

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM ENGENHARIA ELÉTRICA**

Sergio Okida

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DE ANESTESIA SOBRE
A VARIABILIDADE CARDÍACA**

Tese submetida ao Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica da Universidade Federal de Santa Catarina para a obtenção do Grau de Doutor em Engenharia Elétrica.

Orientador: Prof. Raimés Moraes, PhD
Co-orientador: Prof. Gastão Duval Neto, DSc.

Florianópolis

2012

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

Okida, Sergio

Investigação dos efeitos de anestesia sobre a
variabilidade cardíaca [tese] / Sergio Okida ; orientador,
Raimes Moraes ; co-orientador, Gastão Duval Neto. -
Florianópolis, SC, 2012.

167 p. ; 21cm

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa
Catarina, Centro Tecnológico. Programa de Pós-Graduação em
Engenharia Elétrica.

Inclui referências

1. Engenharia Elétrica. 2. Variabilidade do Ritmo
Cardíaco. 3. Profundidade Anestésica. 4. Defasamento entre
a Série RR e Volume Pulmonar. 5. Modelamento
Multivariáveis. I. Moraes, Raimes. II. Duval Neto, Gastão.
III. Universidade Federal de Santa Catarina. Programa de
Pós-Graduação em Engenharia Elétrica. IV. Título.

Sergio Okida

**INVESTIGAÇÃO DOS EFEITOS DE ANESTESIA SOBRE
A VARIABILIDADE CARDÍACA**

Esta Tese foi julgada adequada para obtenção do Título de Doutor, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Engenharia Elétrica.

Florianópolis, 24 de setembro de 2012

Prof. Patrick Kuo Peng, E.E., Ph.D.
Coordenador do Programa de Pós-Graduação
em Engenharia Elétrica

Banca Examinadora:

Prof. Raimes Moraes, E.E., Ph.D.
Orientador
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Adson Ferreira da Rocha, E.E., Ph.D.
Universidade de Brasília

Prof. Alcimar Barbosa Soares, E.E., Ph.D.
Universidade Federal de Uberlândia

Prof. Jefferson Luiz Brum Marques, E.E., Ph.D.
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Márcio Holsbach Costa, E.E., Dr.
Universidade Federal de Santa Catarina

À meu pai, Tuguio, *in memoriam*.
À minha querida mãe, Luiza.
À minha amada esposa, Márcia, e fi-
lhos, Luiz Haruki e Caroline Akemi.

AGRADECIMENTOS

Ao prof. Raimes Moraes pela amizade, paciência, incentivo, dedicação e valiosa orientação.

Ao prof. Dr. Gastão Duval Neto pela sua perseverança na aquisição dos registros e contribuição.

Aos irmãos José e Clóvis pelo apoio em momentos difíceis.

Aos amigos Pedro Giassi Jr., João Fernando Refosco Baggio e Daniel Ponte pela motivação, contribuição e amizade.

Aos amigos Claudinor Bitencourt Nascimento e Jeferson José Gomes, pelo apoio e amizade em todos os momentos.

Aos Engenheiros Diego Salengue e Vicente Barbosa, da LIFE-MED.

À direção e funcionários e do Hospital Beneficência Portuguesa de Pelotas/RS que contribuíram para a aquisição dos registros.

Aos demais amigos e colegas da Universidade Tecnológica Federal do Paraná – Campus Ponta Grossa (UTFPR/PG) e UFSC.

RESUMO

Dada a grande variabilidade da resposta fisiológica, um determinado volume de anestésico pode ser insuficiente para determinado indivíduo e ser excessivo para outro. Estudos realizados em vários países relatam uma taxa de 0,1% a 0,2% de retomada da consciência com lembranças de eventos durante cirurgia sob anestesia geral. O despertar peroperatório pode provocar síndrome pós-traumática, com graves sequelas psicológicas para o paciente. Existem também, os casos opostos, onde o excesso de anestésico, tardiamente percebido, acarreta dano cerebral. Pacientes excessivamente anestesiados demoram mais para receber alta, aumentando assim, o custo da internação hospitalar.

Um crescente número de estudos vem sendo realizado para avaliar as alterações na variabilidade do ritmo cardíaco (VRC) durante anestesia. Estes estudos utilizam diferentes anestésicos, procedimentos, métodos de processamento e análise de sinais. A finalidade é obter índices que possam determinar o nível de profundidade anestésica. No entanto, os resultados obtidos ainda não são conclusivos.

Este trabalho investiga a VRC em 11 pacientes anestesiados com o nível de profundidade anestésica monitorada por meio do índice BIS. Para tal, utiliza medidas de defasamento entre a série RR e volume pulmonar, bem como realiza modelamento multivariáveis da VRC. A partir dos resultados obtidos para esta pequena amostra, observou-se que a estabilidade do defasamento indica que o sistema nervoso autônomo não se encontra bloqueado. A extensão deste estudo para um maior número de pacientes pode permitir que a medida de defasamento seja incorporada a monitores de profundidade anestésica como um índice auxiliar de analgesia.

Palavras-chave: Variabilidade do Ritmo Cardíaco, Profundidade Anestésica, Defasamento entre a Série RR e Volume Pulmonar, Modelamento Multivariáveis

ABSTRACT

Due to the large variability of physiological responses, a given quantity of anesthetic may be insufficient for some individuals and excessive for others. During surgery under general anesthesia, studies carried out in several countries reported a rate of consciousness recovery, in which the patients had memories of the events, between 0.1% and 0.2%. The per-operative wakeup may cause post-traumatic syndrome with serious psychological consequences for the patients. There are also opposite cases when the excess of anesthetic causes brain damages. Patients who receive anesthetics in excess remain longer under medical care, increasing the hospitalization costs.

Recent studies have assessed changes of the heart rate variability (HRV) during anesthesia. These works employed different anesthetics, procedures and methods for signal processing and data analysis. Their purpose was to obtain indexes that could determine the level of anesthetic depth. However, the results obtained so far are not conclusive.

This work investigated the HRV of 11 patients who had their anesthetic depth monitored by the BIS index. Phase shift measurements between the RR and lung volume waveform and multivariate modeling of the HRV were carried out. From the obtained results for this small number of subjects, it was found that the phase shift stability between the RR and lung volume waveform points out that the autonomic nervous system is not blocked. The extension of this study to a larger number of patients may allow the monitoring of such phase shift to be used as an anesthetic index of analgesia.

