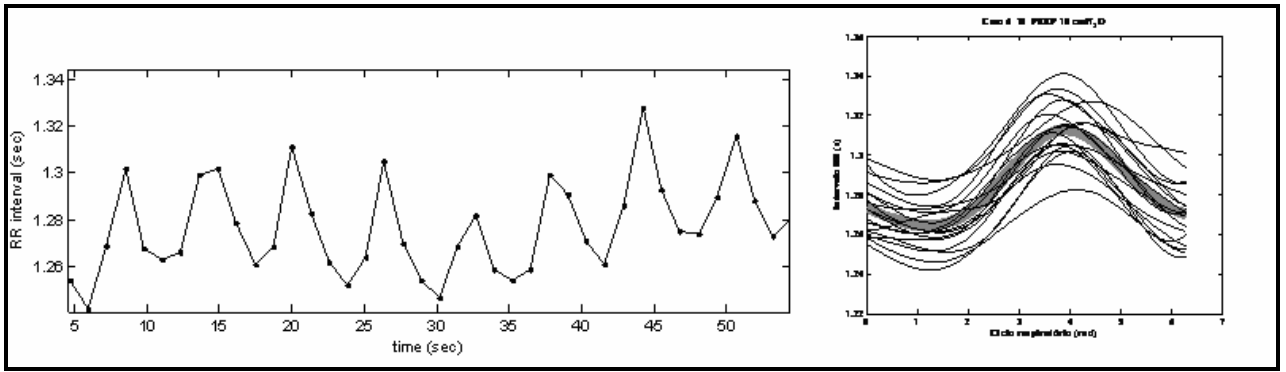


Figura V-1: Caso com coerência entre os ciclos, classificação válida. À esquerda, série de intervalos RR, à direita padrão médio pelo método de GILAD *et al.* (2005).

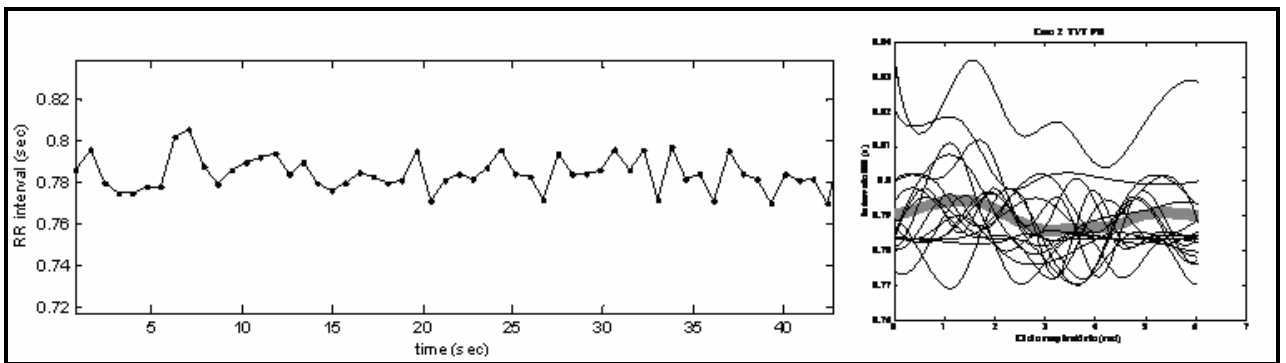


Figura V-2: Caso com A_{ASR} muito baixa, classificação não válida. À esquerda, nota-se na série de intervalos RR um número maior de batimentos no tempo que o caso anterior; à direita grande variação entre os ciclos, ausência de coerência.

VI. Conclusão

Ainda não está completamente elucidado se os anestésicos sevoflurano e propofol apresentam diferentes efeitos sobre a VFC (em especial sobre a ASR) e, ainda se na interação anestesia e VFC, há uma dependência maior do agente ou do plano anestésico. Este trabalho buscou contribuir neste sentido e os resultados indicam que parece não haver diferenças de efeitos entre o sevoflurano e propofol sobre a VFC, considerando que ambos os agentes deprimiram a VFC de forma similar, mas dependente da profundidade anestésica, configurado por baixos valores de todos os índices no PA e pelos incrementos significativos no PB da A_{ASR} no grupo TI e do RMSSD para ambos os agentes. A não observação de aumento significativo no PB sobre o SDNN em ambos os grupos e sobre a A_{ASR} no grupo TVT deveu-se, possivelmente, a limitações do protocolo de anestesia (doses de remifentanil, limites de BIS e momento de interrupção da VM).

Também foi avaliado o efeito da PEEP sobre a VFC, um ajuste ventilatório importante e distinto dos já bastantes estudados (FR e volume corrente). Verificou-se, que a tanto a ausência de PEEP (ZEEP) quanto a aplicação de PEEP (5, 10 cmH₂O) parecem não alterar a A_{ASR} , o SDNN e o RMSSD.

Outro acréscimo deste estudo foi a análise da F_{ASR} na associação anestesia geral e VM. Verificou-se que é possível haver F_{ASR} positiva na vigência de VPP e anestesia. Na verdade, a F_{ASR} não apresenta padrão único, podendo ser classificada como positiva, negativa ou indefinida independente de ajustes ventilatórios (PEEP) ou da anestesia (planos e agentes anestésicos).

Por fim, propõe-se que os diferentes comportamentos da VFC e da F_{ASR} podem refletir respostas individuais à associação de VM e anestesia ou diferentes graus de atenuação da função autonômica. Sugere-se a realização de estudos com número maior de indivíduos como também, com doses controladas de remifentanil, diferentes limites de BIS, para assegurar planos anestésicos realmente distintos.

Referências Bibliográficas

AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS TASK FORCE ON INTRAOPERATIVE AWARENESS, 2006, “Practice Advisory for Intraoperative Awareness and Brain Function Monitoring”, *Anesthesiology*, v. 104, pp. 847-864.

ANÔNIMO, 2000, “II Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica”, *Jornal de Pneumologia*, v.26, n. 2, pp. S3 - S68.

ANREP, G. V., SEGALL, H. N., 1926, “The central and reflex regulation of the heart rate”, *Journal of Physiology*, v. 61, pp. 215-231.

ARONSON, W. L., MCAULIFFE, M. S., MILLER, K., 2003, “Variability in the American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification Scale”, *AANA.J*, v. 71, n. 4, pp. 265- 274.

BARD, J. W., 2001, “The BIS monitor: a review and technology assessment”. *AANA Journal*, v.69, n.6, pp.477- 483.

BEDA, A., 2007, *Cardiovascular and respiratory responses to psychophysiological tasks: Methodological issues for assessing autonomic regulation*, D.sc.thesis, University of Southampton, Southampton, U.K.

BERNE, R. M., & LEVY, M. L., 2000, *Fisiologia*. 4 ed. Rio de Janeiro, Guanabara-Koogan.

BERNTSON, G., BIGGER, T., ECKBERG, D., 1997, “Heart rate variability: Origins, methods, and interpretative caveats”, *Psychophysiology*, v. 34, pp. 623- 648.

BILCHICK, K. C., BERGER, R. D., 2006, “Heart Rate Variability”, *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, v.17, n.6, pp. 691- 694.

BIGGER, J. T., FLEISS, J. L., STEINMAN, R.C., *et al.*, 1992a, “Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction”, *American Journal of Cardiology*, v. 69, pp. 891- 898.

BIGGER, J. T., FLEISS, J. L., STEINMAN, R. C., *et al.*, 1992b, “Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction”, *Circulation*, v. 85, pp. 164-171.

BLUES, C. M., POMFRETT, C. J. D., 1998, “Respiratory sinus arrhythmia and clinical signs of anaesthesia in children”, *British Journal of Anaesthesia*, v. 81, pp. 333-337.

BOUAIRI, E., NEFF, R., EVANS, C., *et al.*, 2004, “Respiratory sinus arrhythmia in freely moving and anesthetized rats”, *Journal of Applied Physiology*, v. 97, pp. 1431-1436.

BROWER, R.G., LANKEN, P.N., MACINTYRE, N., *et al.*, 2004, “Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome”, *New England Journal of Medicine*, v. 351, n. 4, pp. 327-336.

BUCHHEIT, M., 2010, “Respiratory sinus arrhythmia and pulmonary gas exchange efficiency: time for a reappraisal”, *Exp Physiol*, v. 95, n.7, pp. 767.

CARVALHO, N.C.S., 2008, *Comparação de métodos para classificação da arritmia sinusal respiratória durante a ventilação mecânica por pressão positiva*, Dissertação de Mestrado, Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro.

CHOI, G., WOLTHUIS, E.K, BRESSER, P., *et al.*, 2006, “Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents alveolar coagulation in patients without lung injury”, *Anesthesiology*, v.105, pp. 689-695.

CHEN, Z., PURDON, P. L., PIERCE, E. T., *et al.*, 2009, “Linear and Nonlinear Quantification of Respiratory Sinus Arrhythmia during Propofol General Anesthesia”, *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.*, v. 1, pp. 5336-5339.

COOPER, H. E., CLUNTON-BROCK, T. H., PARKES, M. J., 2004, “Contribution of the respiratory rhythm to sinus arrhythmia in normal unanesthetized subjects during positive-pressure mechanical hyperventilation”, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 286, n. 1, pp. H402-H411.

DALY, M. B. D., JONES, J. F. X., 1998, “Respiratory modulation of carotid and aortic body reflex left ventricular inotropic responses in the cat”, *Journal of Physiology*, v.509, pp. 895-907.

DALY, M. D., 1991, “Some reflex cardioinhibitory responses in the cat and their modulation by central inspiratory neuronal activity”, *Journal of Physiology*, v. 439, pp. 559-577.

DALY, M. D. B., KIRKMAN, E., 1989, “Differential modulation by pulmonary stretch afferents of some reflex cardioinhibitory responses in the cat”, *Journal of Physiology*, v. 417, pp. 323-341.

DALY, M. D. B., SCOTT, M. J., 1963, “The cardiovascular responses to stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog”, *Journal of Physiology*, v. 165, pp.: 179-197.

DAVIDSON, N. S., GOLDNER, S., McCLOSKEY, D. I., 1976, “Respiratory modulation of baroreceptor and cardiac vagal efferent nerve activity chemoreceptor reflexes affecting heart rate and”, *Journal of Physiology.*, v. 259, pp. 523-530.

DE CORT, S. C., INNES, J. A., GUZ, A. “Effect of positive and negative step changes in intrathoracic pressure on left ventricular function in conscious man”, *Journal of Physiology*, v. 472, pp.: 513 – 520, 1993.

DENAULT, A. Y., GORCSAN, J., PINSKY, M. R., 2001, "Dynamic effects of positive-pressure ventilation on canine left ventricular pressure-volume relations", *Journal of Applied Physiology*, v. 91, n.1, pp. 298-308.

DONCHIN, Y., FELD, J. M., PORGES, S.W., 1985, "Respiratory sinus arrhythmia during recovery from isoflurane-nitrous oxide anesthesia", *Anesthesia & Analgesia*, v. 64, n.8, pp.811-815.

DUGGAN, M., KAVANAGH, B. P., 2005, "Pulmonary Atelectasis: a Pathogenic Perioperative Entity", *Anesthesiology*, v. 102, n.4, pp. 838-854.

ECKBERG, D. L., 1983, "Human sinus arrhythmia as an index of vagal cardiac outflow", *Journal of Applied Physiology*, v. 54, pp. 961-966.

ECKBERG, D. L., 2003, "The human respiratory gate", *Journal of Physiology*, v. 548, n. 2, pp.339 -352.

ECKBERG, D.L., 2009, "Point: Counterpoint: Respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism", *Journal of Applied Physiology*, v. 106, pp. 1740-1744.

FERREIRA, D.A., NUNES, C.S., ANTUNES, L.M., *et al.*, 2006, "The effect of a remifentanil bolus on the bispectral index of the EEG (BIS) in anaesthetized patients independently from intubation and surgical stimuli", *European Journal of Anaesthesiology*,v. 23, pp.305-310.

GANDEVIA, S. C., McCLOSKEY, D.I., POTTER, E. K., "Inhibition of baroreceptor and chemoreceptor reflexes on heart rate by afferents from the lungs", *Journal of Physiology*, v. 276, pp.369-381, 1978.

GIANNELLA-NETO, A., BELLIDO, C., BARBOSA, R. B., *et al.*, 1998, "Design and Calibration of Unicapillary Pneumotachographs", *Journal of Applied Physiology*, v. 84, n.1, pp. 335-343.

GIARDINO, N. D., GLENNY, R. W., BORSON, S., *et al.*, 2003, "Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 284, pp. H1585-H1591.

GILAD, O., SWENNE, C. A., DAVRATH, L. R., *et al.*, 2005, "Phase-averaged characterization of respiratory sinus arrhythmia pattern", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 288, pp. H504-H510.

GILBEY, M.P., JORDAN, D., RICHTER, D.W., 1984, "Synaptic mechanisms involved in the inspiratory modulation of vagal cardio-inhibitory neurones in the cat", *Journal of Physiology*, v. 356, pp. 65-78.

GLASS, P. S., BLOOM, M., KEARSE, L., *et al.*, 1997, "Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers", *Anesthesiology*, v. 86, pp. 836-847.

GODIN, P. J., BUCHMAN, T. G., 1996, "Uncoupling of biological oscillators: a complementary hypothesis concerning the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome", *Critical Care Medicine*, v. 24, n. 7, pp. 1107-1116.

GOLDSMITH, R. L., BIGGER, J. T., STEINMAN, R. C., *et al.*, 1992, "Comparison of 24-hour parasympathetic activity in endurance-trained and untrained young men", *Journal of American College of Cardiology*, v. 20, n. 3, pp.552-558.

GOLDSTEIN, B., FISER, D. H., KELLY, M. M., *et al.*, 1998, "Decomplexification in critical illness and injury: relationship between heart rate variability, severity of illness, and outcome", *Critical Care Medicine*, v.26, n. 2, pp.352-357.

GROSSMAN P., TAYLOR E., 2007, "Toward understanding respiratory sinus arrhythmia: Relations to cardiac vagal tone, evolution and biobehavioral functions," *Biological Psychology*, v. 24, pp. 263-285.

GROSSMAN, P., WILHELM, F. H., SPOERLE, M., 2004, "Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity", *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory*, v. 287, pp.H728-H734.

GUIGNARD, B., MENIGAUX, C., DUPONT, X., *et al.*, 2000, "The effect of remifentanil on the bispectral index change and haemodynamic responses after endotracheal intubation", *Anesthesia & Analgesia*, v. 90, pp. 161-167.

