

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**EFEITOS DA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA NA VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA E NO PADRÃO VENTILATÓRIO DE PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO**

ESTUDO I: Aplicação aguda de pressão positiva por dois níveis pressóricos nas vias aéreas influencia o sistema nervoso autonômico cardíaco.

ESTUDO II: Efeitos de diferentes níveis de pressão positiva nas vias aéreas sobre o padrão ventilatório e a variabilidade da frequência cardíaca de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.

Aluna: Camila Bianca Falasco Pantoni

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Audrey Borghi e Silva

São Carlos- SP

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**EFEITOS DA VENTILAÇÃO MECÂNICA NÃO INVASIVA NA VARIABILIDADE DA
FREQUÊNCIA CARDÍACA E NO PADRÃO VENTILATÓRIO DE PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO**

Camila Bianca Falasco Pantoni

Dissertação apresentada ao programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, como parte dos requisitos para obtenção do Título de Mestre em Fisioterapia, área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Audrey Borghi e Silva

São Carlos- SP

2009

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da
Biblioteca Comunitária da UFSCar**

P198ev

Pantoni, Camila Bianca Falasco.

Efeitos da ventilação mecânica não invasiva na variabilidade da frequência cardíaca e no padrão ventilatório de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio / Camila Bianca Falasco Pantoni -- São Carlos : UFSCar, 2009.

84 f.

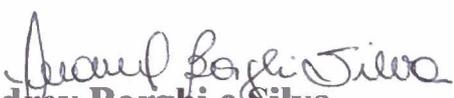
Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2009.

1. Fisioterapia. 2. VNI (Ventilação Não Invasiva). 3. Respiração com pressão positiva. 4. Sistema nervoso autônomo. I. Título.

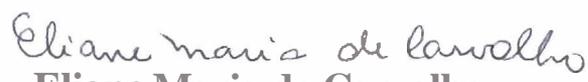
CDD: 615.82 (20^a)

MEMBROS DA BANCA EXAMINADORA PARA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO DE Camila Bianca Falasco Pantoni, APRESENTADA AO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS, EM 26 DE JUNHO DE 2009.

BANCA EXAMINADORA:


Audrey Borghi e Silva
(UFSCar)


Sérgio Luiz Domingues Cravo
(UNIFESP)


Eliane Maria de Carvalho
(UFU)

Dedicatórias

À minha querida e maravilhosa mãe Marli, pelo imenso amor, confiança, paciência, compreensão e dedicação em todos os momentos da minha vida, por me apoiar incondicionalmente nesta fase tão importante e se esforçar sem limites para minhas realizações. Obrigada por tudo mãe. Sem você certamente não teria chegado aqui. Te amo acima de tudo.

Ao meu pai Paulo Fernando, por me apoiar, acreditar em mim e me dar o suporte necessário para realização desta etapa. Obrigada por tudo pai. Te amo.

À minha querida irmã Carla, por sempre estar ao meu lado e me incentivar em todos os momentos difíceis desta etapa e por acreditar que eu pudesse chegar até aqui. Obrigada pelo carinho e por existir em minha vida.

Ao meu querido irmão Cássio, pela figura masculina que sempre serviu de exemplo em minha formação e por ser, de alguma forma, um paizão durante esta etapa. Obrigada maninho.

Ao meu namorado Daniel, pela ajuda, força e companheirismo constantes. Obrigada por estar ao meu lado nesta fase tão difícil e compreender todos os meus momentos. Você é muito especial para mim.

Agradecimentos

A Deus, por me dar a vida e me fazer desfrutar de tudo com sabedoria e saúde. Obrigada pela força nos meus momentos de fraqueza e pela calma nos momentos de desespero. Obrigada por tudo que tem feito em minha vida.

A minha Orientadora e Amiga Prof^a. Dr^a. Audrey Borghi e Silva, que me acolheu desde o segundo ano de faculdade e que me forneceu toda a base necessária para a conclusão desta etapa. Obrigada pelo carinho, pela amizade, respeito, paciência e dedicação e por todos os ensinamentos durante todo este tempo de convivência. Obrigada por ter confiado em mim.

Espero continuarmos juntas por muito tempo na pesquisa.

Obrigada por tudo, sempre!!

Agradecimentos

À Professora Aparecida Maria Catai, pela co-orientação e ensinamentos durante todo este tempo de trabalho, pela amizade, carinho e exemplo de dedicação.

Às minhas amigas Renata e Luciana, pela amizade fiel, carinho, paciência, confiança, compreensão, ensinamentos e ajuda constante durante a realização deste trabalho. Agradeço a Deus por tê-las colocado em minha vida.

Aos amigos e colegas do Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico: Michel, Rodrigo, Viviane, Ana Paula, Vivian, Heloísa, Victor, Anielle, Poliana, Ruth, Marlus, Anna Cláudia, Larissa, Natália, Laura, Vinícius Beldi, Torrinha, Victor Fiorelli, Thomas, e Fernanda pela amizade e pelo aprendizado ao longo desta etapa.

Às parceiras de pesquisa Renata, Luciana e Anna Cláudia, pela ajuda na coleta dos dados e pela amizade durante toda esta etapa.

Ao Dr. Sérgio Luzzi, pelo apoio inicial à entrada na Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Araraquara, incentivo, colaboração e conhecimentos dispensados para a realização deste trabalho.

Ao Dr. Valter Rodrigues, diretor clínico e Dr. Othon Amaral Neto, provedor da Santa Casa de Araraquara, pela autorização da coleta dos dados na instituição.

Aos Cirurgiões cardíacos e Intensivistas da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Araraquara, os quais permitiram que os pacientes fossem submetidos à intervenção fisioterapêutica proposta neste trabalho.

À equipe de Fisioterapia da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Araraquara, que contribuiu para a realização deste trabalho.

À Jose e Thelma, secretárias da Clínica de Tratamento Cardiovascular, pela paciência, ajuda constante e disponibilização dos nomes dos pacientes e datas das cirurgias.

A toda equipe de enfermagem da Unidade Coronária e Enfermaria da Sta Casa de Araraquara, que foram fundamentais para este trabalho. Obrigada pelo auxílio e torcida.

Ao órgão de fomento FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo auxílio financeiro (07/53202-9).

Aos queridos pacientes, pela compreensão, paciência, confiança e ajuda neste momento tão delicado de suas vidas. Sem o auxílio de vocês o trabalho não seria possível.

Às funcionárias do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, Cristiane e Kelly, pelo apoio, paciência e ajuda constante durante a realização desta etapa.

Aos funcionários da UFSCar e a todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram para que este trabalho pudesse se concluir.

Muito obrigada!

“Os sonhos trazem saúde para a emoção, equipam o frágil para ser autor da sua história, renovam as forças do ansioso, animam os deprimidos, transformam os inseguros em seres humanos de raro valor”.

(Augusto Cury)

RESUMO

A ventilação não invasiva por pressão positiva (VNIPP) tem sido comumente utilizada em diversas condições clínicas e pós-operatórias, principalmente na cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e pode causar alterações do padrão ventilatório (PV) e efeitos mecânicos sobre o sistema cardiovascular, com ajustes autonômicos cardíacos. Entretanto, ainda não é claro se estas alterações ocorrem em pacientes submetidos à CRM e se podem estar relacionadas a diferentes níveis pressóricos aplicados. Neste contexto, propusemos o desenvolvimento de dois estudos que poderiam contribuir com novas informações. O primeiro estudo, intitulado “*Aplicação aguda de pressão positiva por dois níveis pressóricos nas vias aéreas influencia o sistema nervoso autonômico cardíaco*” teve por objetivo avaliar as mudanças na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante aplicação de pressão positiva por dois níveis pressóricos (Bilevel) em indivíduos jovens saudáveis. Vinte homens foram submetidos ao registro de 10 minutos dos intervalos R-R (iR-R) durante aplicação de ventilação *sham*, Bilevel 8-15cmH₂O e Bilevel 13-20 cmH₂O. A VFC foi analisada no domínio do tempo e da frequência e por métodos não-lineares. Variáveis fisiológicas (pressão arterial, frequência respiratória e fração de dióxido de carbono no final da expiração- ETCO₂) também foram coletadas. Houve redução da média dos iR-R, e dos índices rMSSD, NN50, pNN50 e SD1 durante aplicação dos níveis 13-20 cmH₂O de Bilevel comparado ao modo *sham*, ainda com redução da média dos iR-R quando comparados aos níveis 8-15cmH₂O. Houve diminuição da média dos iR-R e da banda de alta frequência (AF), com aumento da banda de baixa frequência (BF) durante a aplicação de 8-15 cmH₂O comparada à ventilação *sham*. O delta de ETCO₂ correlacionou-se positivamente com BF, AF, BF/AF, SDNN, rMSSD e SD1. Em conclusão, a aplicação aguda de Bilevel foi capaz de alterar o sistema nervoso autonômico cardíaco, com redução da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática e níveis mais elevados de pressão positiva podem causar maior influência nos sistemas cardiovascular e respiratório. O segundo estudo, intitulado “*Efeitos de diferentes níveis de pressão positiva nas vias aéreas sobre o padrão ventilatório e a variabilidade da frequência cardíaca de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio*” objetivou avaliar os efeitos da aplicação de diferentes níveis de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre o

padrão ventilatório (PV) e a VFC no pós-operatório (PO) de CRM, bem como o impacto da CRM sobre estas variáveis. Foram avaliados 18 pacientes submetidos à CRM, durante RE (respiração espontânea) e aplicação de quatro níveis de CPAP, de forma randomizada: (a) CPAP = sham (3 cmH₂O), (b) CPAP = 5 cmH₂O, (c) CPAP= 8 cmH₂O, (d) CPAP = 12 cmH₂O no PO. A VFC foi analisada no domínio do tempo e da frequência e por métodos não-lineares (*Poincaré plot* e Flutuações Depuradas de Tendência) e o PV foi analisado em diferentes variáveis, por meio da pletismografia respiratória por indutância. Houve alteração da VFC e do PV no PO de CRM, comparado ao período pré-operatório, bem como alterações dos índices DFA α 1, DFA α 2 e SD2, e de variáveis ventilatórias durante aplicação de VNIPP, com maior influência exercida pela aplicação dos dois níveis pressóricos mais elevados. Além disso, houve correlação entre o índice DFA α 1 e tempo inspiratório para o delta de 12 cmH₂O e RE, e 8 cmH₂O e RE. Em conclusão, temos que a aplicação aguda de CPAP foi capaz de alterar o controle do sistema nervoso autonômico cardíaco e o PV de pacientes submetidos à CRM e os níveis mais elevados promoveram melhor desempenho da função pulmonar e autonômica cardíaca. Apoio Financeiro: **FAPESP (07/53202-9).**

Palavras-chaves: ventilação não invasiva, pressão positiva nas vias aéreas, sistema nervoso autonômico cardíaco, padrão ventilatório, cirurgia de revascularização do miocárdio.

ABSTRACT

Noninvasive positive pressure ventilation (NIPPV) has been commonly applied in several clinical and postoperative conditions, especially after coronary artery bypass grafting (CABG) surgery and it can cause breathing pattern (BP) alterations and mechanical effects on cardiovascular system, with cardiac autonomic adjustments. However, it is not well established in the literature how these alterations occur in patients submitted to the CABG and if they can be related to the application of different positive airway pressure levels. In this context, we considered the development of two studies that could contribute with new information about these topics. The first study is entitled "*Acute application of bilevel positive airway pressure influence cardiac autonomic nervous system*" and its objective was to evaluate the changes in heart rate variability (HRV) during bilevel positive airway pressure (Bilevel) application in healthy young men. Twenty men underwent a 10-min register of R-R intervals (R-Ri) during sham ventilation, Bilevel 8-15cmH₂O and Bilevel 13-20 cmH₂O. HRV was analyzed in time and frequency-domain and with non-linear statistical measures. Physiological variables (blood pressure, breathing rate, end tidal carbon dioxide- ETCO₂) were also collected. R-Ri mean, rMSSD, NN50, pNN50 and SD1 reduced during 13-20 cmH₂O compared to sham ventilation, with reduction of the R-Ri mean compared to 8-15 cmH₂O. R-Ri mean and high frequency band (HF) reduced and low frequency band (LF) increased during 8-15 cmH₂O compared to sham ventilation. Delta of ETCO₂ correlated positively with LF, HF, LF/HF, SDNN, rMSSD and SD1. In conclusion, acute application of Bilevel was able to alter cardiac autonomic nervous system, with parasympathetic activity reduction and sympathetic increase and higher level of positive airway pressure can cause a greater influence on the cardiovascular and respiratory system. The second study is entitled "*The effects of different levels of positive airway pressure on respiratory pattern and heart rate variability in patients submitted to coronary artery bypass grafting surgery*" and its objective was to assess the effects of different levels of continuous positive airway pressure (CPAP) in BP and HRV in CABG postoperative (PO), as well as the impact of CABG in these variables. Eighteen patients underwent CABG was evaluated during spontaneous breathing (SB) and four different CPAP levels of CPAP, in a random order: (a) CPAP = sham (3 cmH₂O), (b) 5 CPAP = cmH₂O, (c) 8 CPAP= cmH₂O, (d) 12 CPAP = cmH₂O in PO. HRV was analysed in time and frequency

domain and by non-linear methods (Poincaré plot e Detrended Fluctuation Analysis) and BP was analysed by inductive respiratory plethysmograph. There were significant alterations of HRV and BP in the PO of CRM, compared to pre-operative and alterations of DFA α 1, DFA α 2 e SD2 and respiratory variables during NIPPV, with higher influence observed during application of the two higher levels applied. Moreover, there was relationship between DFA α 1 and inspiratory time of delta 12 cmH₂O and SB, and 8 cmH₂O and SB. In conclusion, acute CPAP application was able to alter the control of cardiac autonomic nervous system and BP of patients submitted to CABG and higher levels promoted better performance of pulmonary and cardiac autonomic function. **FINANCIAL SUPPORT: FAPESP (07/53202-9).**

Key-words: noninvasive ventilation, airway positive pressure, cardiac autonomic nervous system, breathing pattern, coronary artery bypass grafting surgery.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%RCi	contribuição inspiratória do tórax para o volume corrente
AF	banda de alta frequência
AMIE	artéria mamária interna esquerda
AR	artéria radial
BF	banda de baixa frequência
BF/AF	razão baixa frequência/alta frequência
Bilevel	pressão positiva por dois níveis pressóricos nas vias aéreas
bpm	batimentos por minuto
CA	clampeamento aórtico
CC	cirurgia cardíaca
CEC	circulação extracorpórea
CRM	cirurgia de revascularização do miocárdio
CO ₂	dióxido de carbono
CPAP	pressão positiva contínua nas vias aéreas
DAC	doença arterial coronária
DFA α 1	correlação de curta duração das propriedades dos iR-R
DFA α 2	correlação de longa duração das propriedades dos iR-R
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA	enzima conversora de angiotensina
ECG	eletrocardiograma
EPAP	pressão positiva expiratória nas vias aéreas
ETCO ₂	fração de dióxido de carbono no final da expiração

FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
IAM	infarto agudo do miocárdio
IPAP	pressão positiva inspiratória nas vias aéreas
iR-R	intervalo R-R
média iR-R	média dos iR-R
NN50	número de pares de iR-R sucessivos que diferem mais do que 50 ms
PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PhREB	relação da fase durante a expiração
PhRIB	relação da fase durante a inspiração
pNN50	percentagem de iR-R sucessivos que diferem mais do que 50 ms
PO	pós-operatório
PV	padrão ventilatório
RE	respiração espontânea
rMSSD	raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iR-R sucessivos
rpm	respirações por minuto
SD1	desvio-padrão dos pontos perpendiculares à linha de identidade
SD2	desvio-padrão dos pontos ao longo da linha de identidade
SDNN	desvio-padrão de todos os iR-R normais
SpO ₂	saturação periférica de oxigênio

Te	tempo expiratório
Ti	tempo inspiratório
Tt	tempo total
Ti/Tt	relação tempo inspiratório/tempo total
UCO	unidade coronária de tratamento intensivo
VC	volume corrente
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VNIPP	ventilação não invasiva por pressão positiva
VS	ventilação <i>sham</i>

SUMÁRIO

CONTEXTUALIZAÇÃO	16
ESTUDO I: Aplicação aguda de pressão positiva por dois níveis pressóricos nas vias aéreas influencia o sistema nervoso autonômico cardíaco	19
Resumo	20
Introdução	21
Materiais e Métodos	22
Resultados	27
Discussão	30
Conclusão	35
ESTUDO II: Efeitos de diferentes níveis de pressão positiva nas vias aéreas sobre o padrão ventilatório e a variabilidade da frequência cardíaca de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio	37
Resumo	38
Introdução	39
Materiais e Métodos	40
Resultados	46
Discussão	57
Conclusão	63
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	64
APÊNDICE- Resumo do artigo submetido ao periódico <i>Clinics</i>	72
ANEXOS	
Anexo A- Carta de aceite do estudo I ao periódico internacional.....	73
Anexo B- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa- Estudo I.....	75
Anexo C -Termo de consentimento livre e esclarecido- Estudo I.....	77
Anexo D- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa- Estudo II.....	80
Anexo E- Termo de consentimento livre e esclarecido- Estudo II.....	82

CONTEXTUALIZAÇÃO

Apesar de não haver um consenso na literatura a respeito da melhor intervenção fisioterápica respiratória em pacientes hospitalizados que necessitam de tratamento, devido à dificuldade de se determinar a eficácia de diferentes métodos¹, parece que a aplicação da ventilação não invasiva por pressão positiva (VNIPP) tem causado efeitos de melhora da função pulmonar, quando comparada à fisioterapia respiratória convencional^{2,3}. Alguns estudos têm demonstrado que a VNIPP melhora as trocas gasosas³, reduz o trabalho muscular inspiratório, a necessidade de intubação^{4,5,6}, o tempo de hospitalização^{4,5} e o índice de mortalidade^{5,6} em diversas condições clínicas^{7,8}.

Entretanto, a aplicação de pressão positiva nas vias aéreas produz efeitos mecânicos sobre o sistema cardiovascular, com alterações do retorno venoso para ambos os átrios, alterações da complacência de todas as câmaras cardíacas e alterações da pós-carga de ambos os ventrículos, com possível alteração de distribuição periférica do fluxo sanguíneo⁹.