Keywords: Heart rate variability, Anesthetic depth, Phase difference between the RR series and the lung volume waveform, Multivariate modeling

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 - Sistema de geração e condução elétrica do coração humano.	39
Figura 2.2: Derivações I, II e III de Einthoven.	40
Figura 2.3: Representação de um eletrocardiograma normal.	40
Figura 2.4: Derivações Pré-Cordiais.	41
Figura 2.5 - (a) Segmento de 1 minuto de um ECG, (b) intervalos RR (tacograma) e (c) Ritmo Cardíaco instantâneos ou batimento a batimento.	42
Figura 2.6 - Divisão parassimpática e simpática do SNA e seus efeitos sobre os órgãos internos.	44
Figura 2.7 - Inervação simpática e vagal do coração.	46
Figura 2.8 - Exemplo de RSA em um indivíduo saudável. (a) ECG, (b) Ritmo Cardíaco (RC), (c) intervalos (ou série) RR e (d) aumento no volume torácico devido à respiração. Durante a fase inspiratória (aumento da amplitude em d), o ritmo cardíaco aumenta e os intervalos RR diminuem; o oposto ocorre durante a fase expiratória.	47
Figura 2.9 - As linha verticais mais espessas indicam início da inspiração e as menos espessas, o início da expiração. Observa-se a ocorrência da aceleração do RC antes da inspiração se iniciar.	48
Figura 2.10 - (a) Respiração espontânea de um indivíduo que respira regularmente dentro da banda HF e (b) rítmica. Durante a respiração espontânea, toda a potência do sinal do volume pulmonar está dentro da banda HF e não há, praticamente, coerência entre volume pulmonar e intervalos RR na banda LF.	52
Figura 2.11 - (a) Respiração irregular e (b) rítmica. Durante a respiração irregular, a potência devido a RSA adentra da banda LF. Durante a respiração rítmica, a potência do sinal do volume pulmonar está concentrada em aproximadamente 0,23 Hz, sem componente espectral na banda LF; assim, há redução da potência LF e da coerência na banda HF.	53
Figura 2.12 - Espectros das séries RR (acima) e dos volumes pulmonares (abaixo) de indivíduo que respira (a) espontaneamente (b) ritmicamente nas frequências de 0,25, 0,3 e 0,35 Hz e (c) ritmicamente na frequência de 0,3 Hz.	54
Figura 3.1: Fluxograma do CDM proposto por MONTI <i>et al.</i> (2002). <i>resp</i> : sinal respiratório; <i>RRHF</i> : componente HF da série RR (pós-filtragem); <i>respa</i> : sinal analítico de <i>resp</i> ; <i>RRA</i> : sinal analítico de <i>RRHF</i> ; <i>φresp</i> : fase respiratória instantânea; <i>fresp</i> : frequência respiratória instantânea; <i>φRR</i> : fase instantânea de <i>RRHF</i> ; <i>fRR</i> : frequência instantânea de <i>RRHF</i> ; <i>aRR</i> : amplitude instantânea de <i>RRHF</i>	77
Figura 3.2: Fluxograma do MCD (VERMEIREN <i>et al.</i> , 1995). <i>resp</i> : sinal respiratório; <i>RRHF</i> : componente HF da série RR; <i>respa</i> : sinal analítico de <i>resp</i> ; <i>RRA</i> : sinal analítico de <i>RRHF</i> ; <i>φresp</i> : fase respiratória instantânea;	

ϕ_{RR} : fase instantânea de $RRHF$ e $\theta(t)$: diferença de fase instantânea entre $RRHF$ e resp.	80
Figura 3.3: (a) Forma de onda do volume pulmonar instantâneo; (b) Fase respiratória em incremento de $\pi/10$ rad; (c) RR instantâneo obtido como o inverso da derivada da interpolação spline cúbica (traço contínuo em azul); os asteriscos correspondem aos valores re-amostrados em incrementos de $\pi/10$ rad da fase respiratória.	83
Figura 3.4: Resultado da promediação da representação contínua do RR re-amostrado a cada $\pi/10$ rad da fase respiratória (pontos azuis) e forma de onda cossenoidal ajustada ao sinal RR promediado (linha contínua vermelha).	85
Figura 4.1: Tela do metrônomo executado em notebook para guiar o paciente durante respiração espontânea rítmica. A barra vertical azul preenche e, posteriormente, esvazia sua moldura para instruir o paciente em relação ao ritmo.	86
Figura 4.2: Sinal de ECG após filtragem por Butterworth (em azul) e detecção do instante de ocorrência da amplitude máxima das ondas R através de limiar adaptativo (em vermelho).	90
Figura 4.3: (a) Forma de onda do fluxo respiratório em VM no modo volume controlado; (b) Volume respiratório resultante.	91
Figura 4.4: PWTT é o intervalo entre a onda R do ECG ($R[n]$) e o instante de início de subida da rampa sistólica do PPG (t_{PPG}).	92
Figura 4.5: Ilustração de como t_{PPG} (ponto de intersecção da linha de base com a reta tangente à rampa sistólica) é determinado para medir PWTT.	93
Figura 4.6: Exemplos da (a) série RR (filtrada na banda HF: $0,2 \pm 0,03$ Hz); (b) sua amplitude instantânea e (c) sua frequência instantânea calculados com o SPWVD. No intervalo de 60 a 180s, o voluntário respirou à taxa de 12 resp/min.	94
Figura 4.7: Ilustração do comportamento, obtido para a série RR (filtrada na banda HF: $0,2 \pm 0,03$ Hz), do: (a) Índice de ruído e (b) Índice de dispersão da frequência. No intervalo de 60 a 180s, o voluntário respirou à taxa de 12 resp/min.	95
Figura 4.8: a) Volume respiratório; b) Fase respiratória. Os asteriscos (*) representam os incrementos de $\pi/10$ rad na fase respiratória que serão utilizados para amostrar as séries RR e IPWTT.	96
Figura 4.9: Instantes (*) nos quais a série RR foi reamostrada em incrementos consecutivos de $\pi/10$ rad na fase respiratória.	96
Figura 5.1: Aplicação do MCD para o voluntário 01 durante controle: (a) cosseno da fase da série RR (vermelho) e cosseno da fase de VP (azul); (b) defasamento instantâneo entre a série RR e o VP.	101
Figura 5.2: Círculo trigonométrico com as medidas de defasamento $\phi_{RR} - VP$ obtidas com o MCD para todos os voluntários durante as etapas de controle, bloqueio com esmolol, bloqueio com atropina e bloqueio duplo.	102