GUYTON, A. C., HALL, J. E., 2002, *Tratado de Fisiologia Médica*. 10 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

GUZ, A., INNES, J. A., MURPHY, K., 1987, "Respiratory modulation of left ventricular stroke volume in man measured using pulsed Doppler ultrasound", *Journal of Physiology*, v.393, pp. 499-512.

HAYANO J., YASUMA F., OKADA A., *et al.*, 1996, "Respiratory Sinus Arrhythmia, a Phenomenon improving Pulmonary Gas Exchange and Circulatory Efficiency", *Circulation*, v. 94, pp. 842-847.

HAYANO J., YASUMA F., 2003, "Hypotesis: Respiratory Sinus Arrhythmia is an Intrinsic Resting Function of Cardiopulmonary system", *Cardiovascular Research*, v. 58, pp. 1- 9.

HAYANO, J., SAKAKIBARA, Y., YAMADA, M., 1990, "Decreased Magnitude of Heart Rate Spectral Components in Coronary Artery Disease Its Relation to Angiographic Severity", *Circulation*, v. 81, pp. 1217-1224.

HAYMET, BT., McCLOSKEY, DI. , 1975, "Baroreceptor and chemoreceptor influences on heart rate during respiratory cycle in the dog", *Journal of Physiology*, v.245, pp. 699- 712.

HELLMAN, J. B., STACY, R. W., 1976, "Variation of respiratory sinus arrhythmia with age", *Journal of Applied Physiology*, v. 41, n. 5(Nov), pp.734-738.

HIRSCH, J. A., BISHOP, B., 1981, "Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 241, n. 4, pp.H620 - H629.

HIROTA, K., MASUDA, A., ITO, Y., 1999, "Volatile anesthetics reduce calcium current in parasympathetic neurons from bullfrog hearts", *Anesthesia & Analgesia*, v. 89, pp.225-229.

HRUSHESKY, W. J., FADER, D., SCHMITT, O., GILBERTSEN, V., 1984 "The respiratory sinus arrhythmia: a measure of cardiac age", *Science*, v.224, n. 4652, pp.1001-1004.

INNES, J. A., DE CORT, S. C., KOX, W., GUZ, A., 1993, "Within-breath modulation of left ventricular function during normal breathing and positive-pressure ventilation in man", *Journal of Physiology*, v. 460, pp. 487-502.

IRNATEN M., WANG J., VENKATESAN P., *et al.*, 2002, "Ketamine inhibits presynaptic and postsynaptic nicotinic excitation of identified cardiac parasympathetic neurons in nucleus ambiguus", *Anesthesiology*, v. 96, pp. 667-674.

JÖNSSON, P., 2007, "Respiratory sinus arrhythmia as a function of state anxiety in healthy individuals", *International Journal of Psychophysiology*, v. 63, pp. 48-54.

KANAYA, N., HIRATA, N., KUROSAWA, S., *et al.*, 2003, "Differential Effects of Propofol and Sevoflurane on Heart Rate Variability", *Anesthesiology*, v.98, pp.34-40.

KAREMAKER, J. M., 2009, "Counterpoint : Respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism", *Journal of Applied Physiology*, v. 106, pp.1742-1743.

KLEIGER, R. E., MILLER, J. P., BIGGER, J. T. *et al.*, 1987, "Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction", *American Journal of Cardiology*, v.59, pp.256- 262.

KOBAYASHI, H., 1998, "Normalization of Respiratory Sinus Arrhythmia by Factoring in Tidal Volume", *Applied Human Science*, v. 17, n.5, pp.207- 213.

KOBAYASHI, H., 1996, "Postural Effect on Respiratory Sinus Arrhythmia with Various Respiratory Frequencies", *Applied Human Science*, v. 15, n. 2, pp.87- 91.

KOH, J., BROWN, T. E., *et al.*, 1998, "Contributions of tidal lung inflation to human R-R interval and arterial pressure fluctuations", *Journal of Autonomic Nervous System*, v. 68, pp. 89-95.

KOITABASHI, T., JOHANSEN, J. W., SEBEL, P. S., 2002, "Remifentanyl dose/electroencephalogram bispectral response during combined propofol/regional anesthesia", *Anesthesia & Analgesia*, v. 94, n. 6, pp. 1530-1533.

LA ROVERE, M. T., BIGGER, J. T., MARCUS, F. I., *et al.*, 1998, "Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction" ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators, *Lancet*, v. 351, pp. 478- 484.

LANFRACHI, P., SOMERS, V., 2002, "Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications", *Am J Physiol Inter Comp Physiol*, v. 283, pp. R815- R826.

LEVITZKY, M., 2004, *Fisiologia Pulmonar*, 6^o ed., São Paulo, Manole.

LYSAKOWSKI, C., DUMONT, L., PELLEGRINI, M., *et al.*, 2001, "Effects of fentanyl, alfentanil, remifentanil and sufentanil on loss of consciousness and bispectral index during propofol induction of anaesthesia", *British Journal of Anaesthesia*, v. 86, pp. 523-527.

MÄENPÄÄ, M., PENTELLA, J., LUITI, T., *et al.*, 2007, “The effects of surgical levels of sevoflurane and propofol anaesthesia on HRV”, *European Journal of Anaesthesiology*, v.24, pp. 626- 633.

MALLIANI, A., MONTANO, N., 2002, “Emerging excitatory role of cardiovascular sympathetic afferents in pathophysiological conditions”, *Hypertension*, v. 39, pp. 63-68.

MARTÍN-CANCHO, M. F., LIMA, J. R. LUIS, L. *et al.*, 2006, “Relationship of bispectral index values, haemodynamic changes and recovery times during sevoflurane or propofol anaesthesia in rabbits”, *Laboratory Animals*, v.40, pp. 28-42.

MOLONEY, E. D., GRIFFITHS, M. J. D., 2004, “Protective Ventilation of Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome”, *British Journal of Anaesthesia*, v. 92, n.2, pp. 261-270.

MURATA, K., LANDRIGAN, P. J., ARAKI, S., 1992, “Effects of age, heart rate, gender, tobacco and alcohol ingestion on R-R interval variability in human ECG”, *Journal of Autonomic Nervous System*, v.37, n.3 (Mar), pp. 199- 206.

NARUO, H., ONIZUKA, S., PRINCE, D., *et al.*, 2005, “Sevoflurane blocks cholinergic synaptic transmission postsynaptically but does not affect short-term potentiation”, *Anesthesiology*, v. 102, pp. 920-928.

NEFF, A., WANG, J., BAXI, S., *et al.*, 2003, “Respiratory Sinus Arrhythmia: Endogenous Activation of Nicotinic Receptors Neurons Mediates Respiratory Modulation of Brainstem Cardioinhibitory Parasympathetic”, *Circulation. Research*, v. 93, pp. 565-572.

PACHECO, S. A. 2007. *Identificação da hiperdistensão e recrutamento cíclico alveolar durante anestesia geralmente pacientes com pulmões saudáveis*, Tese de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

PAGANI, M., 2000, "Heart rate variability and autonomic diabetic neuropathy", *Diabetes Nutrition*, v. 13, n.6 (Dec), pp.341- 346.

PAISANSATHAN, C., LEE, M., HOFFMAN, W., WHEELER, P., 2007, "Sevoflurane anesthesia decreases cardiac vagal activity and heart rate variability", *Clinical Autonomic Research*, v. 17, n.6, pp. 370-374.

PARKES, M.J., 2009, "Comments on Point:Counterpoint: Respiratory sinus arrhythmia is due to a central mechanism vs. respiratory sinus arrhythmia is due to the baroreflex mechanism", *Journal of Applied Physiology*, v. 106, pp. 1745-1749.

PAN, J., TOMPKINS, W. J., 1985, "A real-time QRS detection algorithm", *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 32, n. 3, pp. 230 - 236.

PICKER, O., SCHEEREN, T.W., ARNDT, J.O., 2001, "Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs", *British Journal of Anaesthesia*, v. 87, pp. 748-754.

PINO, A. V., KAGAMI, L. T., JANDRE, F. C., e GIANNELLA-NETO, A., 2004, "DAS - um Programa de Aquisição e Processamento de Sinais para Engenharia Pulmonar", In: *Proceedings of the III CLAEB*, pp.765-768.

PINO, A. V., COSTA, J.C.G.D., JANDRE, F., GIANNELLA-NETO, A., 2002, "Mecânica - um sistema para análise do sistema respiratório". In: *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica*, pp.253-257.

PINSKY, M. R., 1990, "The effects of mechanical ventilation on cardiovascular system", *Critical Care Clinics*, v. 6, n.3 (Jul), pp. 663-648.

POMFRETT, C. J. D., BARRIE, J. R., HEALY, T. E., 1993, "Respiratory sinus arrhythmia: an index of light anaesthesia", *British Journal of Anaesthesia*, v.71,n.12, pp.212-217.

POMFRETT, C. J. D., SNEYD, J. R. BARRIE, J. R., *et al.*, 1994, “Respiratory sinus arrhythmia: comparison with EEG indices during isoflurane anaesthesia at 0.65 and 1.2 MAC”, *British Journal of Anaesthesia*, v.72, pp.397-402.

POTTER, E. K., 1981, “Inspiratory inhibition of vagal responses to baroreceptor and chemoreceptor stimuli in the dog”, *Journal of Physiology*, v. 316, pp.177-190.

RICHARD, J.C., MAGGIORE, S.M., JONSON, B. *et al.*, 2001, “Influence of Tidal Volume on Alveolar Recruitment. Respective Role of PEEP and a Recruitment Maneuver”, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 163, n.7, pp.1609-1613.

RONCALLY A., PINO A. V., JANDRE F., GIANELLA-NETO A., 2004, “Arritmia Sinusal Respiratória em Ventilação por pressão positiva comparada à Ventilação Espontânea: Um modelo Numérico”, *IFMBE Proc.*, v. 5, n.1, pp.1515-1518.

SAKAKIBARA, M., TAKEUCHI, S., HAYANO, J., 1994, “Effect of relaxation training on cardiac parasympathetic tone”, *Psychophysiology*, v. 31, pp. 223-228.

SASANO, N., VESELY, A., HAYANO, J., *et al.*, 2002, “Direct effect of PaCO₂ on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans”, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 282, pp. H973-H976.

SAUL, P. J., BERGER, R. D., CHEN, M. H., COHEN, R. J., 1989, “Transfer function analysis of autonomic regulation II. respiratory sinus arrhythmia”, *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology*, v. 256, n. 25, pp. H153 - H161.

SHULTZ, M., HAITSMA, J., SLUTSKY, A. S., *et al.*, 2007, “What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury?”, *Anesthesiology*, v.106, pp.1226- 1230.

SHYKOFF, B. E., NAQVI, S. S. E., MENON, A. S., *et al.*, 1991, “Respiratory Sinus Arrhythmia in Dogs Effects of Phasic Afferents and Chemostimulation”, *Journal of Clinical Investigation*, v. 87, pp. 1621-1627.

SIN, P., WEBBER, M., GALLETLY, D.C., *et al.*, 2010, “Interactions between heart rate variability and pulmonary gas exchange efficiency in humans”, *Exp Physiol*, v. 95, n. 7, pp.788-797.

TAHA, B. H., SIMON, P. M., DEMPSEY, J. A., *et al.*, 1995, “Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role vagal feedback from the lung”, *Journal of Applied Physiology*, v.78, n.2 (Feb), pp. 638-645.

TANAKA, S., TSUCHIDA, H., NAKABAYASHI, K. *et al.*, 1996, “The effects of sevoflurane, isoflurane, halothane, and enflurane on hemodynamic responses during an inhaled induction of anesthesia via a mask in humans”, *Anesthesia & Analgesia*, v. 82, pp.821-826.

TANG, Y., TURNER, J. M., YEM, S. J., *et al.*, 2003, “Calibration of Pneumotacographs Using a Calibrated Syringe”, *Journal of Apply Physiology*, v.95, pp. 571- 576.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING E ELECTROPHYSIOLOGY, 1996, “Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use”, *Circulation*, v. 93, pp. 1043-1065.

TZENG, Y. C., SIN, P. Y. W., GALLETLY, D. C., 2009, “Human sinus arrhythmia inconsistencies of a teleological hypothesis”, *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v.296, pp. H65-H70.

TZENG, Y., GALLETLY, D. C., LARSEN, P. D., 2005, “Paradoxical Respiratory Sinus Arrhythmia in the Anesthetized Rat”, *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, v. 118, pp.25-31.

VAN DE LOUW, A., MÉDIGUE, C., PAPELIER, Y., *et al.*, 2008, “Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients”, *American Journal of Physiology (Regulatory, Integrative and Comparative Physiology)*, v. 295, n. 6, pp. R1934-R1940.

VAN DE LOUW, A., MÉDIGUE, C., PAPELIER, Y., *et al.*, 2010a, “Positive End-Expiratory Pressure may alter breathing cardiovascular variability and baroreflex gain in mechanically ventilated patients”, *Respiratory Research*, pp.11-38.

VAN DE LOUW, A., MÉDIGUE, C., PAPELIER, Y., *et al.*, 2010b, “Role of brainstem center in cardiorespiratory phase difference during mechanical ventilation”, *Respiratory Physiology & Neurobiology*, v.174, n.1-2, pp. 119-127.

VINIK, A., MASER, R., MITCHELL, B., 2003, “Diabetic Autonomic Neuropathy”, *Diabetes Care*, v. 26, n. 5 (Maio), pp.1553-1579.

WANG, L. P., McLOUHLIN, P., PAECH, M. J. *et al.*, 2007, “Low and Moderate Remifentanyl Infusion Rates Do Not Alter Target-Controlled Infusion Propofol Concentrations Necessary to Maintain Anesthesia as Assessed by Bispectral Index Monitoring”, *Anesthesia & Analgesia*, v.104, n.2, pp. 325-331.

WOLF, M. M., VARIGOS, G. A., HUNT D., SLOMAN J. G., 1978, “Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction”, *Medical Journal Australian*, v. 2, n. 2(Jul), pp.52-53.

WOLTHUIS, E. K, CHOI, G., DESSING, M. C, *et al.*, 2008, “Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury”, *Anesthesiology*, v.108, pp. 46-54.

WHEELER, T., WATKINS, P. J., 1973, “Cardiac denervation in diabetes”, *British Medical Journal*, v. 4, pp. 584-586.