A redução do retorno venoso produz diminuição do volume diastólico final do ventrículo direito e tendência de queda do débito cardíaco, resultando, como estímulo imediato, em mudanças no tônus autonômico para sua manutenção¹⁰, respostas fisiológicas esperadas em indivíduos normais e com sistema cardiovascular saudável.

Recentes estudos¹¹ têm demonstrado que a aplicação de pressão positiva, em indivíduos saudáveis, causa significativas alterações na variabilidade dos intervalos R-R (iR-R) do eletrocardiograma, a qual pode ser avaliada por meio da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), uma ferramenta não invasiva de avaliação da função autonômica cardíaca, caracterizada pelas flutuações periódicas dos iR-R do sinal eletrocardiográfico nas sístoles consecutivas e por refletir a ação dos componentes parassimpático e simpático atuantes no controle da frequência cardíaca¹²⁻¹⁴.

Sabe-se que a VNIPP tem sido usada para o manejo e tratamento de diversas doenças, agudas e crônicas, como doença pulmonar obstrutiva crônica, apnéia obstrutiva do sono, insuficiência cardíaca congestiva, dentre outras. Estudos têm revelado que pacientes com diversas doenças, submetidos à aplicação de pressão positiva, têm demonstrado diferentes respostas da VFC, comparados aos

indivíduos saudáveis. Kaye et al¹⁵ encontraram redução do tônus autonômico cardíaco em pacientes com insuficiência cardíaca e Maser et al¹⁶ observaram melhora do tônus vagal e da função autonômica cardíaca de pacientes com distúrbios respiratórios durante o sono, submetidos à aplicação de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP).

Outra população de pacientes beneficiados pela aplicação de ventilação não invasiva é a de indivíduos submetidos à cirurgia cardíaca (CC), nos quais a aplicação de pressão positiva tem sido usada para melhora das trocas gasosas, diminuição do *shunt* pulmonar e prevenção de atelectasias, uma das principais causas da deterioração da função pulmonar e da oxigenação¹⁷. Loeckinger et al¹⁸ observaram melhora das trocas gasosas em pacientes no pós-operatório de CC, submetidos à aplicação de CPAP.

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é uma das formas de tratamento da doença arterial coronariana, a principal causa de morte em praticamente todos os países do mundo¹⁹. Tal procedimento cirúrgico objetiva o alívio de sintomas, proteção do miocárdio isquêmico, melhora da função ventricular, prevenção do infarto agudo do miocárdio (IAM) e recuperação do paciente - física, psíquica e social²⁰. Esta opção se consagrou como procedimento seguro e bem estabelecido, proporcionando melhora da expectativa e qualidade de vida^{21,22,23}.

O desenvolvimento dos sistemas artificiais de circulação e oxigenação do sangue, como a circulação extracorpórea (CEC), permitiu a manutenção das condições vitais dos pacientes durante o procedimento cirúrgico, permitindo aos cirurgiões a revascularização de múltiplas artérias com alto controle e precisão²⁴.

Entretanto, a utilização de CEC não é uma intervenção benigna, sendo responsável por acarretar, de acordo com alguns autores, comprometimento da função pulmonar^{25,26,27}, hipoxemia arterial e o aumento do *shunt* pulmonar²⁸. Kristjansdottir et al²⁹ observaram alterações dos movimentos da caixa torácica e, conseqüentemente, do padrão respiratório no período pós-operatório de CC. Além disso, a força muscular respiratória, de acordo com Borghi-Silva et al³⁰ e Mendes et al³¹, também sofre prejuízos com a CC, sendo que estas alterações têm sido relacionadas com piora da função pulmonar e maior incidência de complicações pulmonares³².

Neste sentido, a VNIPP tem sido muito aplicada para melhora da função pulmonar dos pacientes em questão. Matte et al³, em seu estudo sobre os efeitos da

fisioterapia convencional, com o uso de incentivador respiratório (grupo 1), os efeitos da aplicação de CPAP (grupo 2) e da aplicação de BiPAP (pressão positiva por dois níveis pressóricos nas vias aéreas - grupo 3) em indivíduos submetidos a CRM, observaram melhora das variáveis ventilatórias (capacidade vital e volume expiratório forçado no primeiro segundo) e melhora da oxigenação nos grupos 2 e 3. Tem sido demonstrada também redução no grau de atelectasia de pacientes submetidos à CC e tratados com VNIPP³³.

Porém, como já demonstrado anteriormente, a aplicação de pressão positiva é capaz de causar alterações do sistema cardiovascular e nervoso autonômico cardíaco. De acordo com o que tem sido relatado na literatura, a VFC sofre alterações após a CRM, com depressão de seus valores até, pelo menos, seis semanas após a cirurgia^{34,35}. Sabe-se que o desequilíbrio na função autonômica cardiovascular aumenta o risco para arritmias ventriculares e morte súbita nos pacientes com doença arterial coronariana e após o IAM^{36,37}.

Apesar do estudo da influência da VNIPP em diferentes populações de pacientes, não é de nosso conhecimento esta influência em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização. Neste sentido, na tentativa de compreender melhor a resposta simpato-vagal e da função pulmonar de indivíduos saudáveis e de pacientes revascularizados por meio de cirurgia, submetidos à aplicação de pressão positiva, foram realizados dois estudos. O primeiro, intitulado “Aplicação aguda de pressão positiva por dois níveis pressóricos nas vias aéreas influencia o sistema nervoso autonômico cardíaco”, foi submetido à avaliação do corpo editorial do periódico científico *Clinics* e aceito para a publicação (**ANEXO A**) e seu resumo pode ser visto em língua original de envio ao periódico no final deste trabalho (**APÊNDICE A**).

O segundo estudo foi intitulado como “Efeitos de diferentes níveis de pressão positiva nas vias aéreas sobre o padrão ventilatório e a variabilidade da frequência cardíaca de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio” e será submetido à *posteriori* ao corpo editorial de um periódico científico.

ESTUDO I

**APLICAÇÃO AGUDA DE PRESSÃO POSITIVA POR DOIS NÍVEIS
PRESSÓRICOS NAS VIAS AÉREAS INFLUENCIA O SISTEMA
NERVOSO AUTÔNOMICO CARDÍACO**

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar as mudanças na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante aplicação de pressão positiva por dois níveis pressóricos (Bilevel) em indivíduos jovens saudáveis. Vinte homens foram submetidos ao registro de 10 minutos dos intervalos R-R (iR-R) durante aplicação de ventilação *sham*, Bilevel 8-15cmH₂O e Bilevel 13-20 cmH₂O. A VFC foi analisada pela média dos iR-R (média iR-R); desvio-padrão de todos os iR-R normais, em ms (SDNN); raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iR-R sucessivos, em ms (rMSSD); número de pares de iR-R sucessivos que diferem mais do que 50 ms (NN50); percentagem de iR-R sucessivos que diferem mais do que 50 ms (pNN50); bandas de baixa frequência (BF) e alta frequência (AF), além de SD1 e SD2. Variáveis fisiológicas (pressão arterial, frequência respiratória e ETCO₂) também foram coletadas. A média dos iR-R e os índices rMSSD, NN50, pNN50 e SD1 reduziram durante a aplicação dos níveis 13-20 cmH₂O de Bilevel comparado ao modo *sham*, ainda com redução da média dos iR-R quando comparados aos níveis 8-15cmH₂O. Houve diminuição da média dos iR-R e da banda de AF e aumento da banda de BF durante a aplicação de 8-15 cmH₂O comparada à ventilação *sham*. O delta de ETCO₂ correlacionou-se positivamente com BF, AF, BF/AF, SDNN, rMSSD e SD1. Em conclusão, a aplicação aguda de Bilevel foi capaz de alterar o sistema nervoso autonômico cardíaco, com redução da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática e níveis mais elevados de pressão positiva podem causar maior influência nos sistemas cardiovascular e respiratório.

INTRODUÇÃO

A ventilação não invasiva por pressão positiva (VNIPP) tem sido largamente aceita para o auxílio das disfunções cardiovasculares^{38,39,40} e respiratórias⁴¹ no sentido de melhorar as trocas gasosas e o padrão respiratório, reduzir o trabalho respiratório e produzir o aumento no volume corrente⁴⁰. Algumas modalidades de VNIPP têm se tornado a terapia padrão para o tratamento em unidades de terapia intensiva⁴², para redução do esforço respiratório, da necessidade de intubação, do tempo de internação⁴³, e da mortalidade⁴⁴, além da melhora da mecânica respiratória e ventilação alveolar³.

Entretanto, a aplicação de VNIPP normalmente usada em intervenções respiratórias pode influenciar a hemodinâmica intratorácica e a estabilidade cardiovascular por meio da redução do retorno venoso e do volume diastólico final do ventrículo direito^{9,10}, o qual pode proporcionar uma redução do débito cardíaco, resultando em ajustes autonômicos cardíacos para manutenção da homeostase¹⁰.

As variações das fases do ciclo respiratório na respiração normal, do volume de ejeção do ventrículo esquerdo e da pressão arterial são detectadas pelos barorreceptores que, paralelamente, provocam alterações nos intervalos R-R (iR-R) devido à fisiologia dos baroreflexos^{45,46}. Adicionalmente, as oscilações hemodinâmicas durante a respiração normal (pressão negativa) são causadas predominantemente por mudanças na pressão intratorácica⁴⁷. Nesse contexto, as alterações causadas pela aplicação da VNIPP podem também produzir respostas fisiológicas nos intervalos dos batimentos cardíacos e influenciar o controle autonômico da frequência cardíaca (FC).

Estudos recentes¹¹ têm demonstrado que a aplicação em curto período de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) em sujeitos saudáveis provoca alterações significativas na variabilidade dos iR-R. Entretanto, nós ainda não encontramos estudos sobre os efeitos da ventilação de pressão positiva por dois níveis pressóricos nas vias aéreas (Bilevel), a qual produz ciclos respiratórios bifásicos (pressões inspiratórias e expiratórias) e sobre a possibilidade de níveis distintos de pressão influenciarem de maneira diferente as respostas hemodinâmicas, assim como o controle autonômico cardíaco.

Como o Bilevel tem sido comumente usado como um meio efetivo no tratamento de diversas doenças^{38,43} e suas respostas fisiológicas em diferentes

níveis de pressão aplicados precisam ainda ser esclarecidos, o objetivo do presente estudo foi avaliar, de maneira não invasiva, o controle nervoso autonômico cardíaco, pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante a aplicação do Bilevel e correlacionar essas informações com os dados fisiológicos. O presente estudo testou a hipótese que a aplicação aguda de Bilevel pode modificar a VFC de homens jovens saudáveis e, baseado em estudos prévios⁴⁸, que as variáveis fisiológicas podem modular as alterações na VFC.

MATERIAIS E MÉTODOS

Amostra

Vinte jovens saudáveis do sexo masculino, não fumantes, foram avaliados e incluídos neste estudo. Todos os voluntários foram submetidos à anamnese, avaliação física e clínica, eletrocardiograma de 12 canais e teste ergométrico incremental. Os sujeitos que apresentaram disfunção no ritmo cardíaco, doenças pulmonares obstrutivas ou restritivas ou aqueles com evidências de doenças agudas ou crônicas foram excluídos deste estudo. Nenhum dos sujeitos estava fazendo uso de medicação de forma aguda ou crônica. O protocolo do estudo foi aprovado pelo comitê de ética da instituição (**ANEXO B**) onde foi realizado e todos os sujeitos assinaram o consentimento livre e esclarecido antes do início do estudo (**ANEXO C**).

Desenho experimental

Este é um estudo prospectivo, duplo-cego, randomizado e controlado.

Procedimentos experimentais

Os procedimentos experimentais foram realizados em um único dia, na parte da manhã, em uma sala climatizada, com temperatura entre 22°C a 24°C e umidade relativa do ar entre 50 a 60%. Cada sujeito foi instruído a evitar o consumo de cafeína e bebidas alcoólicas por pelo menos 12 horas antes do teste e evitar a realização de exercícios físicos moderados ou intensos no dia anterior à aplicação do protocolo. O experimento foi realizado por dois investigadores. Um deles estava ciente da intervenção da VNIPP e operava o aparelho e o outro investigador, responsável pela análise dos dados coletados, registrava os dados fisiológicos e desconhecia os níveis de pressão aplicados.

A FC e os iR-R foram registrados pela monitorização cardíaca em derivação MC5, a qual foi escolhida para proporcionar valores maiores de amplitude de onda R e menores de onda T no eletrocardiograma (ECG). O ECG e a FC foram obtidos a partir de um monitor cardíaco de um canal (Ecafex TC500, São Paulo, Brasil) e processados usando um conversor análogo-digital (PCI7030/640E, National Instruments, Co, Austin, TX, USA) que apresenta uma interface entre o monitor de ECG e um microcomputador Pentium III. Os iR-R (ms) foram calculados usando um software específico⁴⁹. Antes de começar o procedimento experimental, os sujeitos permaneceram sentados durante 15 minutos para ajustá-los às condições ambientais.

A coleta de dados foi realizada durante a respiração espontânea (ventilação *sham*) e a assistência ventilatória, ofertada por um modo de ventilação de dois níveis pressóricos (BiPAP S, Respironics Inc, Murrysville, PA), aplicado por meio de uma máscara nasal nas seguintes condições, durante 10 minutos cada uma:

1) *Ventilação sham (VS)*: registro da FC e dos iR-R durante a simulação da ventilação com a mesma máscara nasal e aparelho, mas sem a aplicação de pressão positiva.

2) Pressão positiva expiratória nas vias aéreas (*EPAP*) 8 cmH_2O e pressão positiva inspiratória nas vias aéreas (*IPAP*) 15 cmH_2O : registro da FC e dos iR-R durante a aplicação do Bilevel com os níveis titulados em 8 e 15 cmH_2O de EPAP e IPAP, respectivamente.

3) *EPAP* 13 cmH_2O e *IPAP* 20 cmH_2O : registro da FC e dos iR-R durante a aplicação do Bilevel com os níveis titulados em 13 e 20 cmH_2O de EPAP e IPAP, respectivamente.

Os sujeitos foram randomicamente alocados nas três condições acima descritas, por meio de sorteio de cada uma das condições, e não estavam cientes dos diferentes níveis que seriam aplicados. Os papéis para sorteio indicando as condições ficavam cada um em um envelope opaco, que era aberto imediatamente antes do início do procedimento.

Um capnógrafo (BCI 1050, Waukesha, USA) foi usado para monitorar a frequência respiratória (FR) e a fração de dióxido de carbono no final da expiração (ETCO₂), e a saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foi obtida por meio de um oxímetro de pulso (OX-P-10, Emai Transmai, São Paulo, Brasil). As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram medidas de forma indireta, com o

uso de um esfigmomanômetro, no final de cada condição estudada (VS e aplicação de Bilevel em ambas as condições) para investigação da influência da pressão positiva sobre estas variáveis. Durante todas as condições, os sujeitos foram orientados a respirar calmamente enquanto a SpO_2 , FR e $ETCO_2$ eram monitorados.

Antes de começar o registro da FC e dos iR-R, os sujeitos foram submetidos a um período de aproximadamente 10 minutos de adaptação com cada nível pressórico de assistência ventilatória. Além disso, foi respeitado um período de intervalo de 15 minutos entre as condições de estudo a fim de permitir o retorno aos valores basais das variáveis fisiológicas. A figura 1 ilustra o procedimento experimental e a figura 2 ilustra a tela de captação da FC a partir dos iR-R do ECG.

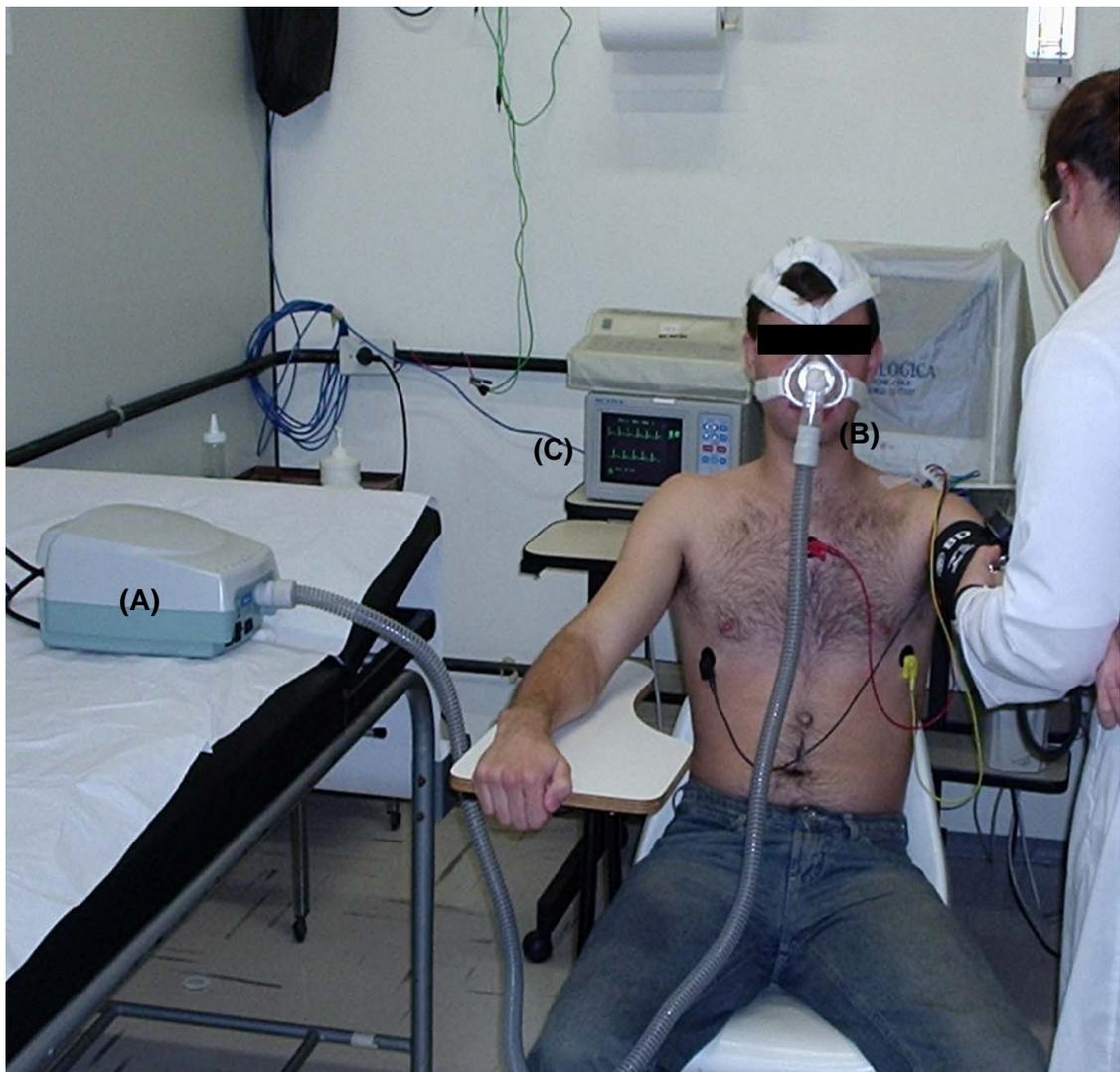


Figura 1. Ilustração do protocolo experimental. Voluntário sendo submetido à aplicação de ventilação não invasiva. (A): Ventilador de pressão positiva por dois níveis pressóricos; (B): máscara nasal; (C): monitor cardíaco.