Figura 5.3: Aplicação do MCD para o voluntário 01 durante bloqueio vagal com atropina: (a) cosseno da fase da série RR (vermelho) e cosseno da fase de VP (azul); (b) defasamento instantâneo entre a série RR e o VP.	103
Figura 5.4: Aplicação do MCD para o voluntário 01 durante bloqueio simpático com esmolol: (a) cosseno da fase da série RR (vermelho) e cosseno da fase de VP (azul); (b) defasamento instantâneo entre a série RR e o VP.	104
Figura 5.5: Aplicação do MCD para o voluntário 01 durante bloqueio duplo: (a) cosseno da fase da série RR (vermelho) e cosseno da fase de VP (azul); (b) defasamento instantâneo entre a série RR e o VP.	104
Figura 5.6: Ilustração de restrições à aplicação do método DFR. Forma de onda do volume pulmonar (VP) do voluntário 01 durante controle e sua correspondente fase respiratória. As setas verdes indicam ciclos com período superior a (1/0,15)s; as setas pretas mostram oscilações de fase; as setas vermelhas mostram ciclos que apresentaram diferença de fase superior a $\pi/10$ rad entre amostras consecutivas de VP e, as azuis, ciclos com decrescimento e com diferença de fase superior a $\pi/10$ rad entre amostras consecutivas.	105
Figura 5.7: Defasamento entre VP e a série RR ($\phi_{VP - RR}$), a amplitude média <i>ARR</i> e a duração média (<i>BRR</i>) dos intervalos RR promediados com o método DFR para o voluntário 01 durante controle. Não há valores válidos entre 0 e 95s e entre 170 e 219s devido a irregularidades da fase do sinal respiratório (Figura 5.6). O sinal * indica instante correspondente à medida válida.	106
Figura 5.8: Círculo trigonométrico com as medidas de defasamento $\phi_{RR - VP}$ obtidas com o DFR para todos os voluntários durante as etapas de controle, bloqueio com esmolol, bloqueio com atropina e bloqueio duplo.	108
Figura 5.9: Exemplo de medidas do índice BIS obtido com o monitor A-2000 XP da Aspect Medical Systems Inc.	110
Figura 5.10: Exemplo de curvas (a) da tendência RC, (b) da tendência da PAS (ambas obtidas com o monitor Cardiocap/5) e (c) do IPWTTm (calculada a partir das medidas de ECG e PPG).	110
Figura 5.11: Medidas da série RR (banda HF) do paciente 2304_02 sob cirurgia: (a) ruído e (b) dispersão de frequência. Baseados nestes índices, foram excluídos da análise os intervalos: 918-934s; 1117-1125s e 1718s até o final do registro.	112
Figura 5.12: Fluxo respiratório do paciente 2304_02; (a) registro completo onde ocorre apneia (fluxo próximo a zero) devido ao efeito depressor respiratório do propofol; (b) ampliação de segmento da pós-indução com apneia (296 a 317s) e taxa respiratória irregular (a partir de 360s) decorrentes do procedimento de intubação anotado em 385s.	113
Figura 5.13: Defasamento RR-VP do paciente 2304_02. Os intervalos destacados em azul claro e amarelo indicam, respectivamente, taxa respiratória irregular e ruído elevado.	113
Figura 5.14: Defasamento RR-VP em segmento sem artefatos durante a etapa pós-intubação/VM sob anestesia profunda (BIS<40). (a) Representação cossenoidal da série RR (vermelho) e do VP (azul). (b) Variação progressiva do	

defasamento RR-VP que supera 360° . Em 1150s, o defasamento RR-VP é, aproximadamente, 163° ; em 1203s, é nulo; progressivamente, atinge -327° ... 114

Figura 5.15: Círculo trigonométrico para cada paciente com os valores médios de defasamento RR-VP medidos em segmentos de 1 minuto durante as etapas de controle e pós-intubação. 116

Figura 5.16: Círculo trigonométrico com: (a) os valores médios de defasamento RR-VP de cada paciente (Tabela 5.9) nas etapas de controle (azul) e pós-intubação (vermelho); (b) Média e desvio-padrão para todos os pacientes (Tabela 5.10) durante as etapas de controle (azul) e pós-intubação (vermelho). 117

Figura 5.17: Círculo trigonométrico com: (a) os valores médios de defasamento IPWTT-VP de cada paciente (Tabela 5.10) nas etapas de controle (azul) e pós-intubação (vermelho); (b) Média e desvio-padrão para todos os pacientes (Tabela 5.11) durante as etapas de controle (azul) e pós-intubação (vermelho). 118

Figura 5.18: Erro quadrático médio do modelo MV para ordens de 1 a 50. A barra vertical amarela corresponde a ordem selecionada pelo critério AIC para o paciente p230401 durante a etapa de controle. A ordem sugerida pelo MDL foi a mesma. O erro médio quadrático para a ordem 4 foi igual a 0,039. 120

Figura 5.19: Respostas ao impulso (VP→IPWTT, RR→IPWTT, VP→RR e IPWTT→RR) obtidas com modelo de ordem 4 para o paciente p230401 durante a etapa de controle. 120

Figura 5.20: Respostas ao impulso (VP→IPWTT, RR→IPWTT, VP→RR e IPWTT→RR) obtidas com modelo de ordem 18 para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM. 121

Figura 5.21: Respostas ao impulso (VP→IPWTT, RR→IPWTT, VP→RR e IPWTT→RR) obtidas com modelo de ordem 4 para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM. 121

Figura 5.22: Para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM, densidade espectral de potência mensurada e estimada do VP, IPWTT e RR. Para estimação, utilizou-se de modelo de ordem 4. 122

Figura 5.23: Respostas ao impulso para o paciente p030401 durante a etapa de pós-intubação/VM. 123

Figura 5.24: Respostas ao impulso para o paciente p080502 durante a etapa de pós-intubação/VM. 123