WRIGGE, H., UHLIG, U., ZINSERLING, J., *et al.*, 2004, “The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery”, *Anesthesia & Analgesia*, v. 98, pp. 775-781.

WRIGGE, H., ZINSERLING, J., STUBER, F., *et al.*, 2000, “Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function”, *Anesthesiology*, v.93, pp.1413-1417.

YASUMA, F., HAYANO, J., 2004, “Respiratory Sinus Arrhythmia: Why does the Heartbeat Synchronize with Respiratory Rhythm?” *Chest*, v. 125, pp. 683-690.

YLI-HANKALA, A., LOULA, P., ANNILA, P., *et al.*, 1993, “Atropine abolishes electroencephalogram- associated heart changes without an effect on respiratory sinus arrhythmia during anaesthesia in humans”, *Acta Physiol Scand*, v. 149, pp.435-444.

YLI-HANKALA, A., PORKKALA, T., KAUKINEN, S., *et al.*, 1991, “Respiratory Sinus Arrhythmia is reversed during Positive Pressure Ventilation”, *Acta Physiol Scand.*, v. 141, pp. 339-407.

ANEXO A

Carta de aprovação e parecer emitidos pelo Comitê de ética em pesquisa do INCA relativos ao estudo.



A(o): Dr. Sérgio Ailton G. Pacheco
Pesquisador(a) Principal

Rio de Janeiro, 21 de janeiro de 2009.

Registro CEP nº 93/08 (Este nº. deve ser citado nas correspondências referentes a este estudo)

Título do Estudo: Interações cardíaco-respiratórias em pacientes anestesiados sob ventilação mecânica

Prezado(a) Pesquisador(a),

Informo a composição do Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Nacional de Câncer que analisou e aprovou o estudo acima especificado.

| | |
|------------------------------------|---|
| Adriana Scheliga | Médica Oncologista Clínica HC I - Coordenadora |
| André Marcelo Machado Soares | Teólogo / Filósofo Extra INCA |
| Carlos Henrique D Silva | Médico HC IV – Coordenador Substituto |
| Célia Helena Fernandes Costa | Enfermeira – HC I |
| Ivan da Costa Marques | Matemático Extra INCA |
| José Bines | Médico Oncologista HC III |
| José Cláudio Casali | Médico Coordenador do Banco de Tumores |
| Marcelle Coelho de Rosario | Advogada Extra INCA |
| Maria Beatriz Kneipp Dias | Divisão de atenção oncológica/CONPREV |
| Maria de Fátima Batalha de Menezes | Enfermeira – HC II |
| Martin H Bonamino | Biólogo, do Laboratório de Medicina Experimental/CPQ |
| Miguel Ângelo Martins Moreira | Biólogo da Divisão de Genética/CPQ |
| Valeska Figueiredo | Médica Analista de Controle de Câncer/CONPREV |
| Walter Esteves Pifeiro | Advogado Extra INCA |
| Wilza Barbosa Felipe | Enfermeira da Comissão de Infecção Hospitalar do HC III |

Atenciosamente,

Dr. Carlos Henrique D. Silva
Coordenador Substituto do Comitê de Ética em Pesquisa
CEP-INCA

ANEXO B

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“INTERAÇÕES CÁRDIO-RESPIRATÓRIAS EM PACIENTES ANESTESIADOS SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA”

Nome da Voluntária: _____

Você em breve será submetida a uma cirurgia para o câncer de mama. Por isso, está sendo convidada a participar de um estudo sobre as interações entre a respiração e a circulação, em pacientes que vão a cirurgia e são anestesiadas.

Para que você possa decidir se quer participar ou não deste estudo, precisa conhecer seus benefícios, riscos e implicações.

OBJETIVO DO ESTUDO

O estudo tem por objetivo avaliar, em especial, a ocorrência de variações da frequência cardíaca (batimentos cardíacos) causadas pela respiração, chamada de arritmia sinusal respiratória (ASR), que acontece naturalmente quando respiramos. Durante a cirurgia, a ASR pode ser diferente, já que há várias intervenções, tais como a ventilação mecânica (colocação da paciente em um respirador) e a anestesia geral.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Durante a cirurgia, além da monitorização convencional já utilizada (aparelhos que medem os batimentos cardíacos, a sua pressão sanguínea e a sua respiração), você terá os seus batimentos cardíacos monitorizados continuamente por outro eletrocardiógrafo similar (aparelho que registra em papel os batimentos cardíacos). Para isso, serão posicionados, de acordo com a área de incisão cirúrgica, eletrodos que possibilitarão registrar o sinal de eletrocardiograma (ECG). Também serão registrados os sinais de sua respiração, ou seja, o fluxo e a pressão de ar. As interações cárdio-respiratórias serão avaliadas usando esses sinais.

Os sinais de ECG e respiratórios serão gravados por um computador portátil durante a cirurgia, período durante o qual você será assistida sem interrupções pela equipe, como de costume, independentemente do pesquisador que realizará as medidas.

Além disso, para estudar os efeitos da respiração sobre os batimentos cardíacos, o anestesista irá modificar os ajustes do ventilador (respirador), sempre respeitando as faixas de variação possíveis para suas necessidades.

Prot. 93/08 - Interações cárdio-respiratórias em pacientes anestesiados sob ventilação mecânica – versão 2 –
Aprovado em 5/1/2009

1



MÉTODOS ALTERNATIVOS

O método alternativo para a sua participação no estudo, é utilizar apenas a rotina do serviço de anestesia durante o ato cirúrgico, ao qual será submetida. Se não for desejo seu em participar, nenhum dado de seu prontuário será analisado, e nenhum outro ECG ou registro será realizado. Basta para isso que você não assine este documento, chamado de termo de consentimento.

RISCOS

O procedimento não deverá provocar desconforto, e é programado para não provocar riscos à saúde. Poderá ocorrer um pouco de vermelhidão nas áreas de contato dos eletrodos com a pele, que se resolvem em pouco tempo após o procedimento cirúrgico.

BENEFÍCIOS

O estudo visa a trazer novos conhecimentos sobre como os sistemas respiratório e circulatório funcionam em conjunto e, dessa forma, poderá contribuir para o uso e o projeto de equipamentos médicos, bem como para o conhecimento científico sobre o funcionamento desses sistemas.

ACOMPANHAMENTO, ASSISTÊNCIA E RESPONSÁVEIS

Durante todo o estudo você será assistida e acompanhada sem interrupções pelo seu anestesista e por toda a equipe cirúrgica, como de costume, independentemente do pesquisador que realizará as medidas.

CARÁTER CONFIDENCIAL DOS REGISTROS

Além da equipe de saúde que cuidará de você, seus registros médicos poderão ser consultados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do INCA e equipe de pesquisadores envolvidos. Seu nome não será revelado ainda que informações de seu registro médico sejam utilizadas para propósitos educativos ou de publicação, que ocorrerão independentemente dos resultados obtidos.

TRATAMENTO MÉDICO EM CASO DE DANOS

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste estudo, e que requeira atendimento ou tratamento médico, ficará a cargo das instituições participante. Seu tratamento e acompanhamento médico independem de sua participação neste estudo.



Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento a você pela sua participação no estudo.

BASES DA PARTICIPAÇÃO

É importante que você saiba que a sua participação neste estudo é completamente voluntária e que você pode recusar-se a participar ou interromper sua participação a qualquer momento sem nenhuma perda de benefício aos quais você tem direito. A qualquer momento lhe é permitido desistir da participação no estudo, bastando para isso comunicar sua decisão a um dos pesquisadores.

GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS

Nós estimulamos a você ou seus familiares a fazerem perguntas a qualquer momento do estudo. Neste caso, por favor, ligue para o, Dr. Sérgio Ailton G. Pacheco no telefone 21 - 2201-9955. Se você tiver perguntas com relação a seus direitos como participante do estudo também pode contar com um contato imparcial, o Comitê de Ética em Pesquisa do INCA, Rua André Cavalcanti 37, telefone 21 – 3233-1410 ou 3233-1353.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO E ASSINATURA

Li as informações acima e entendi o propósito deste estudo, assim como os benefícios e riscos potenciais da participação no mesmo. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas foram respondidas. Eu, por intermédio deste, dou livremente meu consentimento para participar neste estudo.

Eu recebi uma cópia assinada deste formulário de consentimento.

_____/_____/_____
(Assinatura do Paciente) dia mês ano

_____/_____/_____
(Nome do Paciente e data de nascimento – letra de forma)

_____/_____/_____
(Assinatura de Testemunha, se necessário) dia mês ano

Eu, abaixo assinado, expliquei completamente os detalhes relevantes deste estudo ao paciente indicado acima e/ou pessoa autorizada para consentir pelo paciente.

_____/_____/_____
(Assinatura da pessoa que obteve o consentimento) dia mês ano

ANEXO C

Ficha de acompanhamento de voluntárias



Universidade Federal do Rio de Janeiro
COPPE - Programa de Engenharia Biomédica

“Interações cárdiorrespiratórias em pacientes anestesiadas sob ventilação mecânica”

1) Dados pré-operatórios

Código: _____

Idade: _____

Peso: _____

Altura: _____

IMC: _____

Comorbidades: _____

Pratica atividade física? _____

Frequência: _____

Medicamentos em uso: _____

2) Dados Cirúrgicos

Cirurgia: _____ Data: _____ Duração: _____

Indução anestésica: _____

Técnica inalatória () _____ Dose: _____

Técnica venosa total () _____ Dose: _____

Reposição volêmica () _____ ml

Drogas vasoativas () _____

Observações: _____

ANEXO D

Análise da F_{ASR}

D.1 Efeito dos planos anestésicos sobre a F_{ASR}

D.1.a Grupo TI

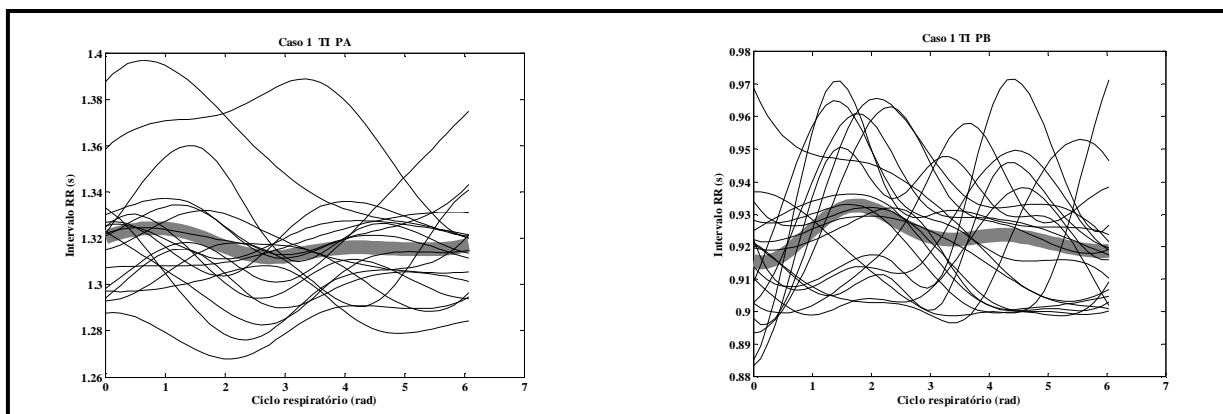


Figura D-1: Caso 1, grupo TI. F_{ASR} negativa no PA e no PB.

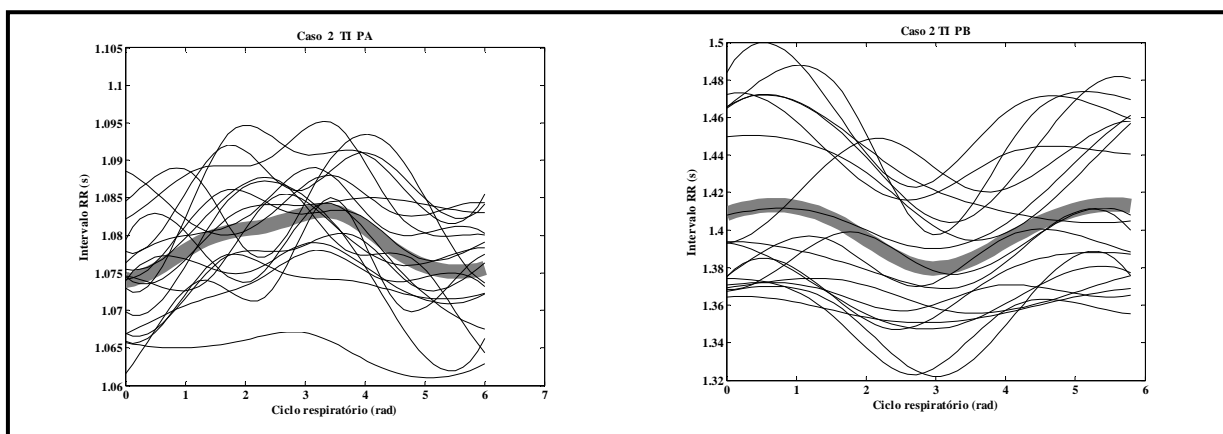


Figura D-2: Caso 2, grupo TI. F_{ASR} positiva no PB e negativa no PA.

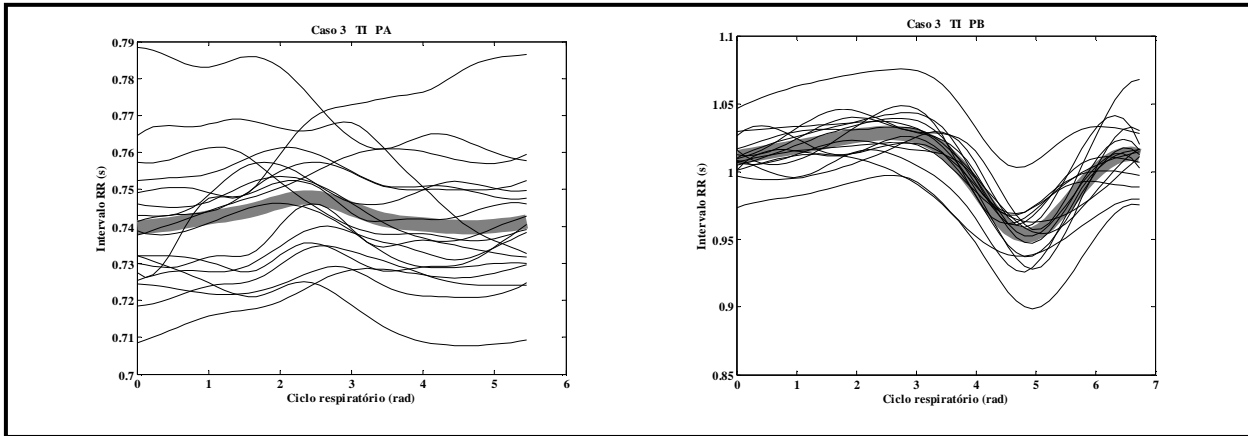


Figura D-3: Caso 3, grupo TI. F_{ASR} negativa no PA e no PB.