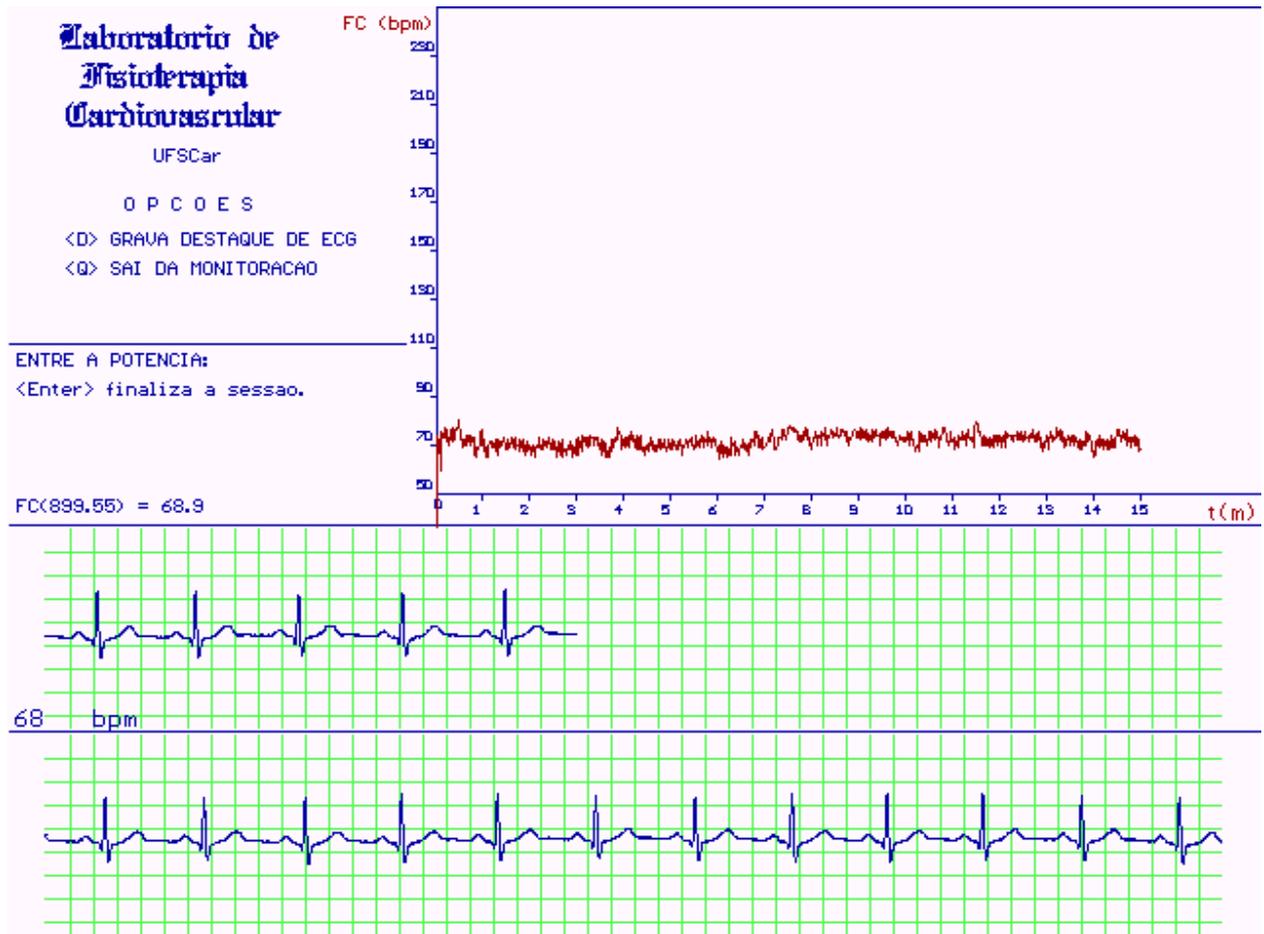


Figura 2. Ilustração da tela de captação da frequência cardíaca obtida a partir dos intervalos R-R do eletrocardiograma. Exemplo de captação durante a aplicação de Bilevel 8-15 cmH₂O em um voluntário.

Análise da VFC

Todos os artefatos foram revisados por inspeção visual no monitor do computador. Somente segmentos com mais de 90% de sinais puros de batimentos foram incluídos na análise final. Foram escolhidos os trechos com maior estabilidade do sinal e que apresentassem uma frequência de amostragem de, no mínimo, 256 pontos, conforme preconizado¹⁴. Os dados foram analisados por um software específico para tal fim.

A VFC foi analisada por medidas estatísticas lineares no domínio do tempo e da frequência. A média iR-R (média dos intervalos iR-R); iR-R SDNN (desvio-padrão de todos os iR-R normais, em ms) índice estimativo da VFC total; rMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iR-R sucessivos, em ms); NN50 (número de pares de iR-R sucessivos que diferem mais do que 50 ms); e pNN50 (percentagem de iR-R sucessivos que diferem mais do que 50 ms) foram analisados no domínio do tempo, sendo os três últimos índices representativos da atividade parassimpática¹⁴.

No domínio da frequência, os componentes da potência espectral foram decompostos, utilizando-se a Transformada Rápida de Fourier, em banda de baixa frequência (BF) e a de alta frequência (AF) em unidades normalizadas. O componente de BF é representativo da atividade simpática, embora seja também influenciado por componentes parassimpáticos^{12,14}. O componente de AF é representativo do componente parassimpático¹⁴ e a razão BF/AF representa o balanço simpato-vagal¹².

Adicionalmente, medidas estatísticas não-lineares, por meio da análise de *Poincaré plot*, foram adotadas. Esta análise é um dos mais recentes métodos de análise de VFC e tem sido usada para medida da modulação autonômica e aleatoriedade da FC. Constitui-se de uma representação gráfica das correlações temporais entre os iR-R sucessivos do ECG, sendo cada iR-R uma função do iR-R precedente. Foram utilizados os índices SD1, em ms (desvio-padrão dos pontos perpendiculares à linha de identidade), o qual reflete a medida da atividade do sistema nervoso autônomo parassimpático, e SD2, em ms (desvio-padrão dos pontos ao longo da linha de identidade), representativo da variabilidade total da frequência cardíaca⁵⁰.

Análise Estatística

Os dados foram submetidos ao teste de distribuição de frequência (*Shapiro-Wilk*) e, como apresentaram valores de normalidade, foram aplicados testes paramétricos. ANOVA para medidas repetidas com *post-hoc* de *Tukey*, para análise entre as três condições estudadas, foi utilizado no GraphPad InStat para o programa Windows, Versão 3.0 (1994-1999). O nível de significância adotado foi de $p < 0.05$. A análise da correlação de *Pearson* foi usada para avaliar a relação entre os deltas do maior nível de aplicação de Bilevel (13-20 cmH₂O) e VS dos índices da VFC e das variáveis fisiológicas (pressão arterial, frequência respiratória e concentração de dióxido de carbono no final da expiração). Empregando dados de um estudo piloto, o tamanho amostral foi determinado usando o nível de significância de 5%, poder amostral de 80% e uma diferença média entre VS e Bilevel para média da FC de aproximadamente 5bpm e a variabilidade de 10 bpm. O tamanho estimado da amostra foi determinado como sendo 14 sujeitos (StatCalc version 6.0.1 2009).

RESULTADOS

Vinte homens jovens saudáveis referidos para o estudo foram incluídos e tinham 23 ± 2.2 anos de idade, 75 ± 11.3 kg, 182 ± 6.7 cm de altura e 23 ± 2.4 Kg/m² de índice de massa corpórea.

Mudanças na VFC: Considerando-se as variáveis de VFC durante a VS e a aplicação de Bilevel nos dois diferentes níveis, a aplicação de 13-20 cmH₂O foi associada com a redução da média dos iR-R, rMSSD, NN50, pNN50 e SD1 comparado à VS, com também redução da média dos iR-R comparado à aplicação do Bilevel a 8-15 cmH₂O. Pode-se observar também valores significativamente menores da média dos iR-R e AF e maiores valores de BF durante a aplicação de Bilevel a 8-15 cmH₂O dos que os observados na VS (Tabela 1).

Tabela 1. Variabilidade da frequência cardíaca em voluntários saudáveis durante ventilação *sham* (VS) e ventilação Bilevel (VB).

	VS N= 20	VB 8-15 cmH ₂ O N= 20	VB 13-20 cmH ₂ O N= 20
Domínio do tempo			
Média iR-R (ms)	919.2±109.2	866.4±102.7 *	826.9±99.4 †‡
SDNN (ms)	54.1±23.4	56.5±26.6	49.3±20.6
rMSSD (ms)	50.2±32.5	45.6±29.4	38.9±18.9 †
NN50 (ms)	81±71.2	68.2±60.2	51.1±40.1 †
pNN50 (%)	26.2±22.9	21.7±19.5	17.1±13.3 †
Não –linear			
SD1 (ms)	35.8±23.1	32.6±20.9	27.9±13.5 †
SD2 (ms)	85.4±32.7	93.1±40.3	85.7±31.8
Domínio da frequência			
BF (un)	60.1±20.5	72.5±21.7 *	68.1±21.4
AF (un)	39.9±20.5	27.5±21.7 *	31.9±21.4
BF/AF	3.7±7.5	5.2±4.3	4.2±4

Média iR-R= média dos intervalos R-R, em ms; SDNN= desvio-padrão de todos os iR-R normais, em ms; rMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iR-R sucessivos, em ms; NN50= número de pares de iR-R sucessivos que diferem mais do que 50 ms; pNN50= porcentagem de iR-R sucessivos que diferem mais do que 50 ms; SD1= desvio-padrão dos pontos perpendiculares à linha de identidade, em ms; SD2= desvio-padrão dos pontos ao longo da linha de identidade, em ms; BF= baixa frequência, em unidades normalizadas; AF= alta frequência, em unidades normalizadas; BF/AF= razão entre banda de baixa frequência/ banda de alta frequência. * Bilevel 8-15 cmH₂O versus VS; † Bilevel 13-20 cmH₂O versus VS; ‡ Bilevel 13-20 cmH₂O versus Bilevel 8-15 cmH₂O (ANOVA para medidas repetidas, com *post-hoc* de Tukey). Dados expressos em média e desvio padrão.

A tabela 2 mostra a FC, FR, ETCO₂, PAS, PAD e SpO₂. Houve um aumento significativo nos valores de FC, FR e SpO₂ e uma diminuição do ETCO₂ durante ambas as condições aplicadas de Bilevel comparadas com a VS. A aplicação de Bilevel a 13-20 cmH₂O aumentou a FC e diminuiu a ETCO₂, comparando-se com os níveis mais baixos de pressão aplicadas pelo Bilevel.

O delta de ETCO₂ correlacionou-se positivamente com a BF ($r=0.47$), AF ($r=0.47$), a razão BF/AF ($r=0.47$) e com os índices SDNN ($r=0.45$), rMSSD ($r=0.47$) e SD1 ($r=0.47$) com $p<0.05$.

Tabela 2. Dados fisiológicos dos voluntários saudáveis durante a ventilação *sham* (VS) e ventilação Bilevel (VB).

	VS	VB 8-15 cmH ₂ O	VB 13-20 cmH ₂ O
	N= 20	N= 20	N= 20
FC (bpm)	66.4 ± 7.2	70.6 ± 7.8 *	73.9 ± 8.3 †‡
FR (rpm)	13 ± 2.3	15 ± 2.9 *	15 ± 3.6 †
ETCO ₂ (mmHg)	40.2 ± 5.2	30.5 ± 6.1 *	25.2 ± 5.3 †‡
PAS (mmHg)	104.7 ± 10.4	102.5 ± 10.8	103.5 ± 12.6
PAD (mmHg)	67.7 ± 7.5	70.5 ± 9.2	71 ± 8.7
SpO ₂ (%)	96.5 ± 1.1	97.2 ± 0.7 *	97.4 ± 0.9 †

FC= frequência cardíaca, em batimentos por minuto; FR = frequência respiratória, em respirações por minuto; ETCO₂= fração de dióxido de carbono no final da expiração; PAS= pressão arterial sistólica, em mmHg; PAD= pressão arterial diastólica, em mmHg; SpO₂= saturação periférica de oxigênio; mmHg: milímetros de mercúrio; * Bilevel 8-15 cmH₂O *versus* VS; † Bilevel 13-20 cmH₂O *versus* VS; ‡ Bilevel 13-20 cmH₂O *versus* Bilevel 8-15 cmH₂O. (ANOVA para medidas repetidas, com *post-hoc* de Tukey). Dados expressos em média e desvio padrão.

DISCUSSÃO

Resumo dos achados

Nosso estudo avaliou os efeitos agudos da VNIPP na VFC e nas variáveis fisiológicas de homens jovens saudáveis. Os principais achados foram que a aplicação de Bilevel foi capaz de modificar VFC e as variáveis fisiológicas e que níveis mais elevados de pressão positiva puderam causar uma maior influência nos sistemas cardiovascular e respiratório. Adicionalmente, foi observado que o ETCO_2 pode modular os índices de VFC.

Alterações na VFC durante a aplicação de Bilevel

Este estudo mostrou que a aplicação de Bilevel em diferentes níveis modifica significativamente a VFC em homens jovens saudáveis. A aplicação de Bilevel de 8-15 cmH_2O foi capaz de aumentar a resposta da atividade simpática e diminuir a atividade parassimpática, enquanto que o nível mais alto de pressão positiva provocou uma redução na atividade parassimpática, com alterações de quase todos os índices representativos de atividade vagal, comparada à aplicação de VS. Além disso, quando comparado às pressões positivas mais baixas de aplicação, o nível mais elevado de pressão positiva aplicado causou uma maior influência no sistema cardiovascular.

Estudos prévios demonstraram que o sistema nervoso autonômico cardíaco foi significativamente ativado durante a aplicação de ventilação com pressão positiva nas vias aéreas¹⁰. Heindl et al⁵¹ observaram aumento da atividade nervosa simpática em músculos durante a aplicação de CPAP 10 cmH_2O em curto período de tempo em voluntários saudáveis. Diferentemente do nosso estudo, em que utilizamos a aplicação de Bilevel, a maioria dos estudos prévios investigaram os efeitos da modalidade CPAP no sistema cardiovascular.

Este é o primeiro estudo que compara os efeitos de dois níveis de Bilevel no controle do sistema nervoso autonômico cardíaco, no qual observamos que a magnitude das respostas dos sistemas cardiovascular, hemodinâmico e pulmonar podem estar relacionadas com os níveis de pressão positiva aplicados. Previamente, alguns autores¹¹ tinham observado diferenças nas respostas da VFC em indivíduos saudáveis quando diferentes níveis de CPAP foram aplicados, com

maiores modificações durante os níveis mais altos de aplicação (>15 cmH₂O), sugerindo, em concordância com nossos resultados, que a magnitude das respostas autonômicas cardíacas pode ser influenciada por diferentes níveis de pressão positiva aplicados.

Os efeitos da mecânica ventilatória no sistema cardiovascular resultante da aplicação de VNIPP podem explicar as alterações na VFC. A aplicação de pressões intratorácicas elevadas pode produzir alterações hemodinâmicas significativas, como a redução do retorno venoso e do volume de ejeção com tendência de diminuição do débito cardíaco^{9,15} que são detectadas pelos barorreceptores sino-carotídeo e aórtico, e flutuações do enchimento cardíaco, detectadas pelos receptores cardíacos⁴⁷.

Receptores cardiopulmonares representam outro grupo de barorreceptores que regulam a descarga simpática⁵². Portanto, uma redução no retorno venoso e nas pressões de enchimento cardíaco podem produzir descarga de todos esses barorreceptores cardiopulmonares e resultar em ajustes autonômicos cardíacos em indivíduos saudáveis, como respostas frente às alterações hemodinâmicas⁵³, o que pôde ser observado em nosso estudo.

É sabido que, além do uso agudo da VNIPP em algumas condições clínicas eventuais, essa intervenção tem sido rotineiramente aplicada em algumas doenças crônicas, como a síndrome da apnéia obstrutiva do sono⁵⁴, doença pulmonar obstrutiva crônica^{55,56} e insuficiência cardíaca congestiva¹⁵.

Estudos em pacientes com diversas doenças, submetidos à aplicação de VNIPP, em curto ou longo período, tem sido realizados e seus resultados demonstram diferentes respostas da VFC. Kaye et al¹⁵ encontraram redução no tônus cardíaco simpático em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva submetidos à aplicação de CPAP nasal por curto período com pressão de 10 cmH₂O e Maser et al¹⁶ observaram um aumento do tônus vagal e da função autonômica cardiovascular em pacientes com desordens respiratórias relacionadas ao sono depois de seis semanas de tratamento com CPAP. Por outro lado, Borghi et al⁵⁷ encontraram redução na atividade parassimpática e aumento na simpática durante a aplicação de Bilevel em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), submetidos a pressões positivas similares às usadas em nosso estudo.