Figura 5.25: Módulos e fases das funções de transferências VP→RR e VP→IPWTT para o paciente p230401 durante a etapa de controle. 125

Figura 5.26: Módulos e fases das funções de transferências VP→RR e VP→IPWTT para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM. 125

Figura 5.27: Módulos e fases das funções de transferências VP→RR e VP→IPWTT para o paciente p030401 durante a etapa de pós-intubação/VM. 126

Figura 5.28: Medidas de energia direta, indireta e interferente para o paciente p230401 durante a etapa de controle quando a coerência ordinária é superior a 0,5.	127
Figura 5.29: Medidas de energia direta, indireta e interferente para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM quando a coerência ordinária é superior a 0,5.	127
Figura 5.30: Medidas de energia direta, indireta e interferente para o paciente p030401 durante a etapa de pós-intubação/VM quando a coerência ordinária é superior a 0,5.	128
Figura 5.31: Medidas de energia direta, indireta e interferente para o paciente p080502 durante a etapa de pós-intubação/VM quando a coerência ordinária é superior a 0,5.	128
Figura 5.32: Medidas de coerência parcial para o pacientes p230401 durante a etapa de controle: $VP \leftrightarrow IPWTT$, $VP \leftrightarrow RR$ e $IPWTT \leftrightarrow RR$	129
Figura 5.33: Medidas de coerência parcial para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM: $VP \leftrightarrow IPWTT$, $VP \leftrightarrow RR$ e $IPWTT \leftrightarrow RR$	129
Figura 5.34: Medidas de coerência parcial para o paciente p030401 durante a etapa de pós-intubação/VM: $VP \leftrightarrow IPWTT$, $VP \leftrightarrow RR$ e $IPWTT \leftrightarrow RR$	130
Figura 5.35: Medidas de coerência parcial para o paciente p080502 durante a etapa de pós-intubação/VM: $VP \leftrightarrow IPWTT$, $VP \leftrightarrow RR$ e $IPWTT \leftrightarrow RR$	130

LISTA DE TABELAS

Tabela 3.1 - Análise de sinais CV utilizando a técnica CDM para diversas condições clínicas e fisiológicas	77
Tabela 3.2- Trabalhos que aplicam os métodos de Domínio da Fase Respiratória	83
Tabela 5.1- Médias e desvios-padrão da frequência instantânea das séries RR e VP. Estas medidas foram realizadas para voluntários respirando à 0,2Hz nas etapas de controle, bloqueio com atropina (ou esmolol) e duplo.	100
Tabela 5.2: Valores médios e desvios-padrão de defasamento RR-VP obtidos de medidas em intervalos de 60 segundos nas etapas de controle, bloqueio com esmolol, bloqueio com atropina e bloqueio duplo.	102
Tabela 5.3 - Valores médios e desvios-padrão de defasamento dos dados apresentados na TABELA 5.2 para as diferentes etapas.	103
Tabela 5.4 - Cálculo com DFR para intervalos de 1 minuto do defasamento entre a série RR e VP ($\phi_{RR} - VP$), da amplitude média ARR e da duração média (BRR) dos intervalos RR promediados. Etapas de controle, bloqueio com esmolol, bloqueio com atropina e bloqueio duplo.	107
Tabela 5.5 - Médias e desvios padrão de $\phi_{RR} - VP$, da amplitude média e da duração média da série RR de cada voluntário apresentada na Tabela 5.4. Etapas de controle, bloqueio com atropina, bloqueio com esmolol e bloqueio duplo.	107
Tabela 5.6 - Valores médios e desvios-padrão (dp) do índice BIS, da PAS, do RC e do IPWTTm. Estes valores foram obtidos dos sinais adquiridos de n pacientes nas etapas de controle e pós-intubação/VM. Na última coluna, significância (p) da comparação entre médias.	109
Tabela 5.7 - Valores médios e desvios-padrão da amplitude e frequência da série RR e da frequência do VP para cada paciente. Valores obtidos com o SPWVD de sinais captados durante as etapas de controle e pós-intubação/VM.	111
Tabela 5.8: Médias e desvios-padrão dos parâmetros dos pacientes apresentados na Tabela 5.7. Na última coluna, significância (p) da comparação entre médias.	112
Tabela 5.9: Médias e desvios-padrão dos valores médios de defasamento RR-VP obtidos de segmentos de 1 min durante as etapas de controle e de pós-intubação/VM.	115
Tabela 5.10: Médias e desvios-padrão dos valores médios de defasamento RR-VP apresentados na Tabela 5.8. Na última coluna, significância (p) da comparação entre médias.	117
Tabela 5.11: Médias e desvios-padrão dos valores médios de defasamento IPWTT-VP obtidos de segmentos estáveis de 1 min durante as etapas de controle e de pós-intubação/VM.	118
Tabela 5.12: Médias e desvios-padrão dos valores médios de defasamentos IPWTT-VP apresentados na Tabela 5.11.	119

Tabela 5.13: Defasamentos RR-VP e IPWTT-VP calculados através da função transferência para cada paciente, durante as etapas de controle e pós-intubação. Valores médios e desvios-padrão interpacientes destes defasamentos.	124
Tabela 5.14 - Medidas de transferência de energia na banda LF com coerência ordinária $\geq 0,5$	131
Tabela 5.15 - Medidas de transferência de energia na banda HF com coerência ordinária $\geq 0,5$	131
Tabela 5.16 - Medidas de transferência de energia na banda LF com coerência ordinária $\geq 0,5$	132
Tabela 5.17 - Medidas de transferência de energia na banda HF com coerência ordinária $\geq 0,5$	133
Tabela 5.18: Medidas de coerência parcial	134