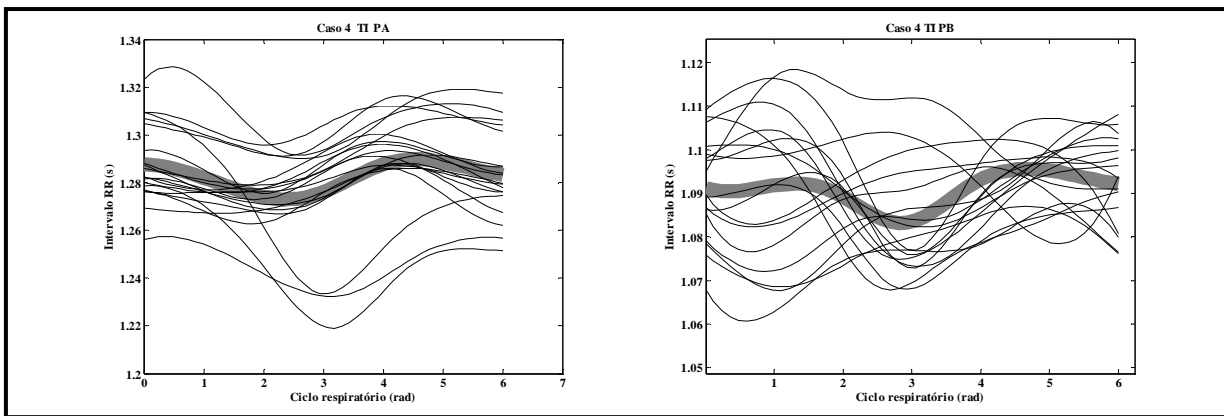


Figura D-4: Caso 4, grupo TI. F_{ASR} positiva no PA e negativa no PB.

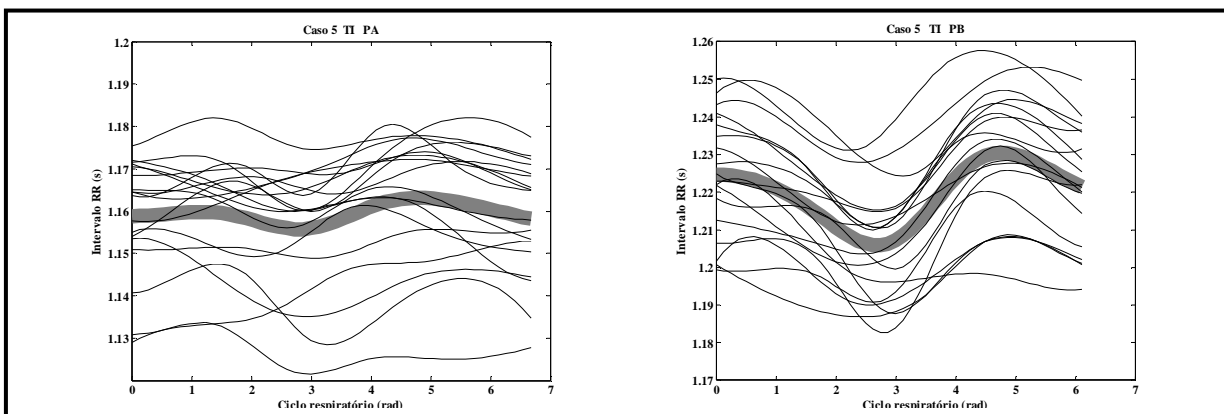


Figura D-5: Caso 5, grupo TI. F_{ASR} positiva em ambos os planos.

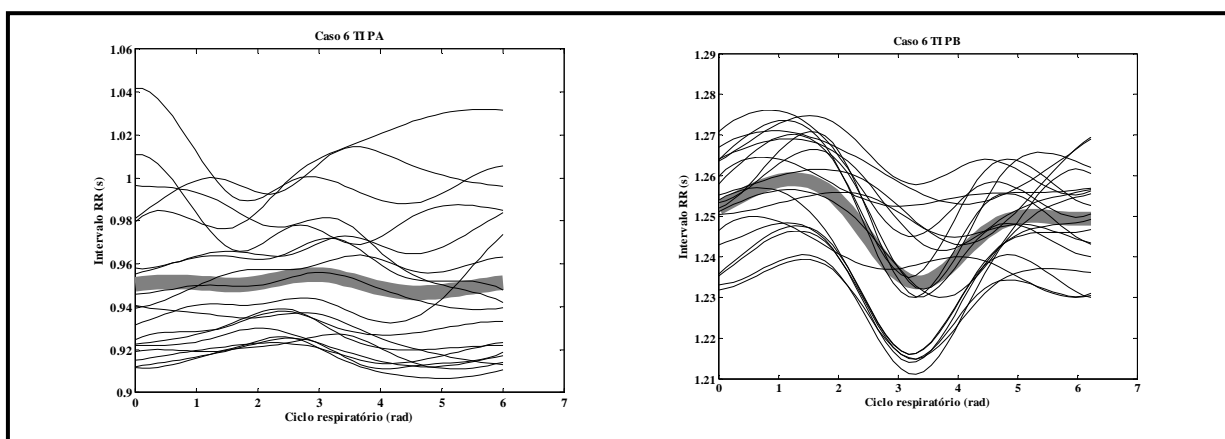


Figura D-6: Caso 6, grupo TI. F_{ASR} negativa no PA e positiva no PB.

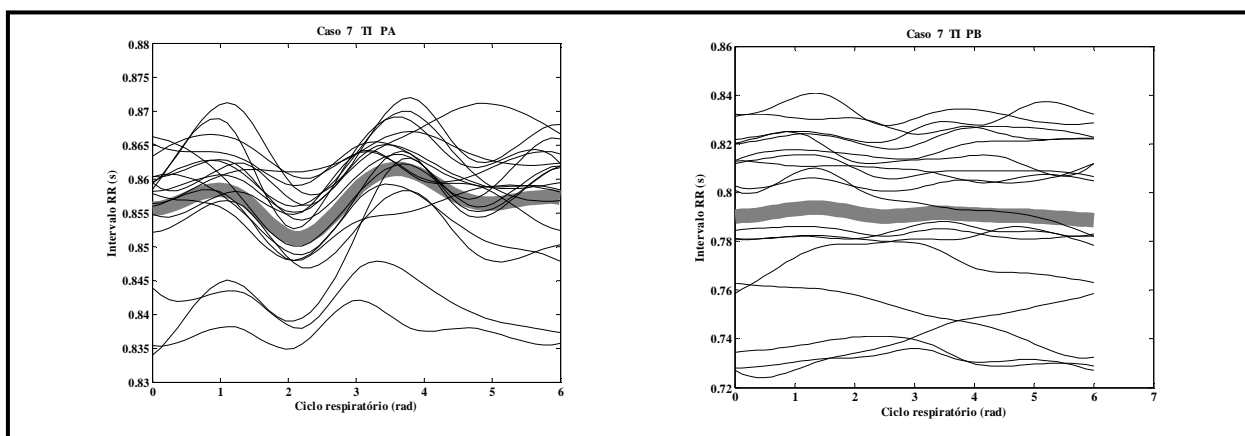


Figura D-7: Caso 7, grupo TI. F_{ASR} Positiva no PA e negativa no PB.

D.1.b Grupo TVT

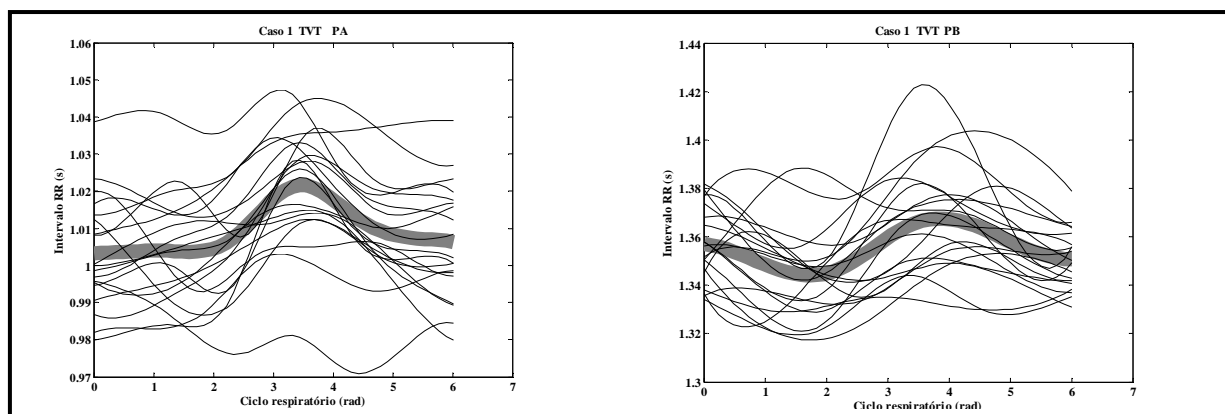


Figura D-8: Caso 1, grupo TVT. F_{ASR} negativa no PA e positiva no PB.

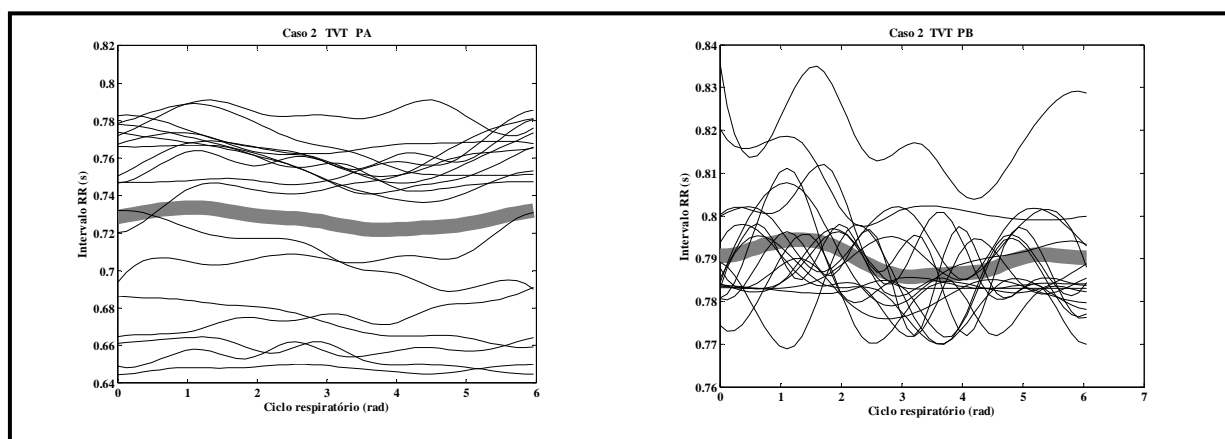


Figura D-9: Caso 2, grupo TVT. F_{ASR} negativa no PA e positiva no PB.

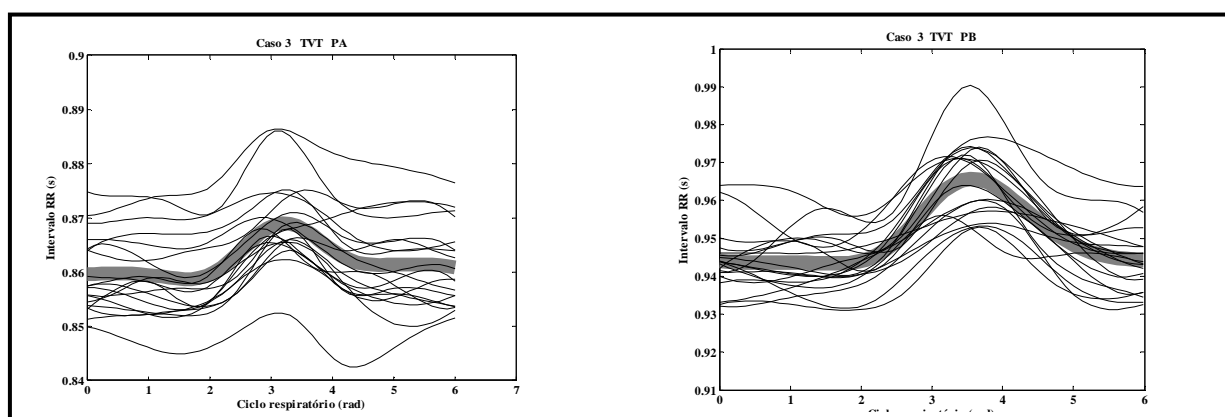


Figura D-10: Caso 3, TVT. F_{ASR} negativa em ambos os planos anestésicos.

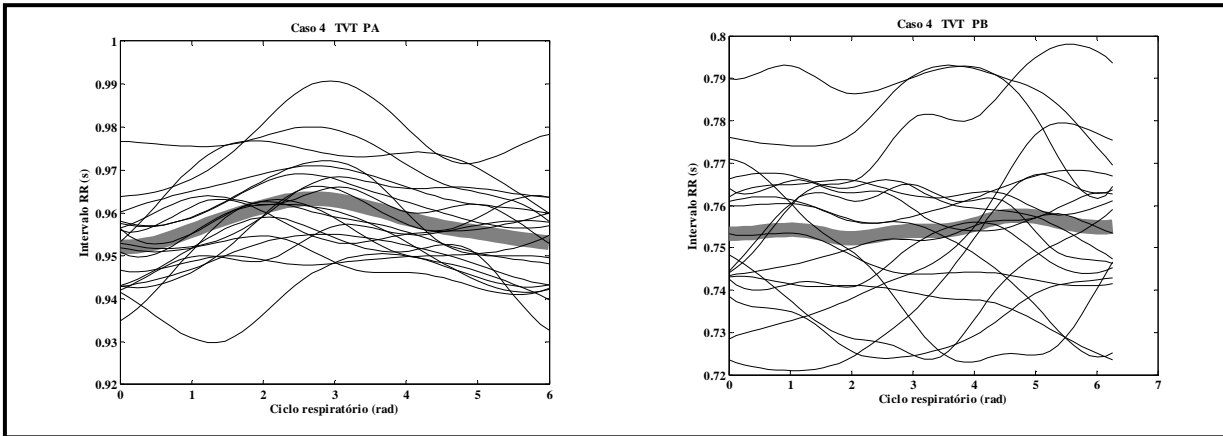


Figura D-11: Caso 4, grupo TVT. F_{ASR} negativa em ambos os planos anestésicos.