Neste contexto, apesar da impossibilidade de estendermos os resultados do nosso estudo para pacientes com diversas doenças, cujas respostas de VFC podem

ser diferentes das encontradas nas condições clínicas normais, como demonstrado na literatura, nosso estudo é importante em esclarecer as respostas fisiológicas da VFC frente à influência na hemodinâmica e no sistema nervoso autonômico cardíaco produzida pela aplicação desta modalidade de VNIPP, considerando-se a ausência de mais estudos realizados com o uso de dois níveis de pressão positiva sobre as vias aéreas e a aplicabilidade dessa intervenção em algumas doenças crônicas, como DPOC, e em condições clínicas agudas, principalmente em sujeitos sem doenças prévias ou instabilidade.

Além disso, nós reforçamos a atenção sobre os níveis de pressão positiva nas vias aéreas aplicados de acordo com a necessidade exigida por cada condição clínica, considerando seu impacto no sistema nervoso autonômico cardíaco. De modo que níveis maiores ou menores devam ser escolhidos a fim de fornecer, tanto quanto possível, a maior funcionalidade do sistema cardiovascular.

Variáveis fisiológicas durante a aplicação de Bilevel

Como demonstrado na tabela 2, os parâmetros fisiológicos foram modificados pela aplicação do Bilevel comparada a VS, em ambos os níveis aplicados. A aplicação de Bilevel a 13-20 cmH₂O também aumentou a FC e diminuiu ETCO₂ comparado-se com os níveis mais baixos de pressão. Como observado, ambos os níveis de pressão aplicados foram suficientemente efetivos para melhorar as trocas gasosas, refletidas pelo aumento da saturação do oxigênio e pela diminuição ETCO₂, que pode refletir na melhora da ventilação.

O comportamento da FC está diretamente relacionado com a resposta autonômica cardíaca provocada pelo efeito da pressão positiva sobre as vias aéreas, como explicado previamente, com modificações do sistema cardiovascular de modo a manter o débito cardíaco, expresso em nossos resultados por um aumento da FC e diminuição da média dos iR-R.

Considerando-se as variáveis respiratórias, nós poderíamos esperar uma diminuição da FR com a aplicação de Bilevel, uma vez que a ventilação não invasiva por pressão positiva tem sido usada, dentre outros objetivos, para reduzir o trabalho respiratório e aumentar o volume corrente. Mas este aumento de FR da condição *sham* para aplicação de Bilevel em ambos os níveis aplicados não teve relevância clínica, uma vez que seus valores foram mantidos dentro da normalidade e

apresentaram pequenas modificações. Além disso, a população do presente estudo era composta por voluntários jovens saudáveis, dos quais podemos esperar respostas diferentes de FR, comparado à pacientes com alguma doença, uma vez que não precisavam de suporte ventilatório e a aplicação de pressão positiva pode ter provocado diminuição do conforto, tendendo a um aumento da FR. A respeito do ETCO_2 , a VNIPP pode ter aumentado o volume corrente e a ventilação-minuto, reduzindo assim os valores de fração de dióxido de carbono no final da expiração.

Alguns autores⁴⁸ relataram que as áreas de controle do sistema nervoso autonômico da respiração e do coração estão situadas no bulbo anatomicamente próximas entre si, e as alterações na concentração do CO_2 podem mediar o sistema de controle autonômico cardíaco por meio dos quimiorreceptores. Dessa forma, nós podemos especular que a alteração nos valores de ETCO_2 , assim como na FR, pode também contribuir com as respostas da VFC. Assim, nós não podemos excluir a influência das variáveis respiratórias na modulação autonômica cardíaca, além dos efeitos mecânicos explicados previamente.

É importante enfatizar que os nossos resultados sugerem que há uma maior influência dos níveis mais elevados de pressão positiva nas variáveis respiratórias, como ocorrido nas respostas da VFC.

Relações entre VFC e dados fisiológicos

A respeito das correlações moderadas encontradas entre o delta das variáveis de VFC e os dados fisiológicos, podemos observar que quanto mais elevado o delta de ETCO_2 , maior influência no controle autonômico cardíaco. Sabe-se que as mudanças no padrão respiratório devido às alterações nos níveis de CO_2 podem interagir com o controle do sistema cardiorrespiratório autonômico e que a concentração sanguínea de CO_2 pode afetar a taxa de disparo do sistema nervoso autonômico aos músculos respiratórios e à rede do controle cardiorrespiratório, que por sua vez podem influenciar *spectrum* da VFC⁴⁸. Neste contexto, nosso estudo sugere que o delta de ETCO_2 pode modular o sistema nervoso autonômico cardíaco.

Implicações do estudo

Entender os efeitos fisiológicos da VNIPP e sua influência sobre o sistema nervoso autônomo cardíaco em voluntários saudáveis é importante para esclarecer como a pressão positiva, aplicada em diferentes níveis, pode alterar a VFC de um sistema cardiovascular saudável. Apesar da dificuldade de estender os resultados deste nosso estudo para os pacientes com diversas doenças, nossos resultados deveriam ser considerados no momento da escolha do melhor e mais seguro tratamento terapêutico para pacientes com condições cardiopulmonares e aqueles com situações clínicas agudas eventuais, sem doenças ou instabilidades prévias, atentando-se aos níveis de pressão positiva aplicada de acordo com os ajustes fisiológicos e as respostas autonômicas.

Limitações do estudo

Devido à natureza não invasiva de nosso estudo, vários aspectos metodológicos necessitam ser esclarecidos. Embora não tenha sido possível avaliar diretamente o volume corrente neste estudo, nós acreditamos que essa variável pode ter um papel importante nas alterações do controle autonômico cardíaco.

Em segundo lugar, nós avaliamos o sistema nervoso autonômico cardíaco por meio da VFC, uma ferramenta não invasiva. Todavia, esta importante ferramenta foi validada anteriormente em estudos com bloqueio farmacológico^{12,14}.

Outro ponto importante é o período de aplicação do Bilevel no presente estudo. Nossos resultados são limitados à aplicação de pressão positiva em curto período, o que nos permite avaliar somente os efeitos agudos desta modalidade ventilatória. Embora seja rotineiro aplicar Bilevel de forma aguda durante sessões de intervenção de fisioterapia respiratória em pacientes ambulatoriais ou hospitalizados com disfunções agudas ou crônicas^{2,58} seria interessante investigar os efeitos de aplicação de longo período de diferentes níveis de pressão positiva sobre o sistema nervoso autonômico cardíaco, os quais poderiam diferir dos encontrados no presente estudo.

Além disso, nós estudamos apenas indivíduos saudáveis e não podemos extrapolar completamente nossos resultados para pacientes com alguma doença, cujas respostas de VFC podem ser diferentes daqueles com condições clínicas normais. Entretanto, nosso estudo objetivou esclarecer as respostas da VFC frente à aplicação de Bilevel, considerando seu impacto sobre o sistema nervoso autonômico

cardíaco, particularmente durante altos níveis pressóricos, reforçando a atenção aos níveis aplicados de acordo com a necessidade requerida por cada condição clínica.

CONCLUSÃO

Em resumo, a aplicação aguda de Bilevel foi capaz de alterar o sistema nervoso autonômico cardíaco e as variáveis fisiológicas em sujeitos jovens saudáveis e os níveis mais elevados de pressão positiva podem causar maior influência nos sistemas cardiovascular e respiratório. Além disso, os valores de ETCO_2 modularam fortemente a VFC nos sujeitos deste estudo.

DESDOBRAMENTO DO ESTUDO I PARA O ESTUDO II

No estudo I, nós procuramos compreender as modificações do controle autônomo da frequência cardíaca em jovens saudáveis durante aplicação de ventilação não invasiva por pressão positiva. Os resultados mostraram que a pressão positiva foi capaz de alterar a variabilidade da frequência cardíaca destes indivíduos. Partindo-se do pressuposto de que é preciso, primeiramente, o entendimento das respostas fisiológicas em indivíduos saudáveis frente à aplicação de ventilação não invasiva, nosso objetivo, no segundo estudo, foi avaliar a modulação autônoma da frequência cardíaca e o padrão ventilatório de indivíduos submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio e à aplicação de pressão positiva nas vias aéreas.

ESTUDO II

**EFEITOS DE DIFERENTES NÍVEIS DE PRESSÃO POSITIVA NAS
VIAS AÉREAS SOBRE O PADRÃO VENTILATÓRIO E A
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE PACIENTES
SUBMETIDOS À CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO
MIOCÁRDIO**

RESUMO

O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da aplicação de diferentes níveis de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre o padrão ventilatório (PV) e a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no pós-operatório (PO) de cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM), bem como o impacto da CRM sobre estas variáveis. Foram avaliados 18 pacientes submetidos à CRM, no período PO durante condição de respiração espontânea (RE) e aplicação de quatro níveis de CPAP, aplicados de forma randomizada: (a) CPAP = sham (3 cmH₂O), (b) CPAP = 5 cmH₂O, (c) CPAP= 8 cmH₂O, (d) CPAP = 12 cmH₂O. A VFC foi analisada no domínio do tempo, no domínio da frequência e por métodos não-lineares e o PV foi analisado em diferentes variáveis. Foram aplicadas ANOVA para medidas repetidas com *post-hoc* de Tukey, e Friedman com *post-hoc* de Dunn, para análise entre todas as condições estudadas, e correlação de Spearman para avaliar as relações entre o delta dos valores de CPAP 12 cmH₂O e RE e de 8cmH₂O e RE dos índices de VFC e das variáveis ventilatórias. Houve alteração da VFC e do PV no PO de CRM, comparado ao período pré-operatório, bem como alterações dos índices DFA α 1, DFA α 2 e SD2, e das variáveis ventilatórias durante aplicação de CPAP, com maior influência exercida pela aplicação dos dois níveis pressóricos mais elevados. Além disso, houve correlação entre o índice DFA α 1 e tempo inspiratório para a delta de 12 cmH₂O e RE, e 8 cmH₂O e RE. Em conclusão, temos que a aplicação aguda de CPAP foi capaz de alterar o controle do sistema nervoso autonômico cardíaco e o PV de pacientes submetidos à CRM e os níveis mais elevados promoveram melhor desempenho da função pulmonar e autonômica cardíaca.

INTRODUÇÃO

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é um tratamento efetivo e estabelecido para redução dos sintomas e mortalidade em pacientes com doença arterial coronária (DAC)⁵⁹. O procedimento cirúrgico e seus fatores envolvidos como a esternotomia mediana, a circulação extracorpórea (CEC) e a manipulação torácica são responsáveis pelas várias alterações na função cardiorrespiratória após a CRM, com danos na função autonômica cardíaca, verificados pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC)^{35,60} e alterações na função pulmonar^{2,61,62}.

Neste sentido, diversas estratégias reabilitadoras têm sido aplicadas a estes pacientes, com o objetivo de minimizar as alterações provocadas na função respiratória^{2,30,31}. Apesar de não haver um consenso na literatura a respeito da melhor intervenção fisioterápica respiratória em pacientes submetidos a CRM¹, parece que a aplicação da ventilação não invasiva por pressão positiva (VNIPP) tem causado efeitos de melhora da função pulmonar, quando comparada à fisioterapia respiratória convencional^{2,3}.

A VNIPP tem demonstrado melhora das trocas gasosas³, redução do trabalho respiratório, necessidade de intubação⁴³, tempo de hospitalização¹, e mortalidade em diversas condições clínicas. Loeckinger et al¹⁸ observaram melhora das trocas gasosas em pacientes no pós-operatório de cirurgia cardíaca, submetidos à aplicação de CPAP (pressão positiva contínua nas vias aéreas).

Entretanto, a aplicação de pressão positiva nas vias aéreas produz efeitos mecânicos sobre o sistema cardiovascular, com mudanças hemodinâmicas e no sistema nervoso autonômico cardíaco¹⁰. Contudo, não tem sido enfocada, na literatura, a influência da VNIPP de forma aguda, como aquela aplicada em curtos períodos, no padrão ventilatório (PV) e na VFC de pacientes submetidos à CRM.

Portanto, o objetivo do nosso estudo foi avaliar os efeitos da aplicação de diferentes níveis de CPAP sobre o PV e a VFC no pós-operatório (PO) de CRM, bem como o impacto da CRM sobre estas variáveis. O presente estudo testou a hipótese de que maiores níveis de CPAP podem influenciar positivamente o PV e a VFC.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes

Um total de dezoito pacientes com diagnóstico clínico de DAC, submetidos a CRM eletiva com CEC, incisão do tipo esternotomia mediana e interposição de pontes de veia safena, artéria mamária interna ou radial, foi avaliado e incluído no estudo. Foram excluídos do estudo pacientes submetidos à cirurgia de emergência ou CRM concomitante a abordagem valvar, e cirurgia cardíaca prévia, pacientes com infarto agudo do miocárdio recente (menos 6 meses) e portadores de marcapasso, angina instável, distúrbios crônicos no ritmo cardíaco, arritmias significantes, doenças cardíacas valvulares, doença pulmonar obstrutiva crônica, neuropatia diabética, pobre cognição e outras doenças severas não-cardíacas. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética local (200/2007) (**ANEXO D**) e todos os pacientes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido previamente à inclusão no estudo (**ANEXO E**).

Desenho do estudo

Este foi um estudo prospectivo, randomizado, controlado e duplo-cego.

Procedimento cirúrgico

A cirurgia foi realizada por meio da esternotomia mediana e as anastomoses confeccionadas com artéria mamária interna esquerda, artéria radial e veia safena. A anestesia foi induzida com sufentanil, midazolam, pancuronium e isoflurane e a CEC conduzida usando oxigenadores de membrana em hipotermia moderada (32–34°C) e em modo de perfusão não pulsátil. Soluções cardioplégicas anterógradas foram utilizadas para a proteção miocárdica. Cardioplegia normotérmica (37°C) foi utilizada antes da liberação do clampeamento aórtico.

Procedimentos Experimentais

No período pré-operatório, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica cardiológica anteriormente à sua inclusão no protocolo experimental e à avaliação fisioterapêutica, composta de anamnese e exame físico, de forma a investigar a história pregressa e da moléstia atual, bem como hábitos de vida e alimentar. Além

disso, os pacientes foram orientados quanto aos procedimentos cirúrgicos, à intubação traqueal e à importância da fisioterapia para sua recuperação.

Após avaliação inicial, todos os pacientes aptos a participarem do estudo realizaram as intervenções e medidas do estudo, em dois dias de visita, um no pré e outro no PO, sendo este último realizado no segundo dia de PO, após a retirada do dreno de mediastino e em vigência de respiração espontânea (RE). A aplicação do protocolo foi realizada somente no período da tarde, como padronização para excluir a influência das alterações do ciclo circadiano sobre a VFC. A aplicação da VNIPP no período pré-operatório teve como objetivo a familiarização dos pacientes para posterior intervenção no período PO. Foram realizados testes espirométricos, na fase pré-operatória, com o objetivo de exclusão de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.

No período PO, foram coletados dados referentes à CRM e ao paciente, como tempo de internação, tempo de anóxia e perfusão extracorpórea e tempo total de cirurgia.

Protocolo experimental: Coleta de dados durante respiração espontânea e aplicação de ventilação não invasiva por pressão positiva

A coleta de dados foi realizada na postura sentada durante RE e assistência ventilatória, por meio da CPAP (*Breas PV101, Sweden*), sem suplementação de oxigênio, com fração inspirada de oxigênio de 21% (ar ambiente), nas seguintes condições:

a) RE b) 3cmH₂O (*sham*)¹¹, c) CPAP = 5cmH₂O, d) CPAP = 8 cmH₂O e e) CPAP = 12cmH₂O.

Primeiramente, os pacientes foram submetidos à condição de RE espontânea, sendo a assistência ventilatória realizada posteriormente. A ordem dos níveis pressóricos aplicados foi escolhida randomicamente e o tempo de exposição aos diferentes níveis pressóricos, após período suficiente de adaptação, foi de aproximadamente 20 minutos, com intervalos de descanso de 30 minutos entre cada aplicação. O experimento foi realizado por dois investigadores, sendo um responsável pela intervenção e aplicação de CPAP e, o outro, por coletar as variáveis fisiológicas, desconhecendo os níveis pressóricos aplicados. Os pacientes não foram avisados sobre os níveis pressóricos aos quais eram submetidos.

Durante as condições acima, foram coletados VFC e a padrão respiratório dos pacientes. A frequência cardíaca (FC) e os intervalos R-R (iR-R) foram registrados continuamente usando um sistema de telemetria Polar S810i (Polar®, Kempele, Finland). A cinta do cardiofrequêncímetro foi fixada no tórax do paciente e os sinais continuamente transmitidos para a unidade receptora (relógio de pulso Polar) via campo eletromagnético.

O PV foi registrado por meio da pletismografia respiratória por indutância *LifeShirt System* (Vivometrics; Ventura, Califórnia), após a realização de calibração previamente descrita⁶³. Este aparelho é baseado na auto-indutância de duas bobinas, posicionadas sob a forma de duas cintas elásticas, em torno da caixa torácica e do abdômen, sendo capaz de realizar medidas não invasivas do padrão ventilatório. A figura 1 ilustra a tela de captação do sistema Polar e da pletismografia respiratória por indutância durante parte do procedimento experimental.

Em adição aos registros acima mencionados, foram quantificadas as sensações subjetivas de dispnéia e de dor, ao final de cada aplicação, por meio da escala de Borg (0-10), bem como as pressões arteriais sistólica e diastólica, de forma indireta, por um esfigmomanômetro aneróide manual (Becton Dickinson, São Paulo, SP, Brasil) e estetoscópio (3M Littmann St. Paul, MN, USA), para fins de monitorização. A figura 2 ilustra o procedimento experimental.