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIC - *Akaike information criterion*
AEP - *Auditory evoked potentials* (potenciais evocados auditivos)
AP - *Action potential* (potencial de ação)
AR - Autorregressivo
ASA - *American society of anesthesiologists* (sociedade americana de anesthesiologistas)
AV - Nódulo atrioventricular
BAEP - *Brainstem auditory evoked potentials* (potenciais evocados do tronco cerebral)
BIS - Bispectral index[®]
bpm - Batimento por minuto
BSR - *Burst Suppression Ratio*
CAM - Concentração alveolar mínima
CAT - *Parzen's criterion autoregressive transfer function*
CDM - Complex demodulation method
CE - Concentração efetiva
CO₂ - Dióxido de carbono
CV - Cardiovascular
DDP - Diferença de potencial
DFR - Domínio da fase respiratória
DFT - Transformada discreta de Fourier
DP - Desvio padrão
ECG - Eletrocardiógrafo
EEG - Eletroencefalógrafo
EMG - Eletromiógrafo
FDA - *U. S. food and drug administration*
FiO₂ - Fracional inspirada de oxigênio
FIR - *Finite impulse response* (resposta finita ao impulso)
FFT - *Fast Fourier transform* (transformada rápida de Fourier)
FPE - *Akaike's final prediction error*
FR - Fluxo respiratório
FT - *Fourier transform* (transformada de Fourier)
GPqCom - Grupo de Pesquisa em Comunicações
HF - *High frequency* (alta frequência)
IC - Integridade cerebral
IPFM - *Integral pulse frequency modulator*

IPWTT - Inverse of pulse wave transit time (inverso do tempo de trânsito de pulso)

IPWTTm – Valor médio do IPWTT

IV - Intravenoso

LF - *Low frequency* (baixa frequência)

LPA – Lesão pulmonar aguda

MC – Morte cerebral

MCD - *Modified complex demodulation* (demodulação complexa modificada)

MDL – *Rissanen's minimum description length*

MDARR - Média das diferenças absolutas da série RR

MIRR - Margem interquartil da sequência RR

MLAEP – *Medium latency auditory evoked potentials* (potenciais evocados auditivos de média latência)

MSPWVD - *Modified smoothed-pseudo Wigner-Ville distribution* (pseudo-distribuição de Wigner-Ville suavizada modificada)

MV - Múltiplas variáveis

NTS – Núcleo do trato solitário

PA – Pressão Arterial

PAS - Pressão Arterial sistólica

PaCO₂ – Pressão parcial de CO₂ no sangue arterial

PEEP - *Positive End Expiratory Pressure*

PPG – Fotopletismografia de pulso

PRST – *Blood pressure, heart rate, sweating and tears* (pressão arterial, frequência cardíaca, sudorese e lacrimação)

PSD - *Power Spectral Density* (densidade espectral de potência)

PTSD - *Post-Traumatic Stress Disorder* (síndrome pós-traumática)

PWTT - *Pulse Wave Transit Time*

RC – Ritmo cardíaco

RE - Responsive entropy

RMSSD – *Square root of the mean squared differences of successive NN intervals* (raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças de sucessivos intervalos NN)

RSA – *Respiratory sinus arrhythmia* (arritmia sinusal respiratória)

SA - nódulo sinoatrial

SBA - Sociedade brasileira de anestesiologia

SDNN – *Standard deviation of the NN interval* (desvio padrão dos intervalos NN)

SE - *State entropy*
SNA - Sistema nervoso autônomo
SNC - Sistema nervoso central
SNS - Sistema nervoso simpático
SNP - Sistema nervoso parassimpático
SPS – *Samples per second* (amostras por segundo)
SPWVD - *Smoothed-pseudo Wigner-Ville distribution* (pseudo-distribuição de Wigner-Ville suavizada)
TINN - *Triangular interpolation of NN interval histogram*
ULF - *Ultra-low frequency* (frequência ultra baixa)
VLF - *Very low frequency* (frequência muito baixa)
VM - Ventilação mecânica
VP - Volume pulmonar
VRC - Variabilidade do ritmo cardíaco
WVD – *Wigner-Ville distribution* (distribuição de Wigner-Ville)

SUMÁRIO

1.1 MONITORAÇÃO DA PROFUNDIDADE ANESTÉSICA.....	28
1.1.1 A Profundidade Anestésica e seu Monitoramento	29
1.2 OBJETIVOS.....	34
1.2.1 Objetivo Geral.....	34
1.2.2 Objetivos Específicos	34
1.3 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO	34
1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO.....	35
2 A VARIABILIDADE DO RITMO CARDÍACO	37
2.1 EXCITAÇÃO RÍTMICA DO CORAÇÃO	38
2.2 ELETROCARDIOGRAMA.....	39
2.3 BATIMENTOS ECTÓPICOS	41
2.4 DEFINIÇÃO DE VARIABILIDADE DO RITMO CARDÍACO.....	42
2.5 OBTENÇÃO DOS INTERVALOS RR.....	43
2.6 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E O CONTROLE DO RITMO CARDÍACO....	44
2.7 EFEITOS DA RESPIRAÇÃO SOBRE A VRC (ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA) .	46
2.8 O REFLEXO BARORRECEPTOR E SEUS EFEITOS SOBRE A VRC	49
2.9 COMPONENTES ESPECTRAIS DA VRC	50
2.10 EFEITOS DOS AGENTES ANESTÉSICOS SOBRE A VRC.....	55
2.11 A VRC DURANTE A VENTILAÇÃO MECÂNICA.....	57
2.12 CONCLUSÃO	59
3 TÉCNICAS DE PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE SINAIS APLICADOS A VRC.....	60
3.1 MÉTODOS NO DOMÍNIO DO TEMPO.....	60
3.1.1 Métodos Estatísticos	60
3.1.2 Métodos Geométricos	61
3.2 MÉTODOS NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA	62
3.2.1 Periodograma e Método de Welch	63
3.2.2 Modelamento Paramétrico de Sinais.....	64
3.2.3 Modelamento e Técnicas de Análise de Sistemas Multivariáveis..	65
3.2.3.1 Coerência e Coerência Parcial	68
3.2.3.2 Transferências de Energia Direta, Indireta e Interferente.....	70
3.3 MÉTODOS NO DOMÍNIO DO TEMPO-FREQUÊNCIA	71
3.4 MÉTODOS NÃO-LINEARES	73
3.4.1 Demodulação Complexa.....	74
3.4.2 Demodulação Complexa Modificada	79
3.4.3 Domínio da Fase Respiratória (DFR).....	82
3.5 CONCLUSÃO	85
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	86
4.1 PROTOCOLOS E AQUISIÇÃO DE SINAIS	86
4.1.1 Voluntários Submetidos a Bloqueio Autônomo.....	87
4.1.2 Pacientes submetidos à cirurgia.....	87