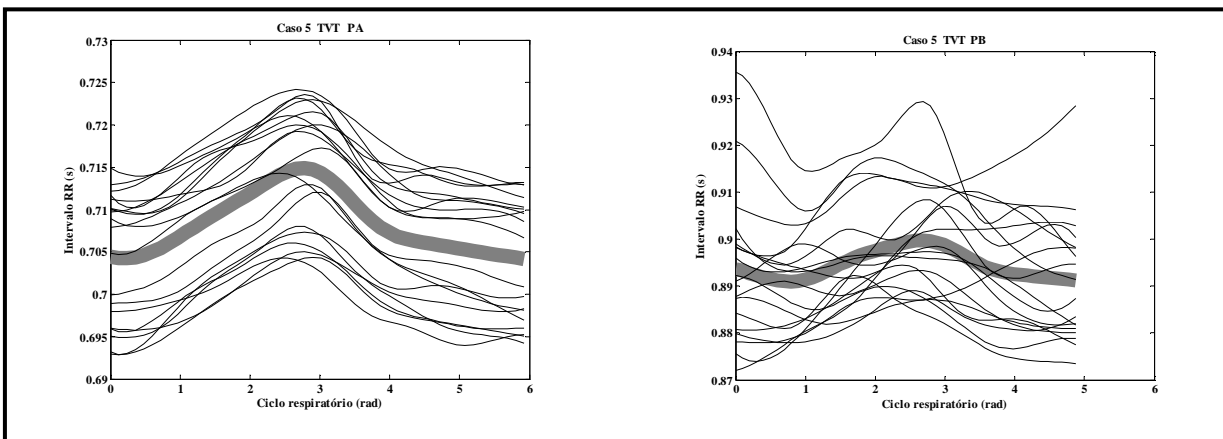


Figura D-12: Caso 5, grupo TVT. F_{ASR} negativa no PA e no PB.

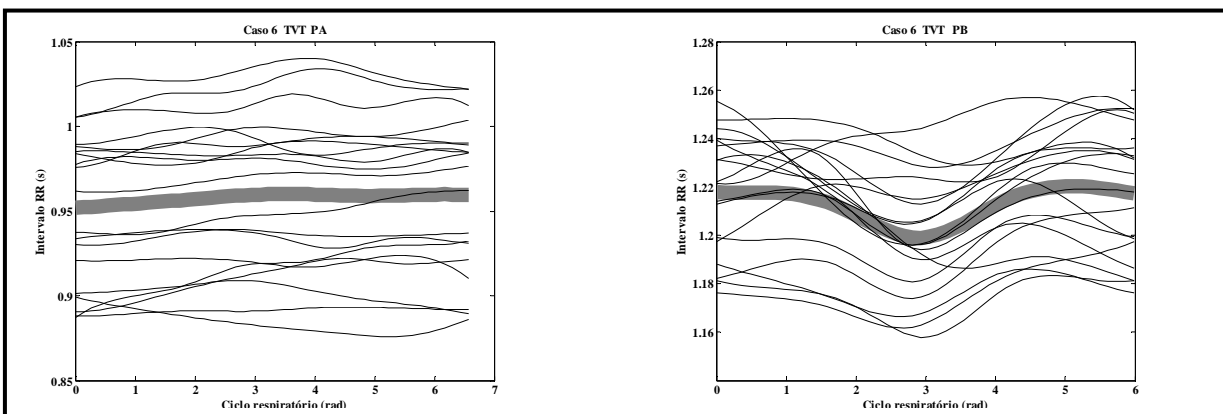


Figura D-13: Caso 6, grupo TVT. F_{ASR} negativa no PA e positiva no PB.

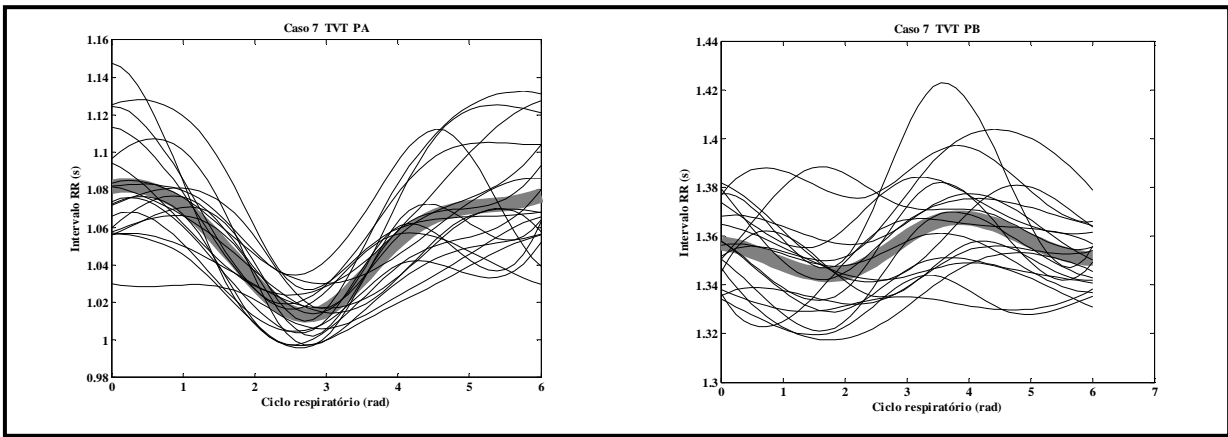


Figura D-14: Caso 7, grupo TVT. F_{ASR} positiva no PA e no PB.

ANEXO E

Análise da F_{ASR}

E.1 Efeito dos ajustes de PEEP sobre a F_{ASR}

E.1.a Grupo TI

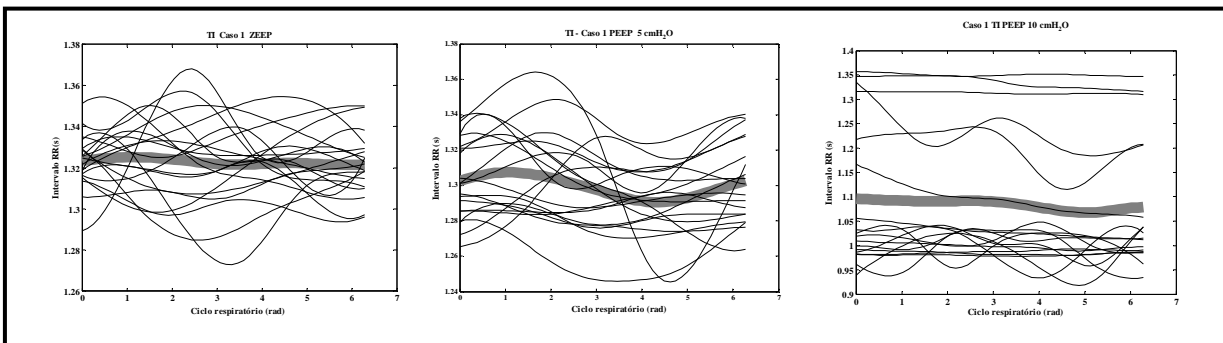


Figura E-1: Caso 1, grupo TI. F_{ASR} negativa em todos os níveis de PEEP.

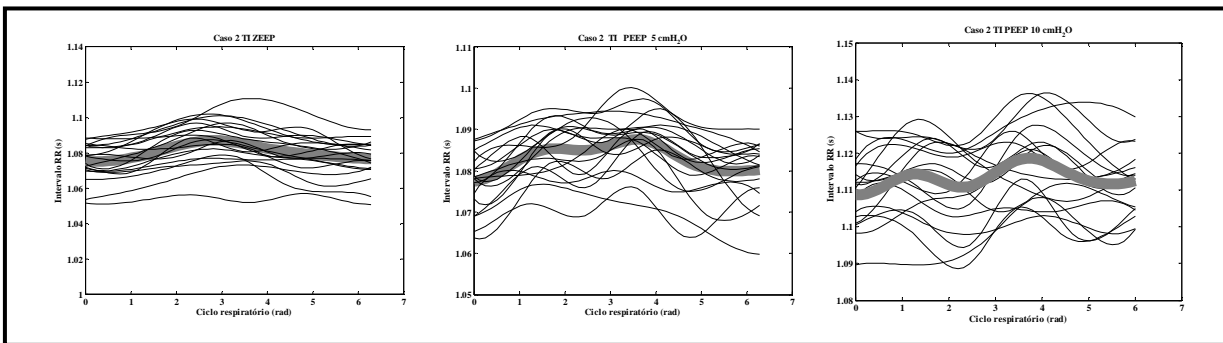


Figura E-2: Caso 2, grupo TI. F_{ASR} negativa em ZEEP e PEEP de 5 cmH₂O, positiva em PEEP de 10 cmH₂O.

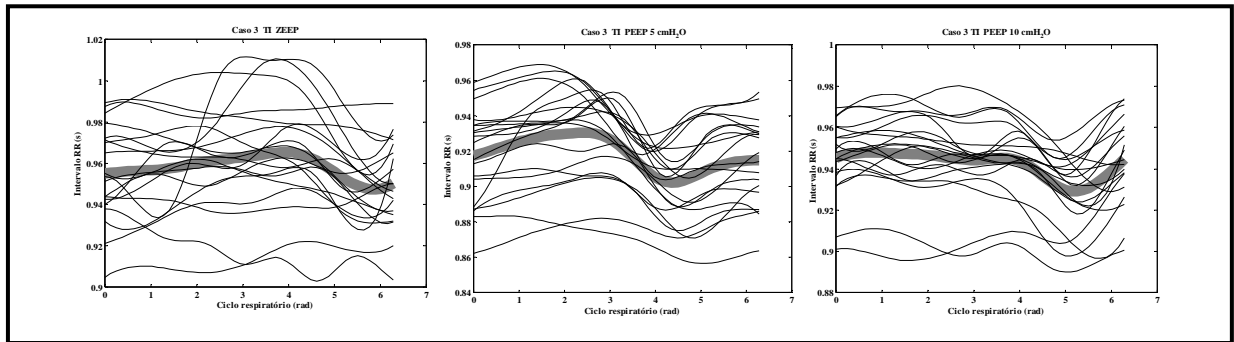


Figura E-3: Caso 3, grupo TI. F_{ASR} negativa em ZEEP e PEEP de 10 cmH₂O, indefinida em PEEP de 5 cmH₂O.

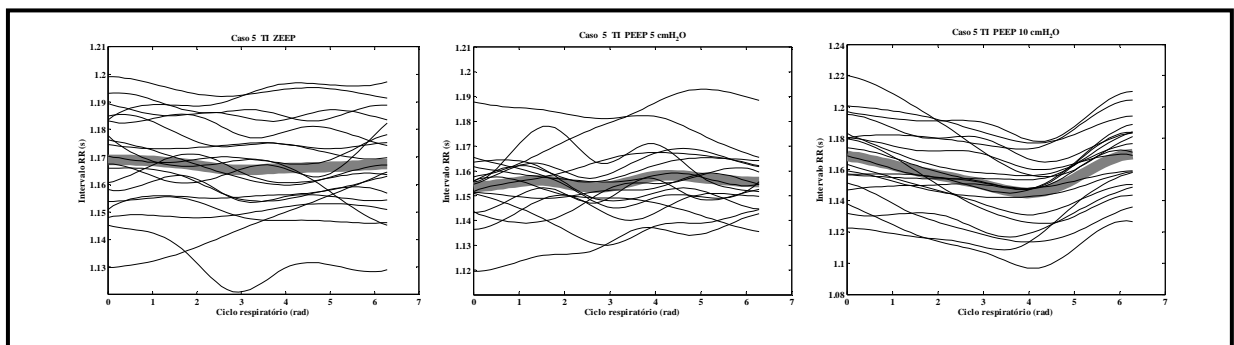


Figura E-4: Caso 5, grupo TI. F_{ASR} foi classificada como negativa em PEEP 5 cmH₂O e ZEEP, indefinida em PEEP de 10 cmH₂O .

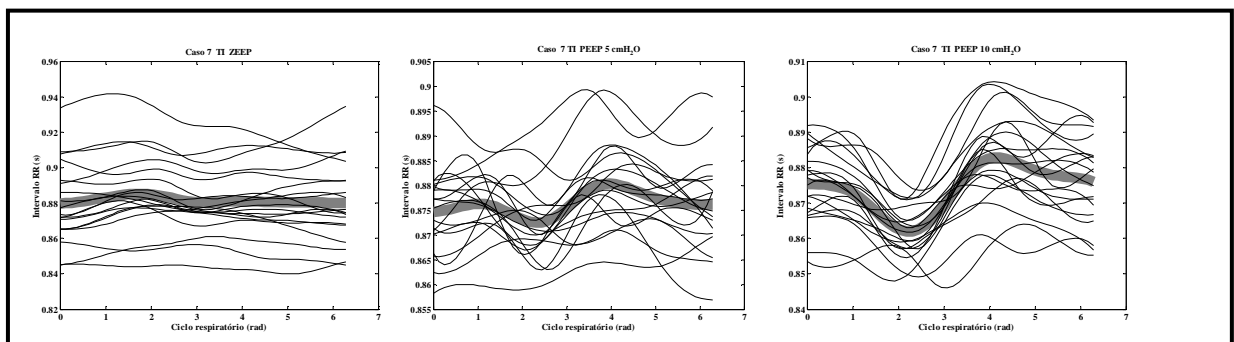


Figura E-5: Caso 7, grupo TI. A F_{ASR} foi classificada como negativa em ZEEP, positiva nos demais níveis.