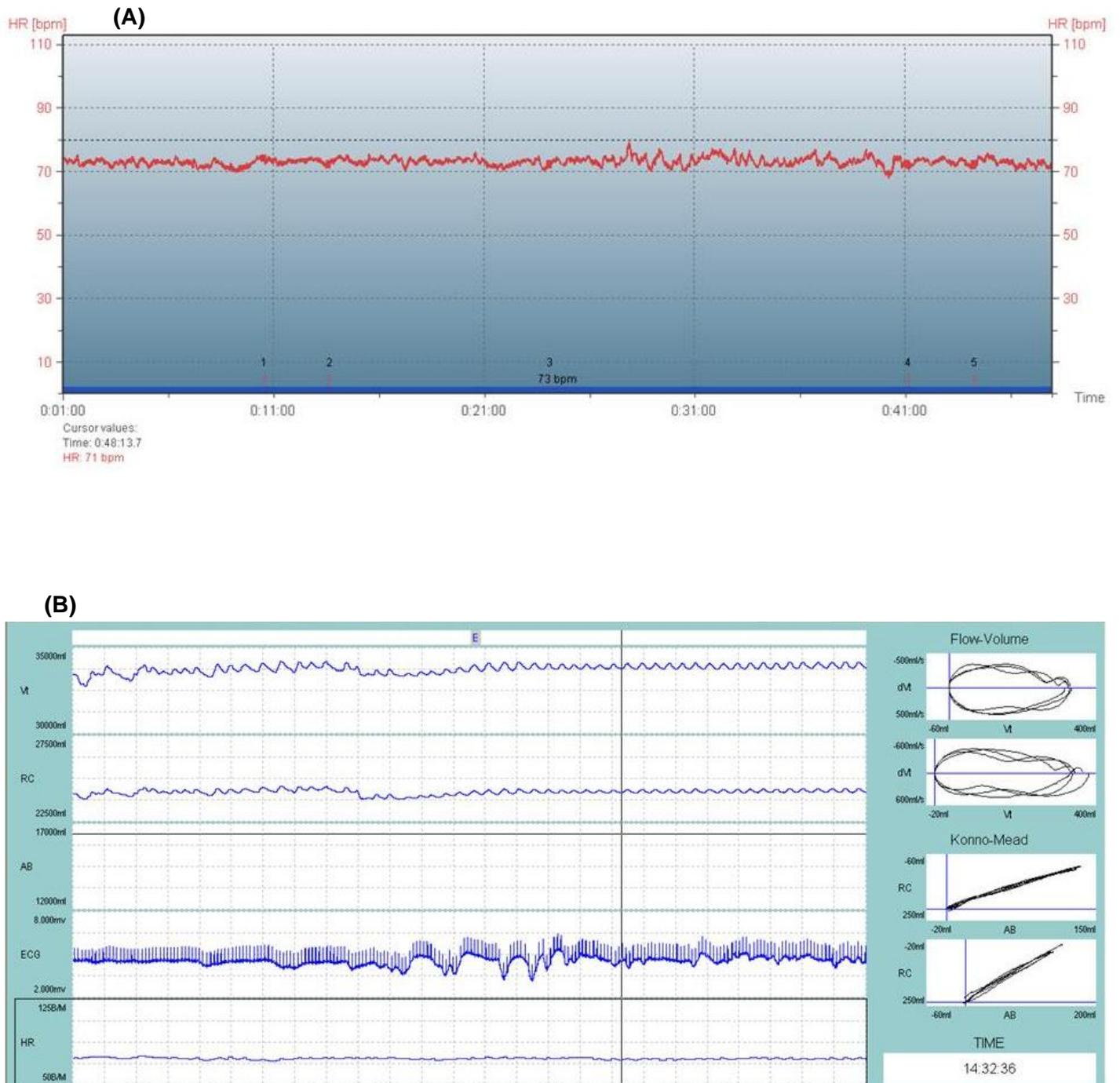


Figura 1. Ilustração da tela de aquisição da frequência cardíaca instantânea, pelo sistema de telemetria Polar **(A)** e do padrão ventilatório, pela pletismografia respiratória por indutância **(B)** durante parte do procedimento experimental.



Figura 2. Ilustração do protocolo experimental durante coleta de variabilidade da frequência cardíaca e padrão ventilatório em condição de respiração espontânea **(A)** e aplicação de pressão positiva contínua nas vias aéreas **(B)**.

Análise da VFC e do PV

Todos os artefatos foram revisados por inspeção visual no monitor do computador. Somente segmentos com mais de 90% de sinais puros de batimentos foram incluídos na análise final. Foram escolhidos os trechos com maior estabilidade do sinal e que apresentassem uma frequência de amostragem de, no mínimo, 256 pontos, conforme preconizado¹⁴.

A VFC foi analisada por modelos matemáticos e estatísticos lineares, isto é, no domínio do tempo e da frequência, e por modelos não-lineares, utilizando-se software específico para tal fim. No domínio do tempo, foram analisadas a média dos iR-R; SDNN (desvio-padrão de todos os iR-R normais, em ms), índice estimativo da VFC total; e rMSSD (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iR-R sucessivos, em ms), representativo da atividade parassimpática¹⁴.

No domínio da frequência, os componentes do espectro de potência foram analisados, utilizando-se a transformada rápida de *Fourier*, em componentes de baixa frequência (BF), em unidades normalizadas, representativo da atividade simpática, alta frequência (AF), em unidades normalizadas, representativo da atividade parassimpática e razão BF/AF, representativo do balanço simpato-vagal^{12,14}.

Na análise não-linear, foram utilizadas as medidas de *Poincaré plot*, com SD1, em ms (desvio-padrão dos pontos perpendiculares à linha de identidade), representativo da atividade autonômica parassimpática e SD2, em ms (desvio-padrão dos pontos ao longo da linha de identidade), da VFC total⁵⁰ e análises de flutuações depuradas de tendências (DFA), através dos índices DFA α 1 (correlação de curta duração das propriedades dos iR-R) e DFA α 2 (correlação de longa duração das propriedades dos iR-R)⁶⁴. Esta técnica de análise, previamente desenvolvida e descrita por Peng et al⁶⁵, é baseada na medição de correlação dentro do sinal analisado, quantificando a presença ou ausência de propriedades de correlação fractal nas séries temporais biológicas. Tem sido utilizada para avaliação de risco de mortalidade em vários grupos, sendo um bom preditor de arritmias benignas e malignas, morte cardíaca súbita e mortalidade total em pacientes com fração de ejeção de ventrículo esquerdo reduzida, em pacientes após infarto agudo do miocárdio e outras doenças cardiovasculares⁶⁶⁻⁶⁹.

Para análise do PV, foram utilizadas as seguintes variáveis: frequência respiratória (FR), volume corrente (VC); tempo inspiratório (Ti), tempo expiratório (Te), tempo respiratório total (Tt), relação tempo inspiratório/tempo total (Ti/Tt), percentagem de contribuição inspiratória do tórax para o volume corrente (% RCi), relação da fase durante a inspiração (PhRIB) e expiração (PhREB). Um total de 30 ciclos respiratórios por paciente foi selecionado, totalizando-se, 540 ciclos para análise de cada variável.

Análise Estatística

Os dados foram submetidos ao teste de análise de distribuição de frequência (*Shapiro-Wilk*) e, de acordo com as características e normalidade dos dados, foram utilizados testes paramétricos e não paramétricos. ANOVA para medidas repetidas, com *pos-hoc* de *Tukey*, e *Friedman*, com *pos-hoc* de *Dunn* foram aplicados, para análise entre todas as situações estudadas (PO), no programa GraphPad InStat for Windows Version 3.0 (1994-1999). Correlação de *Spearman* foi utilizada para avaliar as relações entre o delta dos valores de CPAP 12 cmH₂O e RE e de 8cmH₂O e RE dos índices de VFC e das variáveis ventilatórias, no PO. Teste *t Student pareado* ou *Wilcoxon* foram utilizados para análise entre pré e pós-operatório (respiração espontânea). O nível de significância estabelecido foi de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Características basais da população estudada

No período de 13 meses de coleta, foram operados 90 pacientes pelo serviço de cirurgia cardíaca do hospital onde a coleta foi realizada. Destes, no entanto, somente 66 foram cirurgias de revascularização do miocárdio. Destes 66 pacientes operados, somente 47 obedeceram aos critérios de inclusão e apenas 18 foram incluídos na amostra final (pós-operatório). No fluxograma a seguir (figura 3) está detalhado o número de pacientes avaliados, a perda amostral, e o número final de pacientes incluídos na amostra. As características basais, dados cirúrgicos e hospitalares estão resumidos na Tabela 1.

Fluxograma dos pacientes avaliados no período compreendido entre março de 2008 e abril de 2009

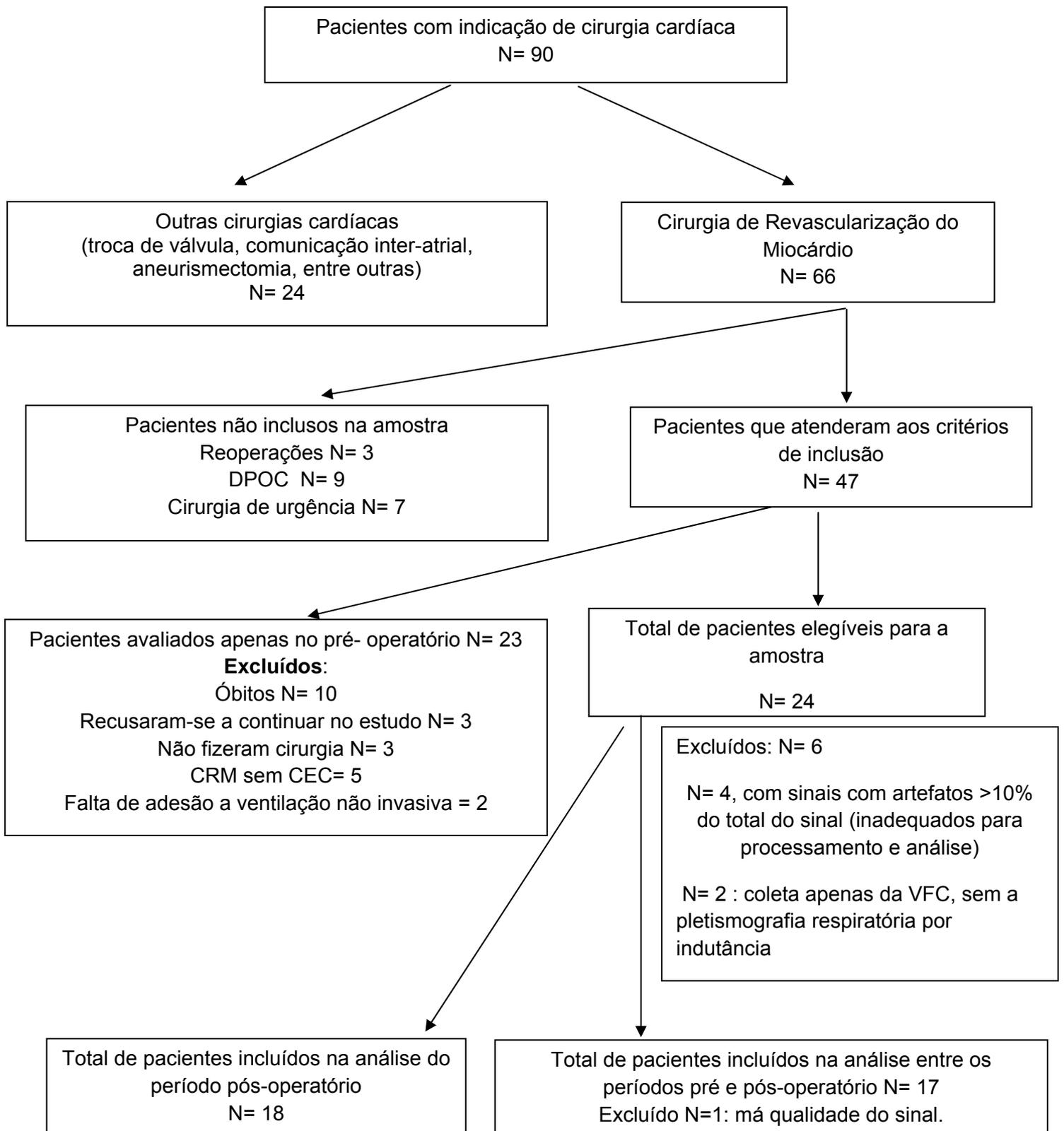


Figura 3. Fluxograma de participação dos pacientes neste estudo.

Tabela 1. Dados clínicos basais, cirúrgicos e hospitalares, expressos em média e desvio padrão e valores absolutos.

Número	18
Idade (anos)	58.6±8.9
Sexo (M/F)	13/5
Massa Corpórea (kg)	69.5±10.7
Altura (m)	1.61±0.1
Índice de Massa Corpórea (kg/m ²)	26.7±3.8
Fatores de Risco	
Fumantes /ex-fumantes /não-fumantes	3 / 11 / 4
Hipertensão Arterial (tratada)	14
Diabetes mellitus	11
Dislipidemias	13
Tratamento farmacológico (pré-operatório)	
Beta-bloqueadores	15
Inibidor de ECA	4
Diuréticos	7
Dados per e pós-operatórios	
CEC, min	81.8±25.6
CA, min	45.2±13.5
Tempo de cirurgia, min	181.1±66.2
Ventilação mecânica, horas	9.5±6.8
Anastomoses, número	2.4±1.0
AMIE/AR/Vsf anastomoses, número	16/13/1
UCO, dias	2.4±1.1
Tempo total de Internação, dias	11.5±4.6
Tempo de internação antes da cirurgia, dias	6.4±4.3

M= masculino; F= feminino; Kg= kilograma; m= metro; Kg/m²= Kilogramas por metro ao quadrado; ECA= enzima conversora de angiotensina; CEC= circulação extracorpórea, CA= clampeamento aórtico; AMIE= artéria mamária interna esquerda; AR=artéria radial; VSf=veia safena; UCO= unidade coronária de tratamento intensivo. Dados expressos em valores absolutos e média e desvio padrão.

Respostas da VFC após a cirurgia de CRM (Préx PO)

A tabela 2 mostra a VFC dos pacientes antes e após a CRM. Houve diminuição da média dos iR-R e dos índices SDNN, rMSSD, SD1, SD2 e DFA α 1, com aumento da média da FC no pós-operatório de CRM, comparado ao período pré-operatório. Para determinada análise, foram incluídos 17 pacientes na amostra final, com o objetivo de pareamento dos dados, uma vez que houve impossibilidade de utilização dos dados de um dos pacientes durante condição de RE no período pré-operatório devido à má qualidade do trecho do sinal, ficando este inadequado para processamento e análise.

Tabela 2. Variáveis da variabilidade da frequência cardíaca no pré-operatório e pós-operatório de cirurgia, durante condição de respiração espontânea.

	Pré-operatório	Pós-operatório
	N= 17	N= 17
Média dos iR-R (ms)	900.8±163.4	658.3±120.2*
SDNN (ms)	18±5.8	9.6±5.2*
Média da FC	69±14.2	93.9±16*
rMSSD (ms)	19.5±5.9	7.1±2.6*
BF (un)	49.6±22.2	37.8±27.7
AF (un)	50.3±22.3	62.1±27.6
BF/AF	1.1±0.6	0.8±0.7
SD1 (ms)	13.9±4.3	5.4±1.7*
SD2 (ms)	34.7±8.4	15±6.9*
DFA α 1	1.1±0.3	0.8±0.4*
DFA α 2	0.9±0.1	1±0.2

iR-R= intervalos R-R, em ms; SDNN= desvio-padrão de todos os iR-R normais, em ms; FC= frequência cardíaca; rMSSD= raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre os iR-R sucessivos, em ms; BF= baixa frequência, em unidades normalizadas; AF= alta frequência, em unidades normalizadas; BF/AF= razão entre banda de baixa frequência/ banda de alta frequência; SD1= desvio-padrão dos pontos perpendiculares à linha de identidade, em ms; SD2= desvio-padrão dos pontos ao longo da linha de identidade, em ms; DFA α 1= correlação de curta duração das propriedades dos iR-R; DFA α 2= correlação de longa duração das propriedades dos iR-R. * Pós-operatório *versus* pré-operatório. (Teste *t Student pareado*). Dados expressos em média e desvio padrão.

Respostas do PV após a cirurgia de CRM (Pré x PO)

Na tabela 3 observamos a resposta do PV dos pacientes antes e após a CRM. Houve aumento da FR e dos índices PhRIB, PhREB, bem como diminuição do Ti, Te, Tt no pós-operatório de CRM, comparado ao período pré-operatório.

Tabela 3. Variáveis da pletismografia respiratória por indutância no pré-operatório e pós-operatório de cirurgia, durante condição de respiração espontânea.

	Pré-operatório	Pós-operatório
	N= 17	N= 17
FR (rpm)	18.8 (15 – 22)	24.2 (19 - 30)*
VC (L)	0.5 (0.3 – 1.0)	0.6 (0.5 – 0.8)
Ti (s)	1.2 (1.0 – 1.4)	0.9 (0.7 – 1.1)*
Te (s)	1.9 (1.6 – 2.6)	1.4 (1.2 – 1.9)*
Tt (s)	3.2 (2.7 – 4.0)	2.4 (2.0 – 3.0)*
Ti/Tt	0.4 (0.34 – 0.44)	0.4(0.34 – 0.41)
%RCi	82 (72.3 – 89.9)	87.3 (69.7 – 97.0)
PhRIB (%)	5.0 (1.6 – 10.5)	11.1 (2.7 – 20.9)*
PhREB (%)	2.6 (0.9 – 9.5)	10.7 (2.7 – 28.2)*

FR= frequência respiratória, em respirações por minuto; VC= volume corrente, em litros; Ti= tempo inspiratório, em segundos; Te= tempo expiratório, em segundos; Tt= tempo total, em segundos; Ti/Tt= relação tempo inspiratório/tempo total; %RCi= percentagem de contribuição inspiratória do tórax para o volume corrente; PhRIB= relação da fase durante a inspiração; PhREB= relação da fase durante a expiração. * Pós-operatório *versus* pré-operatório. Teste de *Wilcoxon*. Dados expressos em mediana (primeiro quartil – terceiro quartil).

Respostas da VFC durante aplicação de CPAP

A aplicação de ventilação não invasiva no PO provocou alterações significativas dos índices DFA α 1, DFA α 2 e SD2, (figura 4). Houve aumento do índice DFA α 1 durante aplicação de 12 cmH₂O, comparada à aplicação de 5 cmH₂O e aumento do índice DFA α 2 durante aplicação de 12 cmH₂O, comparada à condição sham e aplicação de 5 cmH₂O. Considerando-se o índice SD2 (ms), observamos aumento de seus valores durante a aplicação dos maiores níveis pressóricos (12 e 8 cmH₂O), comparados às condições de RE e aplicação do menor nível pressórico (5 cmH₂O). Houve ainda diminuição de SD2 durante aplicação de 5 cmH₂O, comparado à condição sham.