4.1.3 Obtenção da Série RR	89
4.1.4 Obtenção da forma de onda do volume respiratório	91
4.1.5 Obtenção da Série Tempo de Trânsito de Pulso (PWTT)	91
4.2 PROCESSAMENTO DOS SINAIS	93
4.2.1 Demodulação complexa modificada (MCD)	94
4.2.2 Domínio da fase respiratória (DFR)	95
4.2.3 Técnicas de análise de sistemas multivariáveis	97
4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	98
5 RESULTADOS	99
5.1 MEDIDAS DE DEFASAMENTO RR-VP PARA VOLUNTÁRIOS SUBMETIDOS A BLOQUEIO AUTONÔMICO	99
5.1.2 Demodulação Complexa Modificada (MCD)	100
5.1.2 Domínio da Fase Respiratória	105
5.2 RESULTADOS PARA PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA	108
5.2.1 Medidas de defasamento RR-VP e IPWTT-VP	110
5.2.3 Técnicas de Análise de Sistemas Multivariáveis	119
6 DISCUSSÃO	135
6.1 DEFASAMENTOS COM O MCD E MEDIDAS COM SPWV	136
6.2 TÉCNICAS DE ANÁLISE DE SISTEMAS MULTIVARIÁVEIS	139
6.3 LIMITAÇÕES	145
6.4 TRABALHOS FUTUROS	145
7 CONCLUSÃO	147
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	149
APÊNDICE A – INDICES ESTATÍSTICOS	162
ANEXO A – CLASSIFICAÇÃO DO ESTADO FÍSICO DO PACIENTE DE ACORDO COM A AMERICAN SOCIETY OF ANESTHESIOLOGISTS	164
ANEXO B - ÍNDICE BIS CORRELACIONADO AO ESTADO CLÍNICO DO PACIENTE	165
ANEXO C – APROVAÇÃO DO PROTOCOLO PELA COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE BENEFICÊNCIA (HOSPITAL BENEFICÊNCIA PORTUGUESA) DE PELOTAS, RIO GRANDE DO SUL	166
ANEXO D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	167

1 INTRODUÇÃO

O livro intitulado “*Gritos Silenciados, Sobrevivendo ao Despertar da Anestesia Durante Cirurgia: Um Relato Real*” relata a história de dor e medo experimentado por Jeanette Liska ao recobrar a consciência durante cirurgia (despertar peroperatório). Como mostra esse relato, a mera possibilidade desta ocorrência é motivo de alarme para pacientes (BEYEA, 2005) e anesthesiologistas (BONHOMME & HANS, 2004).

Estudos realizados em vários países relatam uma taxa de 0,1% a 0,2% de retomada da consciência com lembranças de eventos durante cirurgia sob anestesia geral (SEBEL, 2004). Apesar de não ser frequente, o despertar durante a cirurgia pode provocar síndrome pós-traumática (PTSD – *post-traumatic stress disorder*), com graves sequelas psicológicas para o paciente (GHONEIM, 2001). O mais preocupante é quando ocorre o despertar peroperatório com percepção de dor, sendo sua incidência estimada em 0,01% (JONES, 1994).

A mortalidade associada à anestesia caiu significativamente nas últimas décadas, sendo muito baixa para pacientes ASA I e II (Anexo A). Revendo a literatura médica dos últimos 35 anos, LAGASSE (2002), em estudo polêmico, encontrou enormes diferenças entre as taxas de mortalidade relatadas, sugerindo que estas se devem às diferenças nas definições operacionais, nas fontes dos relatórios, assim como na falta de uma estratificação de risco apropriado; conclui que a taxa de mortalidade associada à anestesia para pacientes ASA I a V manteve-se estável na última década em 1:13.000 (0,077%). Mesmo assim, estes dados indicam uma taxa dez vezes menor do que a observada nas cinco décadas anteriores. Apesar da ausência de dados concretos, muitos alegam que essa redução se deve ao aumento na segurança da anestesia decorrente, entre outros, da implementação de diretrizes sobre monitoramento básico, da análise de ações de má prática médica e do desenvolvimento de simuladores de paciente para treinamento entre outras (COOPER e GABA, 2002).

Percentual significativo de episódios de despertar peroperatório ocorre durante intubação endotraqueal ou na incisão cirúrgica; isto é, quando o nível de estimulação do paciente é alto (SEBEL *et al.*, 2004).

A dor é uma das mais desagradáveis sensações existentes, constituindo direito humano básico sua prevenção e o seu tratamento. Vários monitores de profundidade anestésica vêm sendo desenvolvidos objetivando evitar o despertar peroperatório. O uso adequado destes equipa-

mentos tem melhorado a qualidade da anestesia (BONHOMME & HANS, 2004). Porém, nenhum monitor disponível comercialmente apresenta evidências de que possa prevenir o despertar peroperatório (DRUMMOND, 2000). Portanto, atualmente, investigam-se novas propriedades dos monitores existentes e busca-se desenvolver novas técnicas de processamento e análise de sinais que possam suprir subsídios sobre os diferentes componentes da anestesia.

1.1 MONITORAÇÃO DA PROFUNDIDADE ANESTÉSICA

A anestesia, segundo a Sociedade Brasileira de Anestesiologia (SBA), é um estado de ausência de dor e de outras sensações durante uma cirurgia, exame diagnóstico ou curativo. Os componentes da anestesia são: inconsciência (hipnose), amnésia (prevenção da formação da memória), analgesia (alívio da dor), imobilização (relaxamento muscular) e entorpecimento dos reflexos autônomos.

As drogas utilizadas em anestesia produzem diferentes efeitos. Algumas atuam individualmente sobre todos os componentes da anestesia; outras, no entanto, proporcionam apenas efeitos analgésicos ou sedativos. Drogas podem ser conjuntamente ministradas para que se obtenha a anestesia completa (GUIGNARD, 2006).