E.1.b TVT

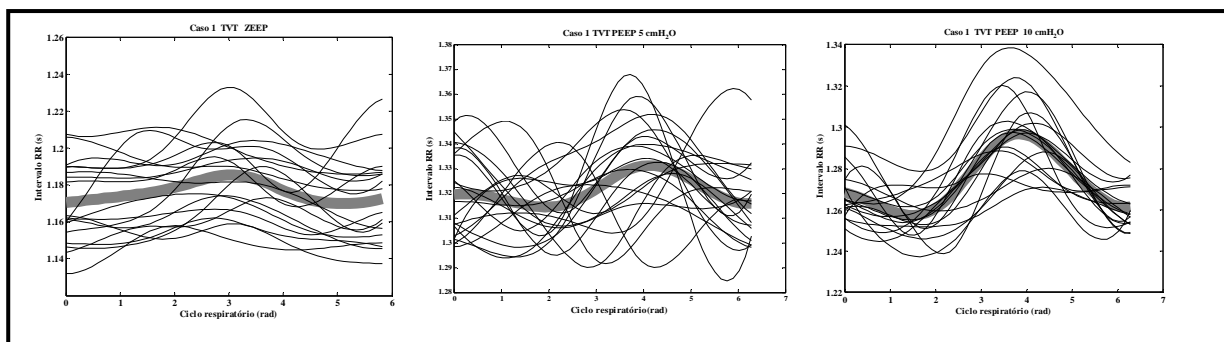


Figura E-6: Caso 1, grupo TVT. F_{ASR} negativa em ZEEP, positiva nos demais níveis.

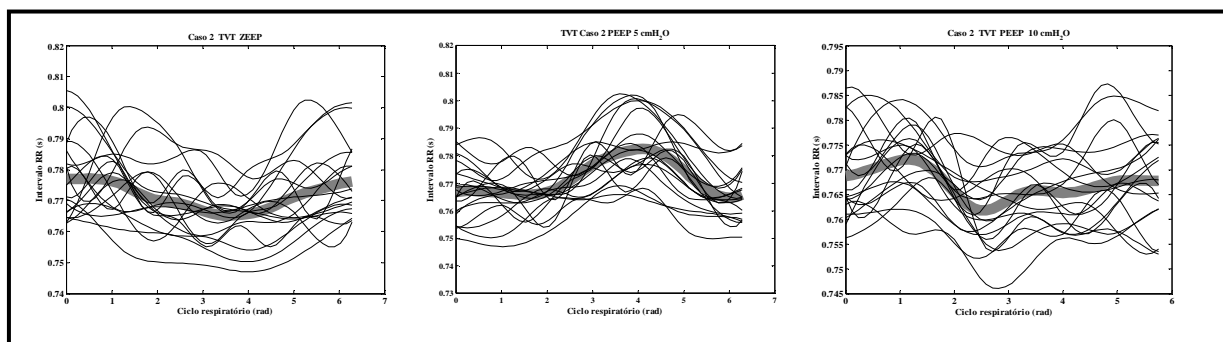


Figura E-7: Caso 2, grupo TVT. F_{ASR} positiva em PEEP de 10 cmH₂O e indefinida ZEEP e em PEEP de 5 cmH₂O.

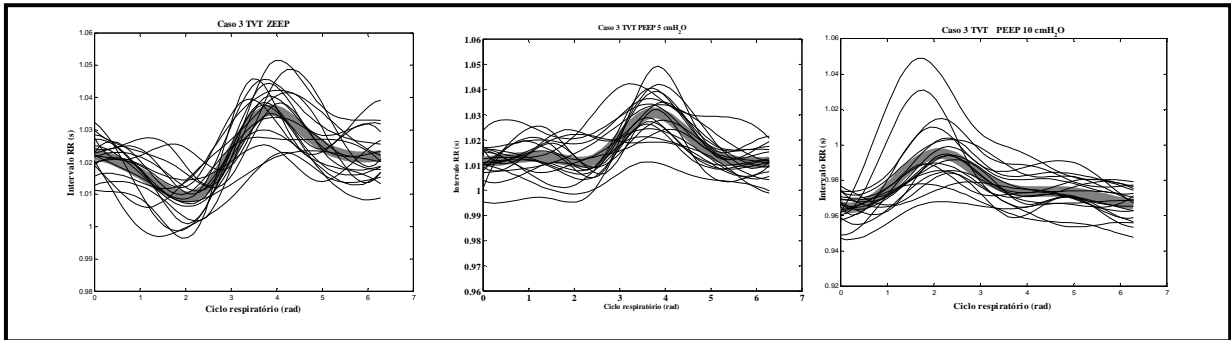


Figura E-8: Caso 3, TVT. F_{ASR} positiva em ZEEP e PEEP 5 cmH₂O e negativa em PEEP de 10 cmH₂O.

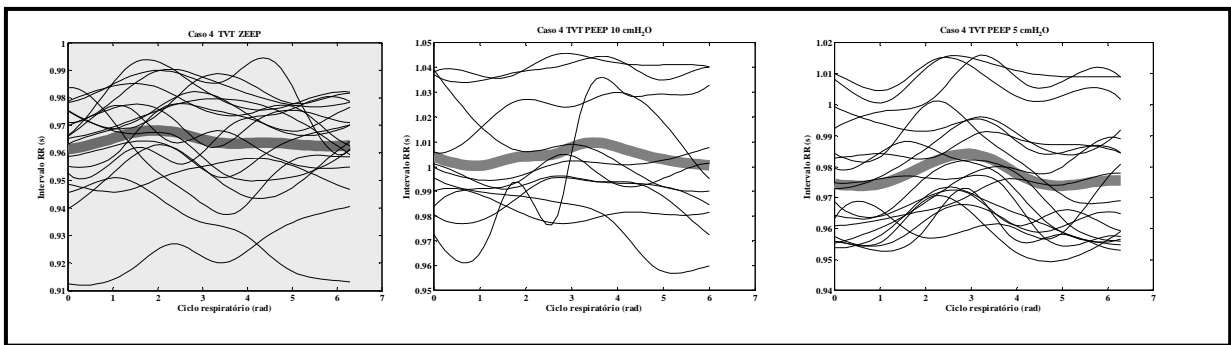


Figura E-9: Caso 4, grupo TVT. F_{ASR} negativa em todos os níveis de PEEP.

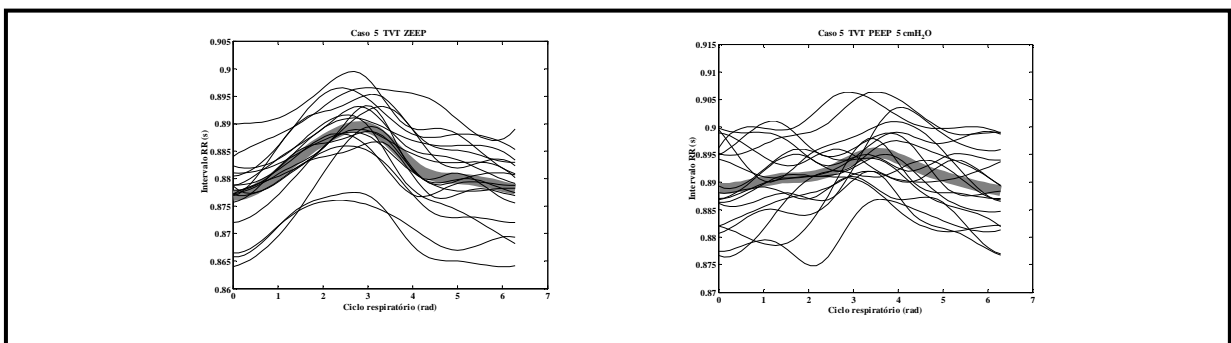


Figura E-10: Caso 5, grupo TVT. F_{ASR} negativa em ZEEP e positiva em 5 cmH₂O.

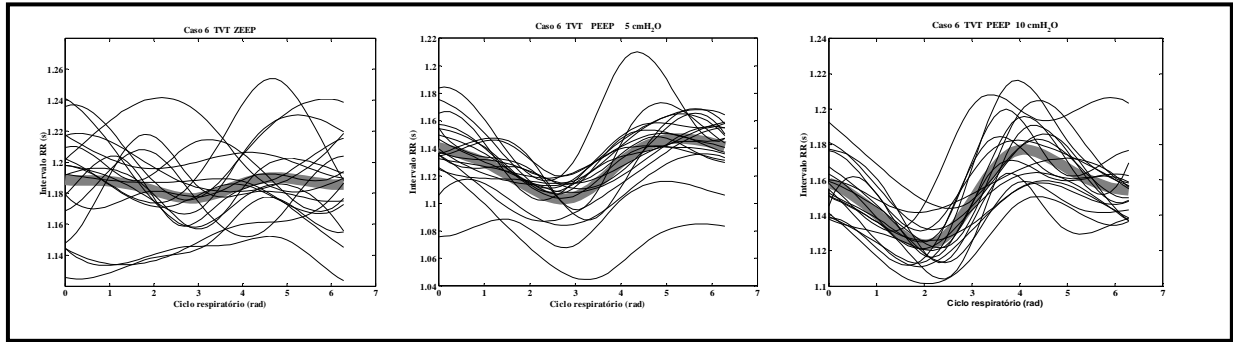


Figura E-11: Caso 6, grupo TVT. F_{ASR} positiva em todos os ajustes de PEEP.

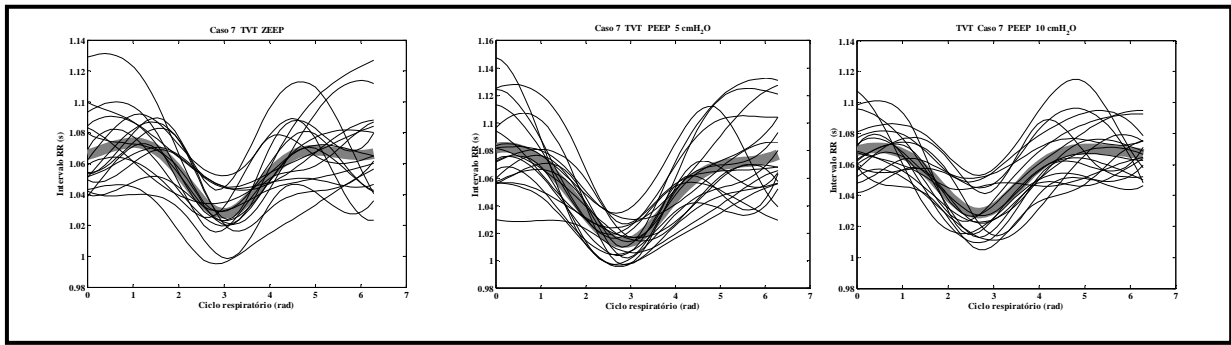


Figura E-12: Caso 7, grupo TVT. F_{ASR} positiva em todos os níveis.

ANEXO F

Análise temporal dos índices

F.1 Grupo TI

No caso 1, o tempo de registro foi de 22 min. As médias para SDNN, RMSSD e pNN50 foram 28,50 ms, 23 ms e 7,13% , respectivamente, com incrementos durante a fase de manutenção em 10 cmH₂O de PEEP de em destaque na Figura F-1. Notou-se tendência ao aumento de todos os índices à redução da concentração dos agentes anestésicos.

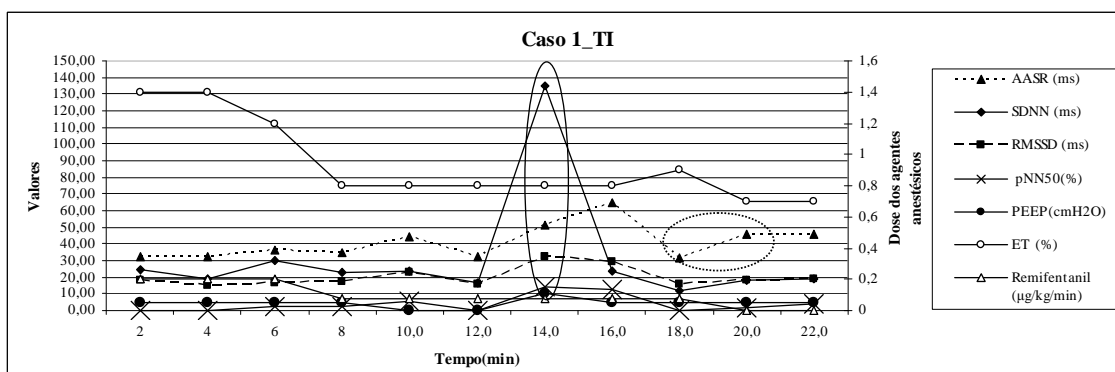


Figura F-1: Caso 1, TI. A elipse de traço contínuo destaca o aumento de todos os índices concomitante com ajuste de PEEP de 10 cmH₂O, já a outra destaca o aumento da A_{ASR} com mudança de para o PB.

No caso 2 , as médias extraídas de uma coleta de 48 min para SDNN, RMSSD e pNN50 foram: 18,4 ms, 12,2 ms e 0,35%. Diferentemente do caso anterior, não ocorreram alterações associadas aos ajustes ventilatórios, mas sim às variações de concentrações do agente anestésico. A redução da concentração dos agentes anestésicos ocasionou aumento concomitante de todos os índices conforme apresentado na Figura F-2.

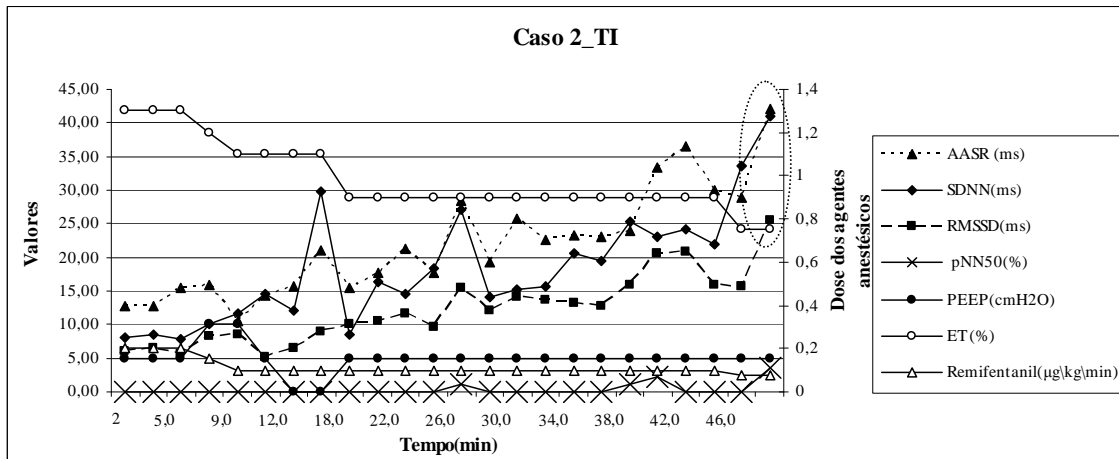


Figura F-2: Caso 2, TI. A elipse de traço descontínuo destaca o aumento de todos os índices com a redução da concentração dos agentes anestésicos.