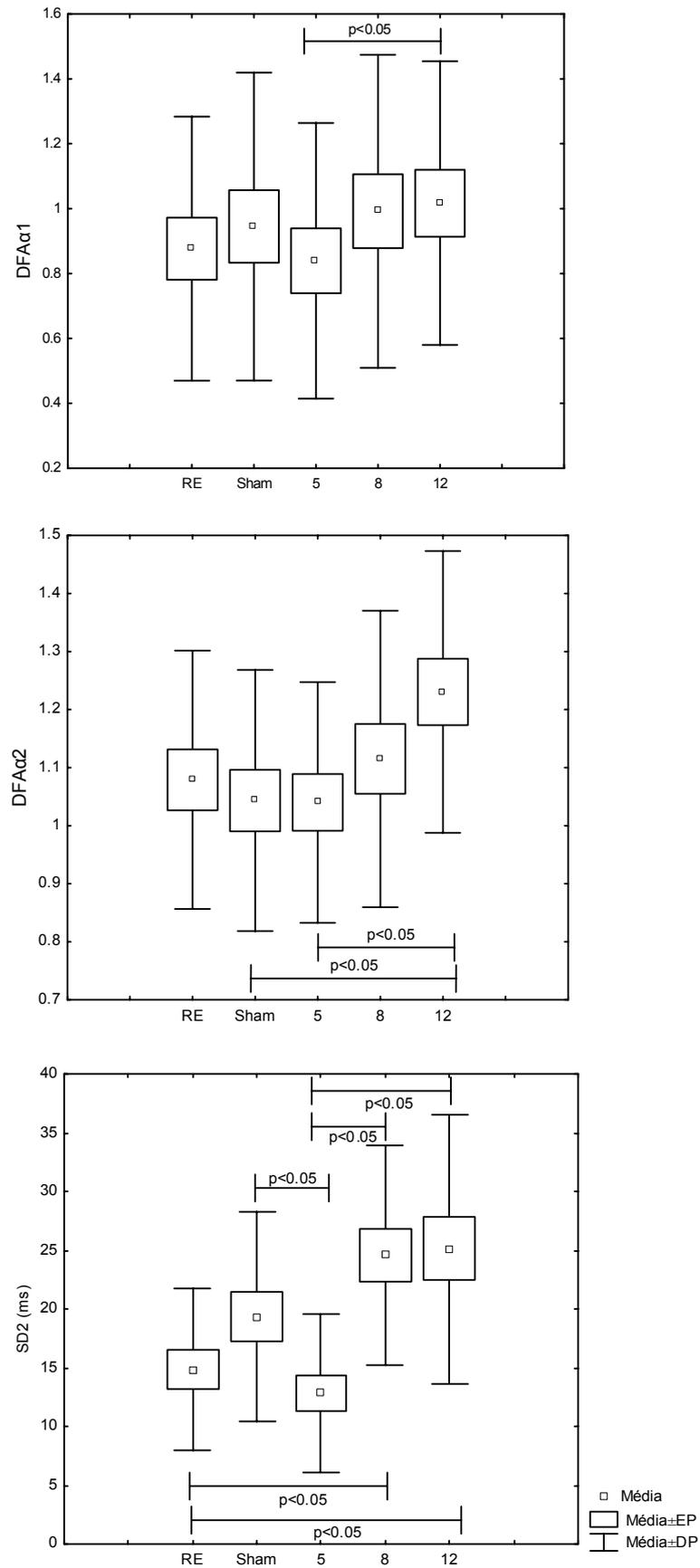


Figura 4. Respostas dos índices da VFC no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio durante aplicação de pressão positiva contínua nas vias aéreas. RE= respiração espontânea; 5: aplicação de 5 cmH₂O; 8: aplicação de 8 cmH₂O; 12: aplicação de 12 cmH₂O.

Respostas do PV durante aplicação de CPAP

A tabela 4 nos mostra as variáveis ventilatórias durante RE e aplicação de pressão positiva em diferentes níveis pressóricos. Como se pôde observar, houve diminuição da FR e aumento de T_i , T_e , T_t durante a condição sham e todos os níveis aplicados, em comparação à RE. O VC apresentou diminuição de seus valores durante aplicação da ventilação sham, em comparação com condição de RE. A aplicação de 12 cmH_2O e 5 cmH_2O provocou maiores valores de VC, em comparação com a condição sham, sendo maior a variação no nível pressórico mais elevado. Houve diminuição da %RCi durante aplicação de CPAP em todos os níveis pressóricos e durante condição sham, e diminuição durante aplicação de 8 cmH_2O comparado à condição sham. Entretanto, a aplicação de 12 cmH_2O foi suficiente para causar aumento de seus valores, comparado à aplicação de 8 cmH_2O . O índice PhRIB apresentou aumento de seus valores durante aplicação de 12 cmH_2O em comparação com RE e 8 cmH_2O . A saturação periférica de oxigênio mostrou aumento de seus valores durante aplicação de todos os níveis pressóricos (5, 8 e 12 cmH_2O), em comparação à RE.

Tabela 4. Variáveis ventilatórias da pletismografia respiratória por indutância no pós-operatório de cirurgia. RE= respiração espontânea; sham= 3 cmH₂O.

PÓS-OPERATÓRIO (n=18)					
	RE	Sham	5 cmH ₂ O	8 cmH ₂ O	12 cmH ₂ O
FR (rpm)	24.3 (19-24)	22.9 (19-26) *	22.9 (20-25) **	22.9 (19-27) [†]	23.4 (19-26) ^{††}
VC (L)	0.63(0.4-0.8)	0.58 (0.4-0.8) *	0.59(0.5-0.8) ‡	0.58(0.5-0.8)	0.63 (0.5-0.8) [£]
Ti (s)	0.94(0.76-1.12)	1.00(0.86-1.22) *	1.00(0.88-1.16) **	0.98(0.86-1.19) [†]	1.00(0.84-1.18) ^{††}
Te (s)	1.4 (1.2-1.8)	1.5 (1.2-1.9) *	1.5 (1.3-1.8) **	1.5 (1.3-1.8) [†]	1.5 (1.3-1.8) ^{††}
Tt (s)	2.4 (2-3)	2.6 (2-3) *	2.6 (2-3) **	2.5 (2-3) [†]	2.5 (2-3) ^{††}
Ti/Tt	0.38(0.34-0.41)	0.39(0.35-0.43)	0.39(0.35-0.43)	0.39(0.35-0.42)	0.39(0.34-0.42)
%RCi	91.5(70-96)	89.8 (68-95) *	89.6 (68-96) **	87.6 (69-96) ^{†€}	88.2 (63-96) ^{††∞}
PhRIB (%)	10.3 (2-19)	12.1 (3-23)	13.9 (3-22)	11.6(2-21)	12.5 (2-27) ^{††∞}
PhREB (%)	9.8 (3-27)	11.8 (2-22)	11.4 (4-23)	10.5 (3-19)	11.2 (3-26)
SpO ₂ (%)	88 (85-93)	88 (87-94)	90 (85-93) **	89 (83-94) [†]	90 (86-93) ^{††}

FR= frequência respiratória, em respirações por minuto; VC= volume corrente, em litros; Ti= tempo inspiratório, em segundos; Te= tempo expiratório, em segundos; Tt= tempo total, em segundos; Ti/Tt= relação tempo inspiratório/tempo total; %RCi= percentagem de contribuição inspiratória do tórax para o volume corrente; PhRIB= relação da fase durante a inspiração; PhREB= relação da fase durante a expiração; SpO₂= saturação periférica de oxigênio. * Sham versus RE; ** 5 versus RE; † 8 versus RE; †† 12 versus RE; ‡ 5 versus sham; € 8 versus sham; £ 12 versus sham; ∞ 12 versus 8. Teste de Friedman, com pos-hoc de Dunn. Dados expressos em mediana (primeiro quartil – terceiro quartil).

A figura 5 mostra as correlações entre as variáveis ventilatórias e de VFC dos deltas entre 8 cmH₂O e condição de RE e 12 cmH₂O e RE. Houve correlação positiva entre o índice DFA α 1 e o Ti em ambos os casos.

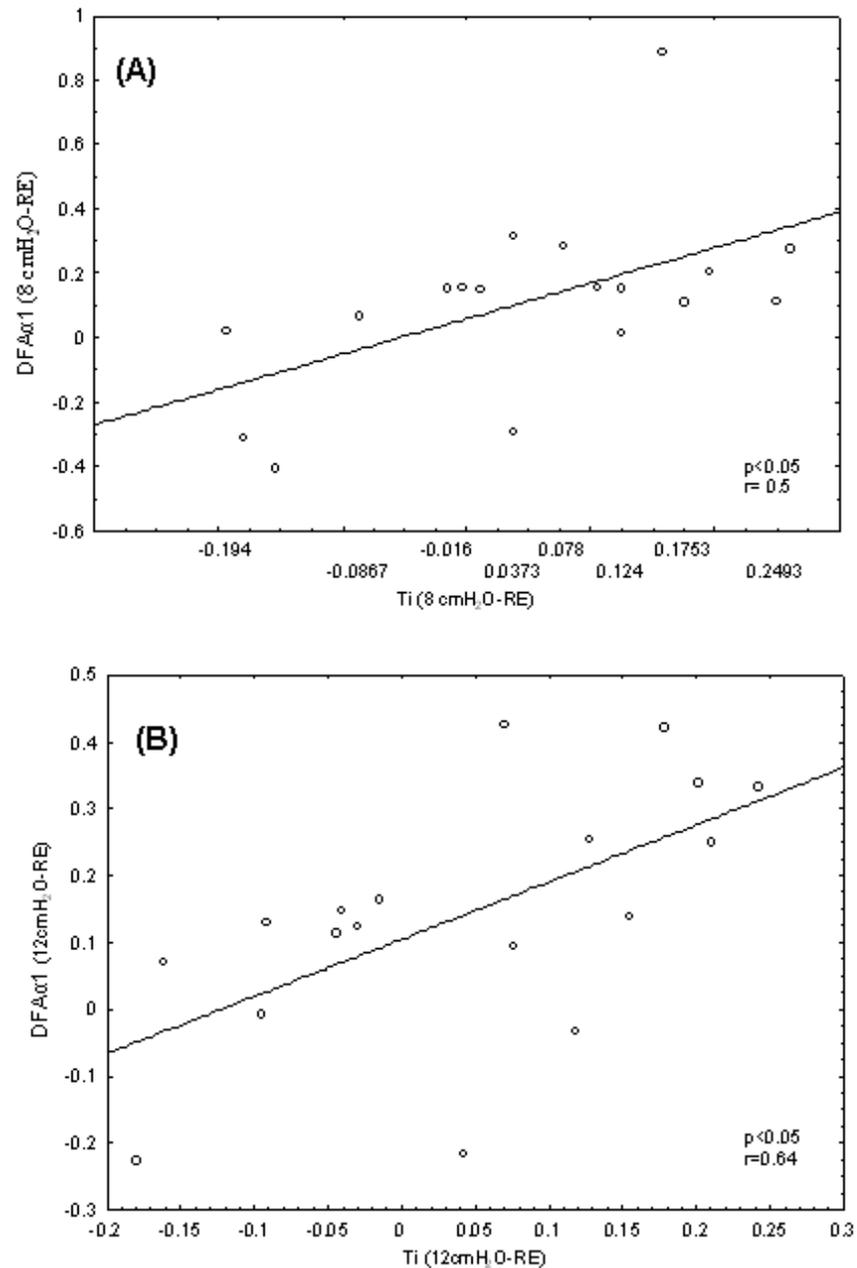


Figura 5. Correlações entre os índices DFA α 1 (correlação de curta duração das propriedades dos iR-R) e Ti (tempo inspiratório). (A): delta entre condição de 8 cmH₂O e respiração espontânea. (B): delta entre condição de 12 cmH₂O e respiração espontânea. Correlação de *Spearman*.

DISCUSSÃO

Resumo dos achados

Nosso estudo avaliou a influência da CRM e dos efeitos agudos da aplicação de CPAP sobre a VFC e o PV de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. Os principais achados mostram, como esperado, que pacientes submetidos à CRM sofreram alterações da VFC e do PV, comparados ao período pré-operatório. Adicionalmente, a aplicação de VNIPP foi capaz de modificar positivamente a função autonômica cardíaca e o PV destes pacientes, sendo maior a influência quando níveis pressóricos mais elevados foram aplicados.

Influência da CRM sobre a função autonômica cardíaca e o PV de pacientes

Conforme achados prévios, a CRM produz marcantes alterações na função autonômica da frequência cardíaca, com redução da VFC^{70,71}. Sabe-se que a regulação autonômica alterada após as intervenções cirúrgicas cardíacas pode precipitar o aparecimento de arritmias cardíacas, afetar a repolarização e aumentar o risco de morte súbita⁷².

Kuo et al⁷³ observaram que a VFC encontra-se diminuída logo após a CRM, podendo retornar seus valores aos níveis pré-operatórios dentro de 2 meses. Soares et al³⁴ observaram redução da VFC após a CRM e seu retorno aos valores pré-cirúrgicos entre 30 e 60 dias após a cirurgia.

Em nosso estudo, pudemos constatar alterações do sistema nervoso autonômico cardíaco, com diminuição dos índices lineares no domínio do tempo, e diminuição dos índices não-lineares, *Poincaré plot* e da Flutuação Depurada de Tendência. Ksela et al⁶⁴ observaram diminuição de todos os índices do domínio da frequência e do índice DFA α 1 em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio sem CEC, indicando uma profunda queda da complexidade cardíaca. Wu et al⁷⁴ também observaram prejuízo na regulação autonômica cardíaca de pacientes submetidos a CRM.

As alterações na VFC logo após a CRM podem estar relacionadas com os efeitos agudos da cirurgia⁷⁰ com lesões nas fibras nervosas autonômicas ou com injúria ao nodo sinusal⁶⁰, efeito da anestesia, estresse cirúrgico, dor, isquemia miocárdica e até mesmo efeitos colaterais de medicações.

Outro fato importante a ser considerado na avaliação da função autonômica cardíaca no PO de CRM é a utilização dos sistemas artificiais de circulação e oxigenação. Sabe-se que a utilização de CEC durante cirurgias cardíacas não é uma intervenção benigna e está associada a um grande número de conseqüências adversas^{75,76}. Entretanto, Kalisnik et al⁷² observaram igual redução da VFC em pacientes submetidos à CRM com e sem CEC. Em outro estudo, Kalisnik et al⁷⁷ observaram depressão dos índices de VFC até 4 semanas após a cirurgia cardíaca sem CEC, indicando excessiva ativação adrenérgica, o que pode ser comparado ao procedimento de CRM com CEC.

Em relação aos efeitos da CRM na função pulmonar no presente estudo, pudemos observar piora do PV, com aumento da FR e diminuição dos tempos respiratórios. Kristjansdottir et al²⁹ observaram alterações dos movimentos da caixa torácica e, conseqüentemente, do padrão respiratório no período pós-operatório de CC. Adicionalmente, Mendes et al³¹ observaram alterações da função pulmonar no PO de CC, que podem estar relacionadas com piora da função pulmonar e maior incidência de complicações pulmonares³². Além disso, tais alterações comprometem a eficiência dos músculos respiratórios conforme estudos prévios³⁰. Estes aspectos são importantes uma vez que a VNIPP pode auxiliar positivamente o padrão ventilatório, reduzindo assim as complicações inerentes ao procedimento cirúrgico.

Efeitos da aplicação de CPAP sobre a VFC de pacientes submetidos à CRM

Este estudo mostrou que a aplicação aguda de CPAP em diferentes níveis foi capaz de modificar a VFC de pacientes no pós-operatório de CRM e que aplicação dos maiores níveis pressóricos estudados (8 e 12 cmH₂O) exerceu maior influência sobre o sistema nervoso autonômico cardíaco. Desta forma, este foi o primeiro estudo a avaliar os efeitos agudos da VNIPP sobre a VFC de pacientes submetidos a CRM.

Sabe-se que a CRM altera a função autonômica cardíaca, o que pode precipitar o surgimento de arritmias cardíacas, afetar a repolarização e aumentar o risco de morte súbita⁷². Neste contexto, estratégias que possam modificar positivamente a VFC nesta fase aguda devem ser investigadas. Assim sendo, nós

testamos a hipótese de que a aplicação do CPAP, por modificar consideravelmente o padrão ventilatório, poderia modular positivamente a VFC.

Fisiologicamente, a aplicação da ventilação por pressão positiva têm sido associada a modificações hemodinâmicas significativas, como redução do retorno venoso e do volume de ejeção com tendência de diminuição do débito cardíaco^{9,15} levando a ajustes autonômicos cardíacos com aumento da atividade simpática para a manutenção do débito⁹. Em condições que levam a marcante redução da complacência e aumento da pressão arterial pulmonar, como na insuficiência cardíaca, Kaye et al¹⁵ observaram que CPAP de 10 cmH₂O por curto período reduziu o tônus cardíaco simpático. Estes achados podem auxiliar no entendimento de nossos resultados, uma vez que a CPAP pode ter provocado alterações benéficas sobre padrão ventilatório (devido ao componente com predomínio restritivo que geralmente ocorre nesta condição pós-cirúrgica) e, assim, influenciado na melhora da VFC.

Ainda é pouco claro sobre os efeitos da ventilação não invasiva no controle autonômico cardíaco de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca. No presente estudo, pudemos observar alterações da VFC nos índices da análise não-linear, não havendo alteração na análise realizada no domínio do tempo e da frequência.

Sabe-se que análises estatísticas lineares dos sinais biológicos podem não caracterizam diretamente sua complexidade, irregularidade ou previsibilidade. As anormalidades sutis nos mecanismos de regulação cardiovascular, que podem ser encobertas por medidas tradicionais (lineares) de variabilidade, podem ser reveladas por métodos baseados nas dinâmicas não-lineares e na teoria do caos, sendo, esta análise, uma ferramenta útil para avaliação profunda das propriedades dos sistemas biológicos complexos e como complemento para medidas convencionais de variabilidade⁷⁸.

No presente estudo, observamos aumento do índice SD2 durante aplicação de 12 cmH₂O e 8 cmH₂O (portanto, os maiores níveis aplicados), em relação à condição de RE e 5 cmH₂O, sugerindo-se, com isso, uma melhora da VFC total dos pacientes submetidos à CRM durante aplicação de maiores níveis pressóricos.