A anestesia pode ser local, regional e geral. A anestesia local envolve o entorpecimento de uma área muito específica do corpo, restrita apenas ao local da incisão, sem que ocorra bloqueio de nervo, ou conjunto de nervos ou da medula espinhal. A anestesia regional tem efeito sobre um conjunto de nervos, bloqueando a sensação de dor e produzindo relaxamento muscular, circunscrita a uma determinada região do corpo. Por exemplo, na anestesia raquidiana, a anestesia fica restrita aos membros inferiores e parte do abdômen do paciente. A anestesia geral envolve os principais componentes da anestesia, sendo que o paciente perde a consciência. A anestesia deve se prolongar durante todo o procedimento cirúrgico, inibindo temporariamente a dor pós-operatória. Terminada a cirurgia, a administração dos anestésicos é suspensa e o paciente inicia sua recuperação. Geralmente, o paciente é acomodado na sala de recuperação pós-anestésica, sendo que seu despertar pode demorar de minutos a horas. O paciente é, então, liberado. O pós-operatório de cada paciente é função do tipo da intervenção, do tipo da anestesia e de sua condição física. Idealmente, o paciente não deveria sentir descon-

forto, nem lembrar-se de acontecimentos ocorridos durante a cirurgia geral. Atualmente, segundo a SBA, são muito raros os acidentes e complicações decorrentes da anestesia.

A anestesia é realizada por médicos com curso de especialização em anestesiologia que possui duração mínima de dois anos. O anestesiologista controla o processo anestésico através da sua experiência, do acompanhamento de parâmetros fisiológicos (pressão arterial, pulso, ritmo cardíaco, respiração, temperatura e outros) e, mais recentemente, índices supridos por monitores de profundidade anestésica.

1.1.1 A Profundidade Anestésica e seu Monitoramento

A dor é uma sensação subjetiva de difícil avaliação; não existe um método padronizado e automático para monitorar a analgesia (SCHUBERT *et al.*, 2007).

Em 1937, Guedel publicou uma classificação das características da anestesia pelo éter. Com base nas respostas do sistema autônomo e reflexos motores, dividiu os estágios de narcose em quatro. A introdução dos bloqueadores neuromusculares por Griffith e Johnson (1942) e a difusão do uso de anestésicos venosos que inibiam os sinais reflexos e autônomos do éter, elevou a possibilidade de se ter um paciente curarizado¹ e acordado. Morris (1949) classificou a anestesia em leve, média e profunda. Gray e Rayes (1950) propuseram três componentes para a anestesia: relaxamento, narcose e analgesia. Woodbridge (1957) redefiniu a anestesia como possuindo quatro componentes: sensorial aferente (analgesia), motor eferente (relaxamento muscular), reflexo (controle autônomo) e mental (inconsciência) (NUNES, 2003).

O volume de anestésico suprido ao paciente é baseado na experiência do anestesiologista a partir da análise de parâmetros somáticos e autônomos do paciente. A coleta de parâmetros somáticos é, geralmente, realizada por observação direta. Faz-se a coleta de parâmetros do sistema autônomo por meio de monitores: de pressão arterial, eletrocardiograma (ECG), oxímetro de pulso, capnógrafo, termômetro esofágico e outros. Em salas cirúrgicas mais sofisticadas, monitora-se, também, a concentração do agente anestésico nos gases expirados pelo paciente, a partir da qual é possível estimar a concentração plasmática. Com base nestes indicadores, pode-se inferir a profundidade anestésica e controlar

¹ Curarizado – estado de relaxamento muscular ou paralisia.

o processo de anestesia. Trata-se de uma análise qualitativa, cujo erro associado dependerá de vários fatores.

A profundidade anestésica está relacionada ao nível de depressão do sistema nervoso central (SNC), sendo função da efetividade e da concentração do anestésico geral administrado. Um conceito útil de profundidade anestésica é o contínuo equilíbrio entre a perturbação artificial da função normal do cérebro (hipnose induzida pelo anestésico) e o estímulo sensorial, como a dor do corte cirúrgico que pode levar o paciente ao estado consciente.

Devido à grande variabilidade da resposta fisiológica, uma determinada dose de anestésico pode ser insuficiente para determinado indivíduo e ser excessiva para outro; isto é, não existe um padrão-ouro a seguir. A retomada de consciência do paciente deve-se a administração, em volume inadequado, de anestésico para manter a inconsciência e produzir amnésia. Entre suas causas estão o uso incorreto, a deficiência e falha dos equipamentos e os critérios relacionados à dose necessária de anestésicos (POMFRETT, 2000).

Existem casos comprovados de despertar peroperatório durante o procedimento cirúrgico com a associação de percepção auditiva com paralisia provocada pelo relaxante muscular. Existem também os casos opostos, onde o excesso de anestésico e a manipulação cirúrgica inadequada, tardiamente percebida, acarretam dano cerebral. Pacientes excessivamente anestesiados demoram mais para receber alta, aumentando assim, o custo da internação hospitalar e restringindo o número de atendimentos.

Há relação entre a dor e os sistemas motor, sensorial e autônomo. Assim, sinais clínicos são utilizados como indicativos de dor durante a anestesia; assume-se que a dor envolve reações do corpo que são observáveis ou detectáveis pelo monitoramento dos sinais vitais. As mudanças na frequência e volume respiratório, pressão sanguínea, ritmo cardíaco, lacrimação e suor são considerados como indicadores de dor e de profundidade anestésica (GUIGNARD, 2006). A escala PRST (sigla oriunda de *blood pressure, heart rate, sweating and tears*) é um dos métodos utilizados para avaliar a nocicepção e profundidade anestésica; baseia-se na pressão arterial (PA), frequência cardíaca, sudorese e lacrimação que se constituem em indicadores de reações autônomas. A dosagem de anestesia é ajustada até que uma pontuação pré-definida seja excedida. Contudo, a resposta autônoma à cirurgia varia entre indivíduos e pode ser influenciada por diversos fatores como drogas, hemorragia e outros (NUNES, 2003). Embora seja empregada, a PRST e ou-

tros índices similares são de utilidade duvidosa, pois são afetados por vários fatores, além de variar muito inter-individualmente. Como exemplo, pacientes tratados com β -bloqueadores, apesar da profundidade anestésica inadequada, não reagem com aumento no ritmo cardíaco e na pressão arterial (BUHRE e ROSSAINT, 2003).

Assim, o desenvolvimento de monitores que possam medir diretamente a integridade cerebral, a profundidade anestésica e o grau de consciência de um ser humano sob anestesia continua sendo uma necessidade (TAVARES, 2003).