O caso 3 apresentou resultados similares ao caso 2: variações nos índices dependentes da concentração dos agentes anestésicos e independentes dos ajustes ventilatórios. As médias do período de 34 minutos: 26,8 ms para SDNN, 18,8 ms para RMSSD e 3,90% para pNN50. Incrementos em todos os índices foram observados com a redução da concentração anestésica apresentados na Figura F-3.

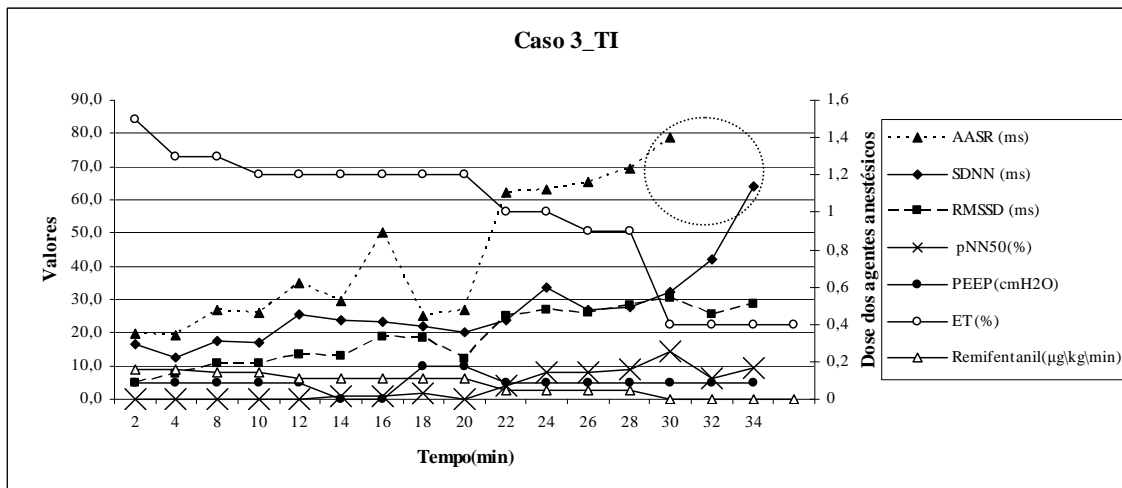


Figura F-3: Caso 3, TI. A elipse destaca o aumento da A_{ASR} e do SDNN com a mudança de plano anestésico. A_{ASR} apresenta um menor tempo de registro, pois os últimos 4 min referem-se à ventilação manual.

No caso 4, as médias de registro de em 58,6 min de SDNN, RMSSD e pNN50 foram: 19,1 ms, 18,7 ms e 1,71%, com posterior aumento com a redução das doses dos

agentes anestésicos em destaque na Figura F-4. Não foram observadas variações associadas aos níveis de PEEP aplicados.

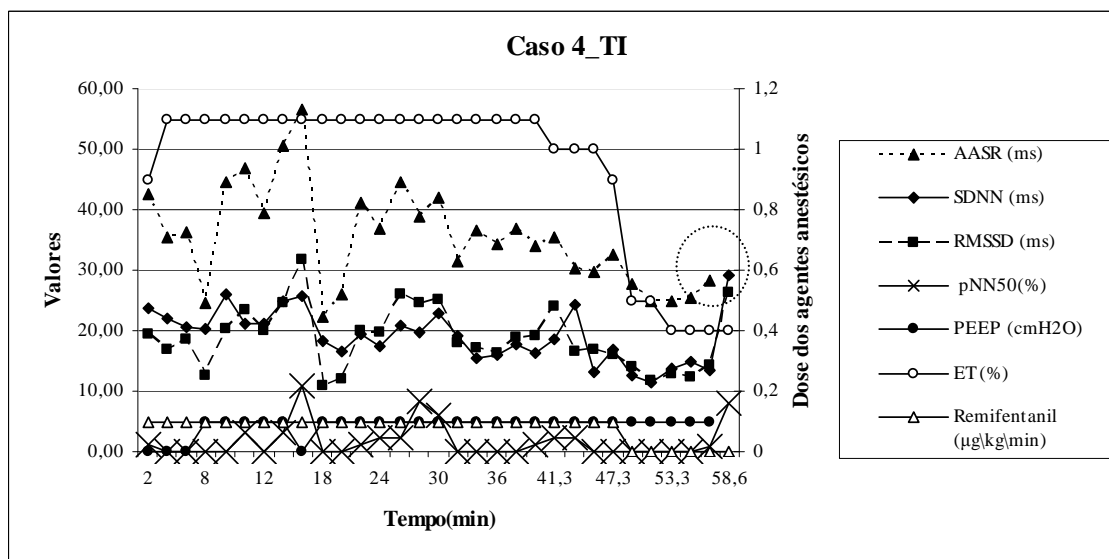


Figura F-4: Caso 4, TI. Destaca-se o aumento de A_{ASR}, SDNN e RMSSD com a redução da dose dos agentes anestésicos.

No caso 5, também observou a tendência a aumento dos índices concomitante com a mudança de plano anestésico (Figura F-5). As médias foram de 17,2 ms (SDNN), 9,70 ms (RMSSD) e 0,27% (pNN50) com um tempo de coleta de 25,1 min, o menor dos casos analisados. Foram observados incrementos nos índices SDNN, A_{ASR} e RMSSD em PEEP de 10 cmH2O.

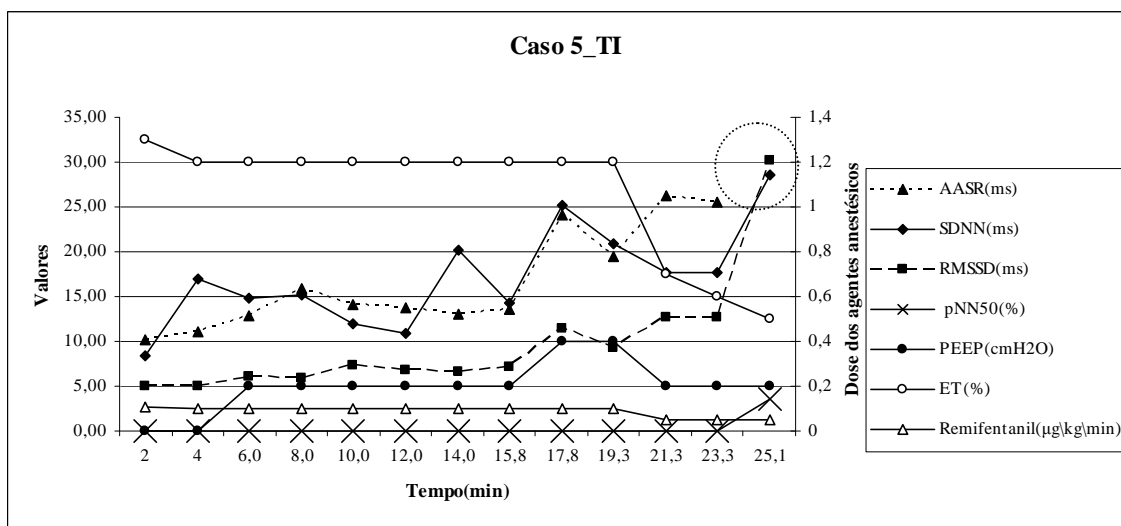


Figura F-5: Caso 5, TI. Observa-se o aumento de SDNN, RMSSD e pNN50 com a redução das concentrações anestésicas.

No caso 6, foram observados, no período de 16 a 32 min, os maiores valores de todos os índices (Figura F-6). Com a mudança de plano anestésico, houve uma tendência ao aumento dos índices em relação ao registro inicial. As médias foram: 19,7 ms (SDNN), 17,7 ms (RMSSD) e 1,94% (pNN50).

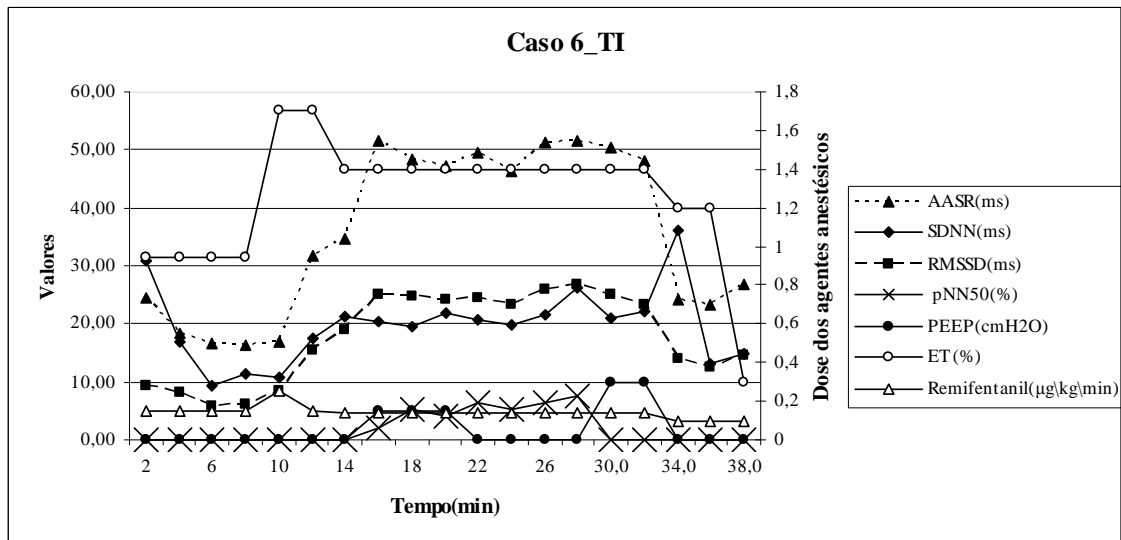


Figura F-6: Caso 6, TII. Nota-se maiores valores de todos os índices no período de 16 a 32 min.

No caso 7, com a redução da concentração dos agentes anestésicos foi observado um aumento discreto na A_{ASR} e um aumento significativo no valor de SDNN em destaque na Figura F-7. Também não foram observadas alterações associadas aos níveis de PEEP aplicados. As médias de um período de 44 min foram: 12,24 ms (SDNN) e 4,81 ms (RMSSD). O índice pNN50 apresentou porcentagem nula durante todo o período.

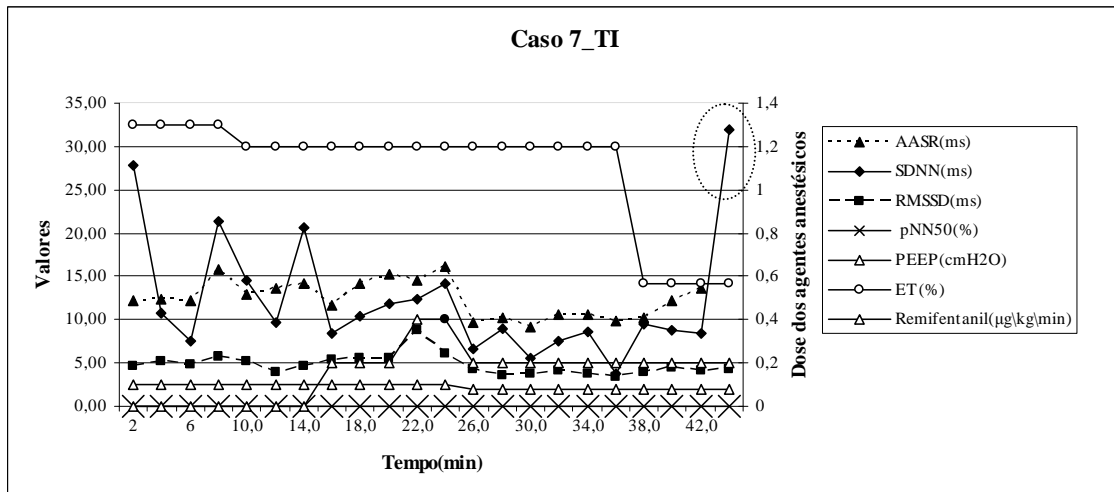


Figura F-7: Caso 7, TI. Em destaque, o aumento do SDNN com a mudança de plano anestésico.

F.2 Grupo TVT

No caso 1 (Figura F-8), no período de 36 min, as médias foram de 20,25 ms para SDNN, 21,47 ms para RMSSD e 3,61% para pNN50. Não foram observadas variações concomitantes com ajustes de PEEP ou variação das concentrações dos agentes anestésicos. O pNN50 apresentou porcentagem nula em quatro etapas.

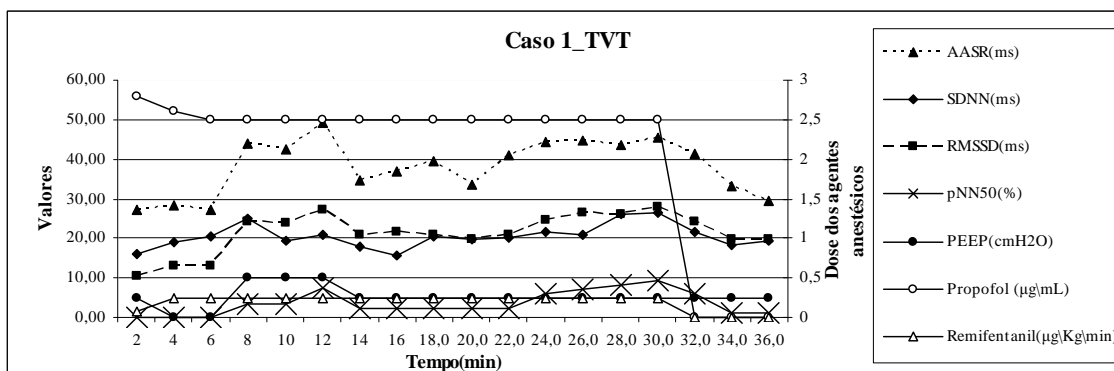


Figura F-8: Caso 1, TVT. Ausência de alterações.

No caso 2 (Figura F-9), ao longo de 47,6 min, as médias foram: 21,25 ms, 17,7 ms e 2,26 %, respectivamente, para SDNN, RMSSD e pNN50%. Em três etapas foram observados incrementos nos índices. Em 8 min, destaca-se o aumento de todos os índices concomitante com a redução da concentração dos agentes anestésicos, já em

28,71 min a elipse destaca o aumento de todos os índices com a redução do nível de PEEP de 10 cmH₂O para ZEEP. E por fim, a partir de 43,6 com a interrupção da infusão dos agentes anestésicos observou-se uma tendência ao aumento de SDNN, RMSSD e pNN50%, entretanto, nos 2 min finais o SDNN apresentou um decréscimo.