Pouco tem sido explorado na literatura sobre os efeitos de diferentes níveis no sistema nervoso autonômico cardíaco, mas sabe-se que níveis mais elevados podem realmente produzir maiores influências sobre a VFC. Valipour et al¹¹ observaram diferenças nas respostas da VFC em indivíduos saudáveis submetidos

à aplicação de CPAP, com maiores modificações durante os níveis mais altos de aplicação (>15 cmH₂O), sugerindo que a magnitude das respostas autonômicas cardíacas possa ser realçada com o aumento da pressão positiva. Em acordo com estes autores, nós observamos, por meio dos índices não-lineares, que a pressão positiva com maiores valores (8 e 12 cmH₂O) aumentou a VFC, analisado pelo aumento dos índices DFA α 1 e DFA α 2.

A diminuição ou aumento dos índices da análise de DFA pode estar associado à maior ou menor probabilidade de eventos cardíacos e mortalidade. Ksela et al⁶⁴ observaram declínio mais extenso dos índices não-lineares (DFA) em pacientes que desenvolveram arritmias no PO cardíaco, comparados aos que mantiveram ritmo sinusal estável. De Sousa et al⁷⁹ observaram menores valores dos índices DFA α 1 e DFA α 2 em pacientes com doença de Chagas e fração de ejeção do ventrículo esquerdo reduzida, comparados ao grupo controle e à pacientes com a mesma doença, porém com normal fração de ejeção do ventrículo esquerdo.

O ritmo cardíaco em adultos normais não é regular, apresentando uma complexa variabilidade e a perda ou redução da VFC está associada à perda deste padrão caótico⁸⁰ e a possíveis conseqüências adversas, como maior número de complicações e óbito⁷³. Neste sentido, intervenções que visem minimizar e até melhorar a *performance* cardíaca dos pacientes no PO de CRM devem ser adotadas. A aplicação de VNIPP, neste estudo, mostrou-se efetiva, quando aplicada em maiores níveis pressóricos, para melhora da VFC, reduzindo índices associados com eventos cardíacos em pacientes submetidos à CRM.

Efeitos da aplicação de CPAP sobre o PV de pacientes submetidos à CRM

Considerando-se o PV dos pacientes, podemos observar que a aplicação de pressão positiva foi capaz de alterar as variáveis ventilatórias no pós-operatório de CRM, com diminuição da freqüência respiratória e aumento dos tempos expiratório, inspiratórios e tempo total, bem como da saturação periférica de oxigênio durante aplicação de pressão positiva, comparado à condição de RE. Sabe-se que a ventilação não invasiva é capaz de melhorar as trocas gasosas, o PV, reduzir a freqüência respiratória e aumentar o volume corrente, com conseqüente redução da sobrecarga dos músculos respiratórios⁴⁰. Neste contexto, Celebi et al⁸¹ observaram

menores índices de atelectasias e melhora da função pulmonar em pacientes submetidos à cirurgia cardíaca e aplicação de ventilação não invasiva.

A aplicação de VNIPP, em nosso estudo, foi capaz de diminuir a contribuição inspiratória do tórax para o volume corrente, fato ocorrido em todas as condições de aplicação de pressão positiva, sendo maior a influência de 8 cmH₂O nesta variável, quando comparada à condição sham. É sabido que, no pós-operatório de cirurgia cardíaca, há alterações dos movimentos da caixa torácica²⁹, podendo levar a um possível predomínio do padrão apical durante a respiração. Neste sentido, a aplicação de pressão positiva foi capaz de melhorar a efetividade do PV, com diminuição da respiração apical. Sabe-se que a ventilação apical tem sido descrita como menos efetiva e a aplicação de VNIPP pode, neste caso, contribuir para maior expansão ao nível abdominal e menor predomínio de respiração apical.

Os índices PhRIB e PhREB determinam o grau de sincronia tóraco-abdominal e se referem à relação da fase durante a inspiração e expiração, respectivamente. Representam a percentagem de tempo durante uma respiração nas quais os movimentos da parede do tórax e do abdômen estão em direções opostas e indicam o atraso do movimento da parede do tórax em relação ao abdômen no começo da inspiração (PhRIB) e expiração (PhREB)⁸².

Sabe-se que a CPAP produz dilatação das vias aéreas, mudança da estabilidade da parede torácica, do volume pulmonar e da dinâmica dos músculos respiratórios^{83,84} que pode contribuir para mobilidade tóraco-abdominal de uma forma mais sincrônica.

Em nosso estudo, entretanto, pudemos observar alterações dos índices relativos à sincronia tóraco-abdominal durante aplicação de 12cmH₂O, comparado à condição de RE e aplicação de 8 cmH₂O, com tendência a respiração mais assincrônica durante aplicação de 12 cmH₂O. Tal resultado pode ser explicado pelo fato de que, no pós-operatório de cirurgia cardíaca, há alterações dos movimentos da caixa torácica²⁹, o que talvez possa explicar uma respiração com um possível predomínio do padrão apical durante aplicação do maior nível pressórico, fato que pode ser observado também pelo aumento dos valores de %RCi durante aplicação de 12 cmH₂O, comparado à 8 cmH₂O.

Considerando-se os efeitos da VNIPP sobre o PV dos pacientes revascularizados, pudemos observar melhora das variáveis ventilatórias durante aplicação de todos os níveis pressóricos. Apesar da maior alteração dos índices

relacionados à assincronia toraco-abdominal durante aplicação de 12 cmH₂O, este fato não tem relevância clínica, devido à pequena modificação ocorrida, sendo, este nível, também considerado benéfico para os pacientes após CRM.

Relacionamento entre VFC e PV de pacientes submetidos à CRM e à aplicação de pressão positiva

A respeito das correlações encontradas entre o delta das variáveis ventilatórias e da VFC, pudemos observar que, quanto maior a variação no tempo inspiratório, maior sua influência no controle autonômico cardíaco, sugerindo-se que o PV pode modular, positivamente, a VFC em condições de aplicação de pressão positiva em maiores níveis. As alterações provocadas no padrão PV e sua relação direta com a VFC corroboram os benefícios da VNIPP em pacientes no pós-operatório de CRM, particularmente durante maiores níveis pressóricos, contribuindo para melhora da atuação do sistema nervoso autonômico cardíaco destes pacientes, redução dos índices associados com eventos cardíacos e concomitante benefício do padrão ventilatório. Neste sentido, esta terapêutica pode ser particularmente incentivada durante os procedimentos de atuação fisioterapêutica a estes pacientes no período de convalescença hospitalar.

Implicações do estudo

Este estudo buscou esclarecer o comportamento do PV e da VFC frente a diferentes níveis de VNIPP por meio da CPAP em pacientes submetidos a CRM e fornecer subsídios para futuros direcionamentos para intervenção fisioterapêutica com o uso da ventilação não invasiva. Nossos resultados trazem evidências objetivas que consubstanciam o uso da ventilação com CPAP como estratégia adjunta na Fisioterapia Fase I de pacientes pós cirurgia cardíaca, particularmente durante aplicação de maiores níveis pressóricos, os quais promoveram melhor desempenho da função pulmonar e otimizaram a função autonômica cardíaca.

Limitações do estudo

Em nosso estudo, não foi possível avaliar a função do sistema nervoso autonômico cardíaco de forma invasiva. Porém, utilizamos uma ferramenta não

invasiva, já validada anteriormente em estudos com bloqueio farmacológico^{12,14} e que tem sido freqüentemente adotada na literatura para estudos investigacionais.

Outro ponto importante é o período de aplicação da VNIPP no presente estudo. Nossos resultados são limitados à aplicação de pressão positiva em curto período, o que nos permite avaliar somente os efeitos agudos desta modalidade ventilatória no PO de CRM. Estudos posteriores devem ser realizados para investigação dos efeitos da aplicação de pressão positiva de longo período ou durante período noturno no pós-operatório de CRM.

CONCLUSÃO

A aplicação aguda de CPAP foi capaz de alterar o controle do sistema nervoso autonômico cardíaco e o padrão ventilatório de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio e os níveis mais elevados promoveram melhor desempenho da função pulmonar e autonômica cardíaca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pasquina P, Tramer MR, Walder B. Prophylactic respiratory physiotherapy after cardiac surgery: systemic review. *BMJ*. 2003;327(7428):1379-84.
2. Borghi-Silva A, Mendes RG, Costa FS, Di Lorenzo VA, Oliveira CR, Luzzi S. The influences of positive end expiratory pressure (PEEP) associated with physiotherapy intervention in phase I cardiac rehabilitation. *Clinics*. 2005;60(6):465-72.
3. Matte P, Jacquet L, Van Dyck M, Goenen M. Effects of conventional physiotherapy, continuous positive airway pressure and non-invasive ventilatory support with bilevel positive airway pressure after coronary artery bypass grafting. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(1):75-81.
4. Avdeev SN, Tret'iakov AV, Grigor'iants RA, Kutsenko MA, Chuchalin AG. Study of the use of noninvasive ventilation of the lungs in acute respiratory insufficiency due to exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Anesteziol Reanimatol*. 1998;3:45-51.
5. Brochard L, Mancebo J, Wysocki M, Lofaso F, Conti G, Rauss A, et al. Noninvasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 1995;333(13):817-22.
6. Plant PK, Owen JL, Elliott MW. Early use of non-invasive ventilation for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease on general respiratory wards: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2000;355(9219):1931-5.
7. Vanpee D, El Khawand C, Rousseau L, Jamart J, Delaunois L. Effects of nasal pressure support on ventilation and inspiratory work in normocapnic and hypercapnic patients with COPD. *Chest*. 2002;122(1):75-83.
8. Schonhofer B, Wallstein S, Wiese C, Kohler D. Noninvasive mechanical ventilation improves endurance performance in patients with chronic respiratory failure due to thoracic restriction. *Chest*. 2001;119(5):1371-8.
9. Barbas CSV, Bueno MAS, Amato MBP, Hoelz C, Rodrigues Junior M. Interação cardiopulmonar durante a ventilação mecânica. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo*. 1998;8(3):406-19.
10. Frazier SK, Moser DK, Stone KS. Heart rate variability and hemodynamic alterations in canines with normal cardiac function during exposure to pressure support, continuous positive airway pressure, and a combination of pressure support and continuous positive airway pressure. *Biol Res Nurs*. 2001;2(3):167-74.
11. Valipour A, Schneider F, Kössler W, Saliba S, Burghuber OC. Heart rate variability and spontaneous baroreflex sequences in supine healthy volunteers

- subjected to nasal positive airway pressure. *J Appl Physiol.* 2005;99(6):2137-43.
12. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation.* 1991;84:482-92.
 13. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT. Heart Rate Variability: Measurement and Clinical Utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol.* 2005;10(1):88-101.
 14. Task Force. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996;93(5):1043-65.
 15. Kaye DM, Mansfield D, Aggarwal A, Naughton MT, Esler MD. Acute effects of continuous positive airway pressure on cardiac sympathetic tone in congestive heart failure. *Circulation.* 2001;103(19):2336-8.
 16. Maser RE, Lenhard MJ, Rizzo AA, Vasile AA. Continuous positive airway pressure therapy improves cardiovascular autonomic function for persons with sleep-disordered breathing. *Chest.* 2008;133(1):86-91.
 17. Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, Hueb W, Teixeira LR, Light RW. Influence of atelectasis on pulmonary function after coronary artery bypass grafting. *Chest.* 1993;104(2):434-7.
 18. Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Margreiter J, Keller C, Hoermann C. Continuous Positive Airway Pressure at 10 cm H₂O During Cardiopulmonary Bypass Improves Postoperative Gas Exchange. *Anesth Analg.* 2000;91(3):522-7.
 19. Yatch D, Hawkes C, Gould CL, Hoffman KJ. Global burden of chronic diseases. Overcoming impediments to prevention and control. *Journal American Medical Association.* 2004;291(21):2616-22.
 20. Lima RC, Kubrusly LF, Nery ACS et al. Diretrizes da cirurgia de revascularização miocárdica, valvopatias e doenças da aorta. *Arq Bras Cardio.* 2004;82(5):1-20.
 21. Chuang SS, Shih CC, Yang JL, Lee SY, Kuo CD. Power spectral analysis of finger plethysmographic waveform in patients with coronary artery disease and after coronary artery bypass graft surgery. *Circ J.* 2006;70(10):1337-43.
 22. Brasil LA, Mariano JB, Santos FM et al. Revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea: experiência e resultados iniciais. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2000;15(1):6-15.
 23. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, Fisher LD, Takaro T, Kennedy JW, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival. Overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet.* 1994;344(8922):563-70.

24. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, Szmitko PE, Badiwala MV, Bonneau D, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery: fundamentals for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2004;109(10):1206-11.
25. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tydén H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology*. 1997;87(5):1153-63.
26. Johnson D, Hurst T, Thomson D, Mycyk T, Burbridge B, To T, et al. Respiratory function after cardiac surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth*. 1996;10(5):571-7.
27. Cox CM, Ascione R, Cohen AM, Davies IM, Ryder IG, Angelini GD. Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg*. 2000;69(1):140-5.
28. Sirvinskas E, Andrejaitiene J, Bluzas J, Raliene L, Siudikas A. The influence of cardiopulmonary bypass on respiratory function in an early postoperative period. *Ter Arkh*. 2006;78(3):44-51.
29. Kristjánssdóttir A, Ragnarsdóttir M, Hannesson P, Beck HJ, Torfason B. Respiratory movements are altered three months and one year following cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J*. 2004;38(2):98-103.
30. Borghi-Silva A, Pires Di Lorenzo VA, Oliveira R et al. Comportamento da função pulmonar e da força muscular respiratória em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio e a intervenção fisioterapêutica. *Rev Bras Ter Intens*. 2004;16(3):155-9.
31. Mendes RG, Cunha FV, Di Lorenzo VAP et al. A influência das técnicas de intervenção fisioterapêutica e da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) no pós-operatório de Cirurgia Cardíaca. *Rev Bras Fisioter*. 2005;9(3):289-95.
32. Beluda FA, Bernasconi R. Relação entre força muscular respiratória e circulação extracorpórea com complicações pulmonares no pós-operatório de cirurgia cardíaca. *Rev Soc Cardiol Est São Paulo*. 2004;14(5):1-9.
33. Pasquina P, Merlani P, Granier JM, Ricou B. Continuous positive airway pressure versus noninvasive pressure support ventilation to treat atelectasis after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2004;99(4):1001-8.
34. Soares PP, Moreno AM, Cravo SL, Nóbrega AC. Coronary artery bypass surgery and longitudinal evaluation of the autonomic cardiovascular function. *Critical care*. 2005;9(2):124-31.
35. Komatsu T, Kimura T, Nishiwaki K, Fujiwara Y, Sawada K, Shimada Y. Recovery of heart rate variability profile in patients after coronary artery surgery. *Anesth Analg*. 1997;85(4):713-8.

36. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT JR, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1987;59(4):256-62.
37. La Rovere MT, Bigger JT JR, Marcus FI, Mortara A, Schwartz PJ. 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.* 1998;351(9101):478-84.
38. Arzt M, Schulz M, Wensel R, Montalván S, Blumberg FC, Riegger GA, et al. Nocturnal Continuous Positive Airway Pressure Improves Ventilatory Efficiency During Exercise in Patients With Chronic Heart Failure. *Chest.* 2005;127(3):794-802.
39. Chadda K, Annane D, Hart N, Gajdos P, Raphaël JC, Lofaso F. Cardiac and respiratory effects of continuous positive airway pressure and noninvasive ventilation in acute cardiac pulmonary edema. *Crit Care Med.* 2002;30(11):2457-61.
40. Vitacca M, Nava S, Confalonieri M, Bianchi L, Porta R, Clini E, et al. The appropriate setting of noninvasive pressure support ventilation in stable COPD patients. *Am Rev Respir Dis.* 2000;118 (5):1286-93.
41. Phua J, Kong K, Lee KH, Shen L, Lim TK. Noninvasive ventilation in hypercapnic acute respiratory failure due to chronic obstructive pulmonary disease vs. other conditions: effectiveness and predictors of failure. *Intensive Care Med.* 2005;31(4):533-9.
42. Curtis JR, Cook DJ, Sinuff T, White DB, Hill N, Keenan SP, et al. Society of Critical Care Medicine Palliative Noninvasive Positive Ventilation Task Force. Society of Critical Care Medicine Palliative Noninvasive Positive Ventilation Task Force. Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: understanding the goals of therapy. *Crit Care Med.* 2007; 35(3):932-9.
43. Carrera M, Marín JM, Antón A, Chiner E, Alonso ML, Masa JF, et al. A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care.* 2009;24(3):473.e7-14.
44. Tomii K, Seo R, Tachikawa R, Harada Y, Murase K, Kaji R, et al. Impact of noninvasive ventilation (NIV) Trial for various types of acute respiratory failure in the emergency department; decreased mortality and use of the ICU. *Respir Med.* 2009;103(1):67-73.
45. Lanfranchi PA, Somers VK. Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 2002;283:815-26.
46. Longo A, Ferreira D, Correia MJ. Variabilidade da frequência cardíaca. *Rev Port Cardiol* 1995;14:241-62.

47. Looga R. Reflex cardiovascular responses to lung inflation: a review. *Respir Physiol.* 1997;109(2):95–106.
48. Pöyhönen M, Syväoja S, Hartikainen J, Ruokonen E, Takala J. The effect of carbon dioxide, respiratory rate and tidal volume on human heart rate variability. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2004;48(1):93-101.
49. Silva E, Catai AM, Trevelin LC et al. Design of computerized system to evaluate the cardiac function during dynamic exercise. *Physics in Medicine and Biology.* 1994;1:409 (Abstract).
50. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Schneider R, Wesseling KH, Wykretowicz A, et al. Correlations between the Poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *J Physiol Sci.* 2007;57(1):63-71.
51. Heindl S, Dodt C, Krahwinkel M, Hasenfuss G, Andreas S. Short term effect of continuous positive airway pressure on muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Heart.* 2001;85(2):185–90.
52. Mitchell JH, Victor RG. Neural control of the cardiovascular system: insights from muscle sympathetic nerve recordings in humans. *Med Sci Sports Exerc.* 1996;28:S60–9.
53. Sundlöf G, Wallin BG. Effect of lower body negative pressure on human muscle nerve sympathetic activity. *J Physiol.* 1978;278:525–32.
54. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005;112(3):375-83.
55. Sin DD, Wong E, Mayers I, Lien DC, Feeny D, Cheung H, et al. Effects of nocturnal noninvasive mechanical ventilation on heart rate variability of patients with advanced COPD. *Chest.* 2007;131(1):156-63.
56. Borghi-Silva A, Di Thommazo L, Pantoni CBF, Mendes RG, Salvini TF, Costa D. Non-invasive Ventilation Improves Peripheral Oxygen Saturation and Reduces Fatigability of Quadriceps in Patients with COPD. *Respirology.* 2009;14(4):537-44.
57. Borghi-Silva A, Reis MS, Mendes RG, Pantoni CB, Simões RP, Martins LE, et al. Noninvasive ventilation acutely modifies heart rate variability in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med.* 2008;102(8):1117-23.
58. Toledo A, Borghi-Silva A, Sampaio LM, Ribeiro KP, Baldissera V, Costa D. The impact of noninvasive ventilation during the physical training in patients with moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Clinics.* 2007;62(2):113-20.
59. Santos RD, Giannini SD, Fonseca FH et al. III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias e Diretriz de Prevenção da Aterosclerose do Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol Diretrizes de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose.* 2001;77(3).

60. Niemelä MJ, Airaksinen KE, Tahvanainen KU, Linnaluoto MK, Takkunen JT. Effect of coronary artery bypass grafting on cardiac parasympathetic nervous function. *Eur Heart J*. 1992;13(7):932-5.
61. Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care*. 2004;13(5):384-93.
62. Westerdahl E, Lindmark B, Eriksson T, Friberg O, Hedenstierna G, Tenling A. Deep-breathing exercises reduce atelectasis and improve pulmonary function after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2005;128(5):3482-8.
63. Chadha TS, Watson H, Birch S, Jenouri GA, Schneider AW, Cohn MA, et al. Validation of respiratory inductive plethysmography using different calibration procedures. *Am Rev Respir Dis*. 1982;125(6):644-9.
64. Ksela J, Suwalski P, Kalisnik JM, Avbelj V, Suwalski G, Gersak B. Assessment of nonlinear heart rate dynamics after beating-heart revascularization. *Heart Surg Forum*. 2009;12(1):10-6.
65. Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos*. 1995;5(1):82-7.
66. Mäkikallio TH, Huikuri HV, Mäkikallio A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Myerburg RJ. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(5):1395-402.
67. Ksela J, Kalisnik JM, Avbelj V, Vidmar G, Suwalski P, Suwalski G, et al. Short- versus long-term ECG recordings for the assessment of non-linear heart rate variability parameters after beating heart myocardial revascularization. *Comput Biol Med*. 2009;39(1):79-87.
68. Hsin HT, Yang CY, Yeih DF, Shieh JS, Li AH. The detrended fluctuation analysis of acute-phase heart-rate variability in acute coronary syndromes - A pilot study. *Int J Cardiol*. 2008;Dec 5.
69. Stein PK, Reddy A. Non-linear heart rate variability and risk stratification in cardiovascular disease. *Indian Pacing Electrophysiol J*. 2005;5(3):210-20.
70. Demirel S, Akkaya V, Oflaz Z, Tukek T, Erk O. Heart rate variability after coronary artery bypass graft surgery: a prospective 3- year follow-up study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002;7(3):247-50.
71. Bauernschmitt R, Malberg H, Wessel N, Kopp B, Schirmbeck EU, Lange R. Impairment of cardiovascular autonomic control in patients early after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25(3): 320-6.

72. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, Ivaskovic D, Vidmar G, Troise G, et al. Effects of beating- versus arrested-heart revascularization on cardiac autonomic regulation and arrhythmias. *Heart Surg Forum*. 2007;10(4):E279-87.
73. Kuo CD, Chen GY, Lai ST, Wang YY, Shih CC, Wang JH. Sequential changes in heart rate variability after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1999;83(5):776-9.
74. Wu ZK, Vikman S, Laurikka J, Pehkonen E, Iivainen T, Huikuri HV, et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2005;28(1):109-13.
75. Kirklin JK, Westaby S, Blackstone EH, Kirklin JW, Chenoweth DE, Pacifico AD. Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1983; 86(6):845-57.
76. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002; 21(2):232-44.
77. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, Ivaskovic D, Vidmar G, Troise G, et al. Assessment of cardiac autonomic regulation and ventricular repolarization after off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum*. 2006;9(3):661-7.
78. Papaioannou TG, Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Alexopoulos N, Stefanadis C. Nonlinear Dynamics of Blood Pressure Variability After Caffeine Consumption. *Clin Med Res*. 2006;Jun;4(2):114-8.
79. De Sousa MR, Huikuri HV, Lombardi F, Perez AA, Gomes ME, Barros MV, et al. Abnormalities in fractal heart rate dynamics in Chagas disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006;11(2):145–53.
80. Sugihara G, Allan W, Sobel D, Allan Kd. Nonlinear control of heart rate variability in human infants. *Proc Natl Acad USA*. 1996;93(6):2608-13.
81. Celebi S, Köner O, Menda F, Omay O, Günay I, Suzer K, et al. Pulmonary effects of noninvasive ventilation combined with the recruitment maneuver after cardiac surgery. *Anesth Analg*. 2008;107(2):614-9.
82. Rusconi F, Gagliardi L, Aston H, Silverman M. Respiratory inductive plethysmography in the evaluation of lower airway obstruction during methacholine challenge in infants. *Pediatr Pulmonol*. 1995;20(6):396-402.
83. Deegan PC, Nolan P, Carey M, McNicholas WT. Effects of positive airway pressure on upper airway dilator muscle activity and ventilatory timing. *J Appl Physiol*. 1996;81(1):470-9.

84. Valta P, Takala J, Foster R, Weissman C, Kinney JM. Evaluation of respiratory inductive plethysmography in the measurement of breathing pattern and PEEP-induced changes in lung volume. *Chest*. 1992;102(1):234-8.

APÊNDICE A

Resumo do artigo submetido ao periódico *Clinics*.

ABSTRACT

Noninvasive positive pressure has been used for several diseases and physiological responses on cardiac autonomic system during bilevel positive airway pressure (Bilevel) remain unclear. The aim of study was to evaluate heart rate variability (HRV) during Bilevel in young healthy subjects. Twenty men underwent 10-minute R-R interval recordings during sham ventilation (SV), Bilevel 8-15 cmH₂O and 13-20 cmH₂O. HRV was analyzed by mean of R-Ri (mean R-Ri); standard deviation of all R-Ri ms (SDNN); root mean square of the squares of the differences between successive R-Ri ms (rMSSD); number of successive R-Ri pairs that differ more than 50 ms (NN50); percentage of successive R-Ri that differ more than 50 ms (pNN50); low frequency (LF), high frequency (HF) and SD1 and SD2. Physiological variables (blood pressure, breathing frequency, end tidal CO₂) were collected. Repeated measures ANOVA and Pearson correlation were used to assess, respectively, differences between the three studied conditions and relationships between delta of Bilevel 13-20 cmH₂O and sham ventilation of HRV indexes and physiological variables. R-Ri mean, rMSSD, NN50, pNN50 and SD1 reduced during 13-20 cmH₂O compared to SV, with R-Ri mean reduction compared to 8-15 cmH₂O. R-Ri mean and HF reduced and LF increased during 8-15 cmH₂O compared to SV. Delta of ETCO₂ correlated positively with LF, HF, LF/HF, SDNN, rMSSD and SD1. Acute application of Bilevel was able to alter cardiac autonomic nervous system, with parasympathetic activity reduction and sympathetic increase and higher level of positive pressure can cause greater influence on the cardiovascular and respiratory system.

ANEXO A

Carta de aceite do estudo I ao periódico internacional.

CLINICS - Decision on Manuscript ID CLINICS-May-2009-OA-0142.R1

De: onbehalfof@scholarone.com em nome de mauricio.silva@pobox.com

Enviada: quinta-feira, 6 de agosto de 2009 20:59:45

Para: editorial.office@hcnet.usp.br

06-Aug-2009

Dear Author:

It is a pleasure to accept your manuscript entitled "Acute application of bilevel positive airway pressure influence cardiac autonomic nervous system" in its current form for publication in CLINICS.

According to our normal procedure, your manuscript is being sent to our Language Reviser. Any textual alterations made at this stage have the sole purpose of improving style and clarity, and should never alter intended meaning. As soon as the manuscript returns, it will be sent to you for inspection and approval.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of CLINICS, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,

Dr. Mauricio Rocha e Silva

Editor, CLINICS

mauricio.silva@pobox.com

ANEXO B

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa- Estudo I



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
 PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
 Via Washington Luís, km. 235 - Caixa Postal 676
 Fones: (016) 3351.8109 / 3351.8110
 Fax: (016) 3361.3176
 CEP 13560-970 - São Carlos - SP - Brasil
 progg@power.ufscar.br - www.progg.ufscar.br

CAAÉ 0078.0.135.000-06

Título do Projeto: Análise da variabilidade da frequência cardíaca de jovens saudáveis durante a aplicação da ventilação não-invasiva

Classificação: Grupo III

Pesquisadores (as): Audrey Borghi Silva, Camila Bianca Falasco Pantoni(orientanda)

Parecer Nº 145/2006

1. Normas a serem seguidas

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ___/___/___ e ao término do estudo.

2. Avaliação do projeto

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar) analisou o projeto de pesquisa acima identificado e considerando os pareceres do relator e do revisor DELIBEROU: A proposta de estudo apresentada atende às exigências éticas e científicas fundamentais previstas na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

3. Conclusão:

Projeto aprovado

São Carlos, 14 de junho de 2006.


 Prof. Dra. Márcia Niituma Ogata
 Coordenadora do CEP/UFSCar

ANEXO C

Termo de consentimento livre e esclarecido- Estudo I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA: “ANÁLISE DA VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE JOVENS SAUDÁVEIS DURANTE A APLICAÇÃO DA VENTILAÇÃO NÃO-INVASIVA”.

Responsáveis:

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Audrey Borghi e Silva

Orientanda: Camila Bianca Falasco Pantoni

Eu, _____, _____ anos de idade, portador do RG n. _____, residente à Rua (Av): _____, n. _____, Bairro: _____, Cidade de _____, Estado: _____, voluntariamente concordo em participar do projeto de pesquisa acima mencionado que será realizado no Laboratório de Fisioterapia Cardiovascular – Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos.

A pesquisa tem por finalidade avaliar os efeitos da aplicação da ventilação mecânica não invasiva, por dois níveis de pressão (BiPAP), no repouso sentado, sobre a função autonômica cardíaca, através da análise da variabilidade da frequência cardíaca.

Antes do início dos testes em questão, serei submetido a uma avaliação clínica constando de anamnese, exames físicos e laboratoriais, eletrocardiograma em repouso na posição supina, bem como a um teste de esforço físico dinâmico contínuo e progressivo, ecocardiografia e espirometria. Estes testes objetivam a identificação ou não de qualquer manifestação clínica ou eventual patologia que contra indique a minha participação nas avaliações subseqüentes e no projeto de pesquisa.

Após a avaliação clínica, me submeterei aos testes não invasivos deste projeto de pesquisa (sem a utilização de drogas medicamentosas ou de procedimentos invasivos) no referido Laboratório, que constam de: captação da frequência cardíaca e dos intervalos R-R por meio da coleta do sinal eletrocardiográfico, na posição sentada, durante respiração espontânea e captação da frequência cardíaca e dos intervalos R-R por meio da coleta do sinal eletrocardiográfico, na posição sentada, durante a aplicação da ventilação não-invasiva por dois níveis pressóricos (BiPAP).

Os benefícios que terei com tais procedimentos incluem a verificação de possíveis alterações eletrocardiográficas associadas com a análise dos exames laboratoriais, observando assim, clinicamente minha situação física.

Antes do início dos testes, serei instruído sobre os sinais e sintomas que devem me alertar a interromper os procedimentos propostos como: náuseas, tontura, dor e/ou fadiga em membros inferiores. Durante a realização dos mesmos, serei observado por uma equipe treinada que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção.

As informações obtidas durante as avaliações, os exames laboratoriais e os testes serão mantidas em sigilo, não poderão ser consultadas por pessoas leigas sem minha expressa autorização por escrito e serão utilizadas para fins de pesquisa científica, desde que a minha privacidade seja sempre resguardada.

Li, entendi as informações precedentes e concordo em participar do projeto. Todas as dúvidas que me ocorreram já foram sanadas. Comprometo-me em colaborar para um bom desempenho do trabalho científico dos responsáveis por este projeto,

salvo algum problema que possa surgir que me impossibilite de participar. Entretanto, tenho a liberdade de abandonar o programa, a qualquer momento, caso seja de minha vontade.

São Carlos, _____ de _____ de 200 .

Assinatura do voluntário

Responsáveis:

Prof^a. Dr^a. Audrey Borghi e Silva
Orientadora

Camila Bianca Falasco Pantoni
Orientanda

Fone do Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico (NUPEF): (16) 3351- 8705
Comitê de Ética em pesquisa da UFSCar: (16) 3351- 8110

ANEXO D

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa- Estudo II



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS
 PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
 Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos
 Via Washington Luís, km. 235 - Caixa Postal 676
 Fones: (016) 3351.8109 / 3351.8110
 Fax: (016) 3361.3176
 CEP 13560-970 - São Carlos - SP - Brasil
propg@power.ufscar.br - <http://www.propg.ufscar.br/>

CAAE 1715.0.000.135-07

Título do Projeto: Efeitos de diferentes níveis de pressão positiva nas vias aéreas sobre o padrão ventilatório e a variabilidade da frequência cardíaca de pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio

Classificação: Grupo III

Pesquisadores (as): Camila Bianca Falasco Pantoni, Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva (orientadora) ; Rodrigo Polaquini Simões (colaborador) ; Renata Gonçalves Mendes (colaboradora)

Parecer Nº. 200/2007

1. Normas a serem seguidas

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA - junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).
- Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em ___/___/___ e ao término do estudo.

2. Avaliação do projeto

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar) analisou o projeto de pesquisa acima identificado e considerando os pareceres do relator e do revisor DELIBEROU: As pendências apontadas no Parecer nº 167/2007, de 28/08/2007, foram satisfatoriamente resolvidas.

O projeto atende as exigências contidas na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

3. Conclusão:

Projeto aprovado

São Carlos, 17 de setembro de 2007.


 Profa. Dra. Cristina Paiva de Souza
 Coordenadora do CEP/UFSCar

ANEXO E

Termo de consentimento livre e esclarecido- Estudo II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA: “EFEITOS DE DIFERENTES NÍVEIS DE PRESSÃO POSITIVA NAS VIAS AÉREAS SOBRE O PADRÃO VENTILATÓRIO E A VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA DE PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO”

Responsáveis:

Orientadora :Prf^a. Dr^a. Audrey Borghi e Silva

Orientanda: Camila Bianca Falasco Pantoni

Eu,

_____, ____ anos
de idade, portador do RG nº _____ residente a Rua
(Av) _____

nº: ____ Bair
ro: _____ Cidade: _____ Estado: _____

_____,
fui convidado e, voluntariamente, concordo em participar do projeto de pesquisa acima mencionado que será realizado durante a minha internação para cirurgia cardíaca. A pesquisa tem por finalidade avaliar os efeitos da aplicação da ventilação mecânica não invasiva, que é um equipamento que envia ar aos pulmões, facilitando assim minha respiração, na posição sentada e acordado. Este estudo tem por objetivos avaliar a minha condição cardíaca e respiratória antes e após a cirurgia.

Antes do início do protocolo de pesquisa, serei submetido à avaliação clínica por um médico cardiologista e um fisioterapeuta, com objetivo de detectar qualquer manifestação clínica que contra-indique minha participação na pesquisa, bem como determinar se continuo ou não no protocolo proposto.

Após avaliação clínica, serei submetido a uma série de testes (sem a utilização de medicamentos ou de procedimentos invasivos), a saber: teste de função pulmonar e avaliação da frequência cardíaca pelo eletrocardiograma. Serei também submetido à aplicação de ventilação não-invasiva através de uma máscara nasal denominada de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) em diferentes níveis de pressão: (a) CPAP = 3cmH₂O (*sham*), (b) CPAP = 5cmH₂O, (c) CPAP = 8 cmH₂O e (d) CPAP = 12cmH₂O, cuja ordem será escolhida por sorteio.

Antes do início dos testes, serei avisado sobre os sinais e sintomas que devem me alertar a interromper os procedimentos propostos como: náuseas, tontura, dor e/ou fadiga. Durante a realização dos mesmos, serei observado por uma equipe treinada que estará alerta a qualquer alteração que possa sugerir a interrupção.

Os benefícios que terei com tais procedimentos incluem a avaliação dos benefícios do suporte ventilatório no padrão respiratório e cardiovascular, na oxigenação sanguínea, na sensação de falta de ar e na dor e na determinação de um “nível ótimo” de pressão a ser utilizada durante sessões de fisioterapia.

As informações obtidas durante as avaliações, os exames laboratoriais e execução do protocolo serão mantidas em segredo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas sem minha expressa autorização por escrito. Estas informações

poderão ser utilizadas para fins estatísticos ou científicos, sempre preservando minha privacidade.

Eu li e entendi as informações precedentes. Além disso, todas as dúvidas que me ocorreram já foram sanadas. Receberei uma cópia deste termo, com o telefone e endereço do pesquisador principal, podendo tirar dúvidas sobre o projeto e minha participação, agora ou a qualquer momento

Comprometo-me, por meio deste, a colaborar e participar do estudo proposto, salvo algum problema que possa surgir e que me impossibilite de fazê-lo. No entanto, tenho liberdade de abandonar o programa caso seja a minha vontade. O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP – Brasil. Fone (16) 3351-8110. Endereço eletrônico: cephumanos@power.ufscar.br

São Carlos, _____ de _____ de _____.

Assinatura do voluntário

Responsáveis:

Prof^a. Dr^a. Audrey Borghi e Silva

Camila Bianca Falasco Pantoni
(Aluna de Mestrado)

Telefone do Laboratório: (16) 3351-8705 ou 3351-8381

COMISSÃO DE ÉTICA DA UFSCar: Fone: (16) 3351-8110

Telefone do pesquisador responsável (Camila): (16) 3361-2435

Endereço do pesquisador responsável : Rua José de Alencar, 71, apt. 11- Vila Costa do Sol- São Carlos- São Paulo