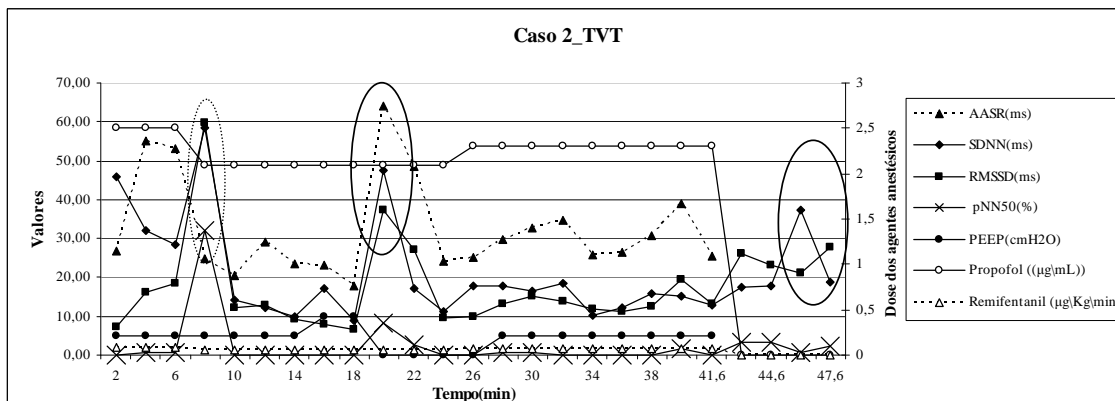


Figura F-9: Caso 2, TVT. A primeira e a última elipse destacam alterações com a redução das doses anestésicas, elipse intermediária destaca o aumento após a redução de 10 cmH₂O para ZEEP.

Na Figura F-10, podemos descartar três etapas durante os 56 min de registro. Em 20 min, com o aumento do nível de PEEP de ZEEP para 10 cmH₂O foram observados incrementos em todos os índices. Em 40 min, após a interrupção da infusão do remifentanil, foi observado o aumento nos valores de SDNN e de A_{ASR} e, em 48 min, após a interrupção do propofol, também foram observados maiores valores para todos os índices, exceto para pNN50. As médias foram: 16,2 ms para SDNN, 11,8 ms para RMSSD e 0,12% pNN50.

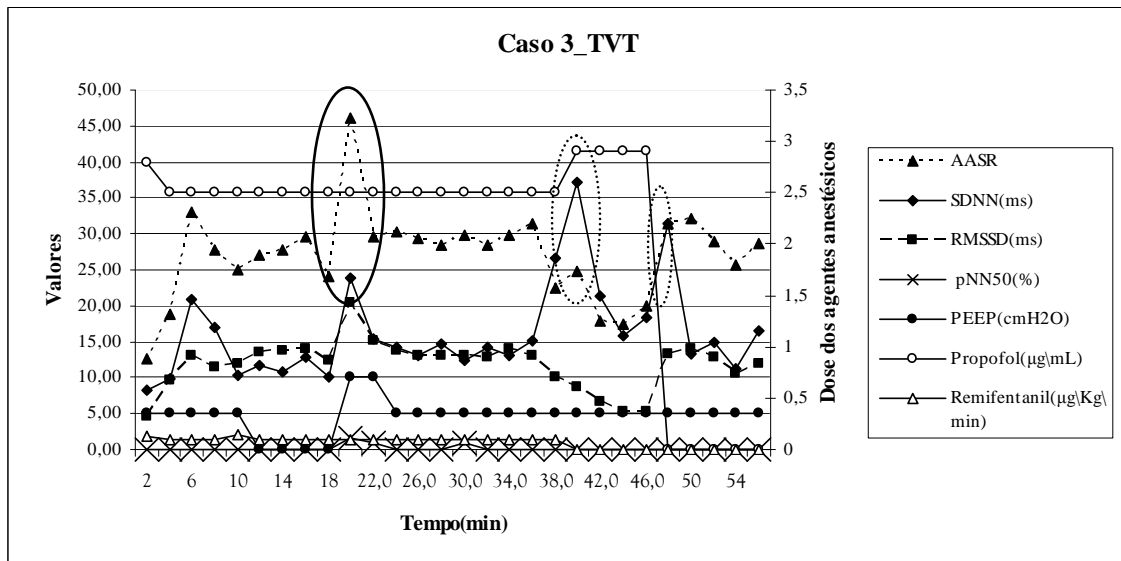


Figura F-10: Caso 3, TVT. Destacam-se na primeira elipse alterações dependentes do nível de PEEP e nas demais dependentes de reduções das doses anestésicas.

No período de 35 min, as médias dos índices foram: 16,2 ms para SDNN e 6,5 ms para RMSSD. Em todo o período, o índice pNN50 apresentou porcentagem nula. A redução dos agentes anestésicos ocorreu concomitante com o maior valor de SDNN: 40 ms em destaque na Figura F-11.

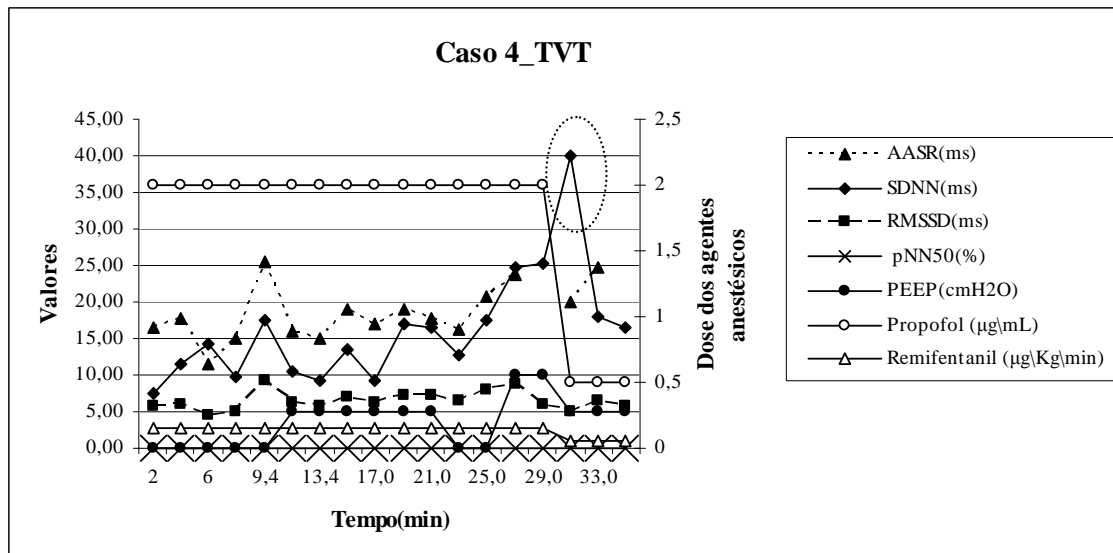


Figura F-11: Caso 4, TVT. Destaca-se o aumento do SDNN com a mudança para o PB.

Ao longo de 28,49 min, as médias dos índices foram: 10,21 ms (SDNN), 4,46 ms para RMSSD. Ressalta-se que o maior valor de SDNN em 10 cmH₂O de PEEP conforme destacado na Figura F-12. Com a interrupção do remifentanil houve tendência ao aumento apenas da A_{ASR}. O pNN50 permaneceu nulo durante todo o período.

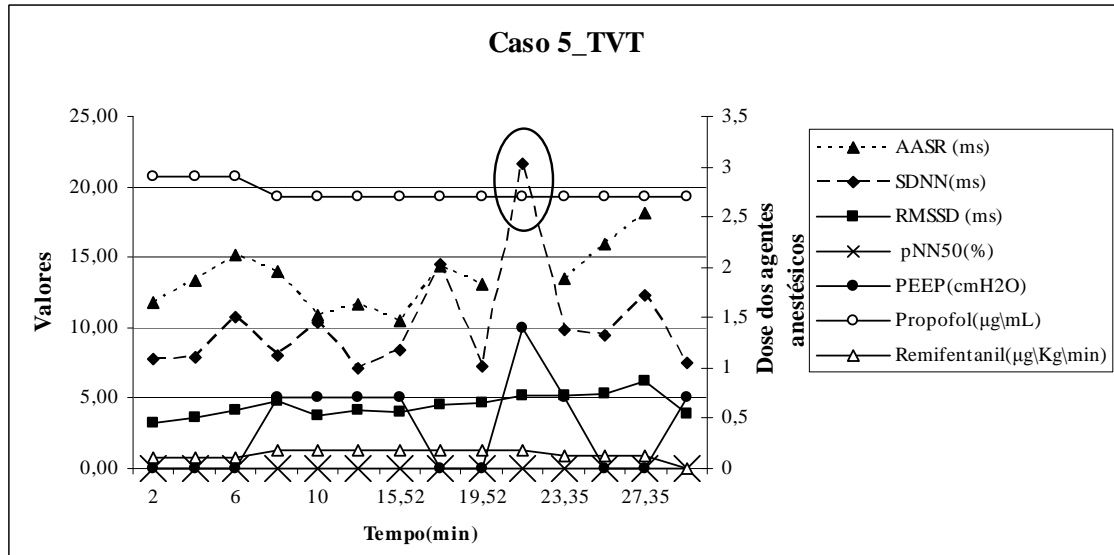


Figura F-12: Caso 5, TVT. Em destaque, o aumento do SDNN em 10 cmH₂O.

Em um período de 38 min os valores médios de SDNN, RMSSD e pNN50% foram respectivamente: 24,46 ms, 16,73 ms e 1,96%. Foram observados incrementos dos valores de SDNN, RMSSD e A_{ASR} em 10 cmH₂O de PEEP conforme apresentado na Figura F-13. É interessante notar a prevalência de valores maiores da A_{ASR} durante a fase de manutenção (10 – 26 min) do que após a interrupção da infusão dos agentes anestésicos.

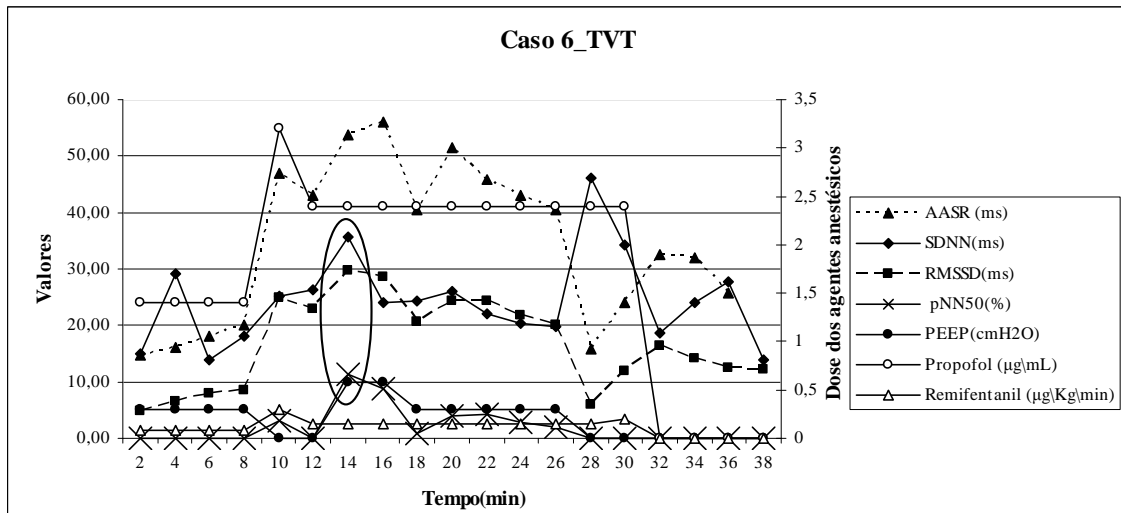


Figura F-13: Caso 6, TVT. Aumento de SDNN, RMSSD e A_{ASR} em PEEP de 10 cmH_2O .

Durante os 33,43 min de registro, observou-se, em relação aos casos anteriores, médias mais altas de todos os índices, sendo: 28,66 ms para SDNN, 30,17 ms para RMSSD e 10,19 % para pNN50. Não foram observados alterações dependentes dos agentes anestésicos ou ajustes de PEEP. Destaca-se que este caso necessitou de concentrações anestésicas mais altas que os demais casos do grupo TVT (Figura F-14).

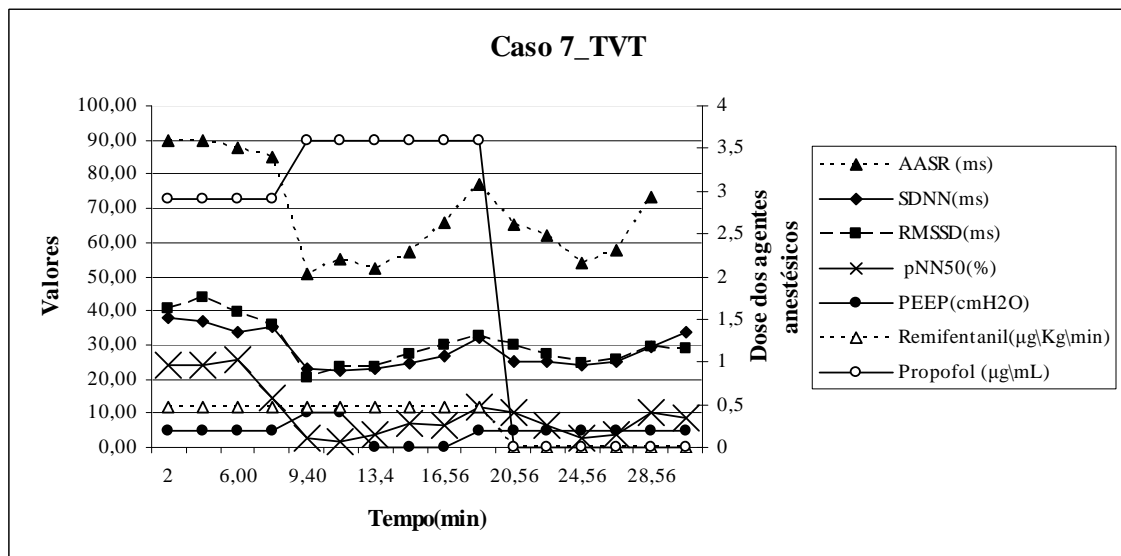


Figura F-14: Caso 7, TVT. Ausência de alterações.