A monitoração ideal do estado anestésico deve atender os seguintes requisitos (POMFRETT, 1999; HENEGHAN *et al.*; 1987; *apud* BIANCHI, 2000):

- detectar antecipadamente a possibilidade de despertar peroperatório;
- ser adequado a todos os agentes anestésicos ou a uma composição dos mesmos, representando a profundidade anestésica em uma escala comum;
- não ser afetada por fármacos não-anestésicos;
- refletir pequenas alterações nas concentrações do agente anestésico;
- suprir resultados em tempo real;
- ter sensibilidade a estímulos sensoriais decorrentes da cirurgia, especialmente em relação à dor;
- ser de fácil utilização e possuir custo efetivo.

A eficiência dos monitores é dada pelos parâmetros sensibilidade (capacidade de medir corretamente um parâmetro sem falsos negativos) e especificidade (capacidade de medir corretamente um parâmetro sem falsos positivos). Idealmente, a classificação em dois estados distintos (por exemplo, consciente e inconsciente) por índices fornecidos pelo monitor deveria ser estatisticamente diferente e não se sobrepor, proporcionando 100% de sensibilidade e especificidade. No mínimo, o que se busca é um limiar específico que possa informar sobre o estado de consciência do paciente, sem falsos negativos (DRUMMOND, 2000).

Muitas técnicas têm sido desenvolvidas para monitorar a profundidade anestésica, utilizando a eletromiografia (EMG), a atividade contrátil da musculatura lisa do baixo esôfago, potenciais evocados, o eletroencefalograma (EEG) e a variabilidade do ritmo cardíaco (VRC) (POMFRETT, 2000; DRUMMOND, 2000; TAVARES, 2003).

Os monitores comercialmente disponíveis e, portanto, mais utilizados, empregam técnicas de análise de potenciais evocados auditivos de média latência (BUHRE & ROSSAINT, 2003) e de EEG.

Os potenciais evocados auditivos (AEP - *Auditory Evoked Potentials*) correspondem aos potenciais elétricos captados no escalpo, sendo estes gerados como resposta a estímulos auditivos. Os AEPs do tronco cerebral (BAEP - *Brainstem Auditory Evoked Potentials*) são relativamente imunes a anestesia; isto é, a amplitude e a latência mudam pouco em pacientes anestesiados. Entretanto, os potenciais evocados auditivos de média latência (MLAEP - *Medium Latency Auditory Evoked Potentials*), relacionados à transmissão da informação através do tálamo em direção ao córtex auditório primário e secundário, são alterados pela anestesia. A amplitude diminui e a latência cresce com o aumento na profundidade anestésica (TAVARES, 2003; BONHOMME & HANS, 2004).

Como exemplos de monitores comerciais de profundidade anestésica baseados no EEG, tem-se: M-Entropy (EEG Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module) e o BIS (*Aspect Medical Systems Inc.*).

A entropia permite quantificar o grau de desordem nos dados, sendo que o EEG deve ser mais regular em pacientes anestesiados do que em pacientes acordados. O sistema M-Entropy calcula a entropia em duas bandas de frequência: 0,8 a 32 Hz (*state entropy* - SE) e 0,8 a 47 Hz (*responsive entropy* - RE). Os índices SE e RE variam entre 0 e 100. O RE inclui a banda SE e componentes de frequência do EMG facial. O SE corresponde ao espectro do EEG que reflete o estado cortical do paciente (VIERTIÖ-OJA, 2004). Assim, o RE equivale-se ao SE quando a potência do EMG é zero; caso contrário, possui potência superior ao SE. No caso de analgesia deficiente em pacientes não paralisados, a atividade do EMG facial aumenta antes de qualquer alteração na atividade do EEG. Este monitor tem-se mostrado tão eficiente quanto o BIS para prever mudanças no componente hipnótico da anestesia. No entanto, uma melhor avaliação é ainda necessária (BONHOMME & HANS, 2004).

O BIS, por ser técnica proprietária, não é detalhadamente descrito na literatura (RAMPIL, 1998; SLEIGH *et al.*, 1999; POMFRETT *et al.*, 2000; LIPPING *et al.*, 2006). Segundo RAMPIL (1998), o índice BIS é derivado de 4 parâmetros: BSR (*burst suppression ratio*), QUAZI, *SynchFastSlow* e *Beta Ratio*. O grau de supressão de *burst* (períodos alternados de atividade normal a alta, mudando para baixo nível ou mesmo isoeletrico, indicando EEG aparentemente inativo) é obtido através de

dois parâmetros: o BSR e o QUAZI. O BSR, um parâmetro do domínio do tempo, é calculado como a soma dos intervalos de cada supressão com duração mínima de 0,5s dividido pelo tamanho da época. O QUAZI incorpora as informações de ondas lentas ($< 1,0$ Hz) obtidas no domínio da frequência e detecta o *burst* sobreposto a estas ondas. O *Beta Ratio* é o logaritmo da razão das potências nas bandas 30-47Hz e 11-20Hz, calculadas através de DFT. O *SynchFastSlow* é o logaritmo da razão da soma de todos os picos bispectrais na banda de 0,5-47 Hz sobre a soma do biespectro na banda 40-47Hz (LIPPING *et al.*, 2006; KALKMAN e DRUMMOND, 2002). O BIS é representado por um número absoluto que varia entre 0 (EEG isoeletrico) e 100 (paciente acordado). O ANEXO B apresenta tabela que correlaciona o índice BIS ao estado clínico do paciente (SLEIGH *et al.*, 1999; BONHOMME e HANS, 2004). O BIS correlaciona-se bem com o componente hipnótico do estado anestésico (GUIGNARD, 2006). As vantagens clínicas do BIS incluem redução significativa na quantidade de anestésicos gerais administrados, redução nos erros de dosagem de anestésicos hipnóticos, melhor estabilidade hemodinâmica, maior satisfação dos pacientes, rápida recuperação e menor tempo de permanência na sala de recuperação pós-anestésica. Dentre as limitações, pode-se citar o tempo necessário para a estimação do valor BIS (ao redor de 30s), o custo do equipamento e dos eletrodos descartáveis (BONHOMME e HANS, 2004). A eficiência do monitor BIS em prevenir o despertar peroperatório é desconhecida (O'CONNOR *et al.*, 2001).

Alguns monitores comerciais de profundidade anestésica e de analgesia baseados na VRC foram desenvolvidos (POMFRET, 2000). Contudo, em 1993, a *U. S. Food and Drug Administration* (FDA) retirou, fundamentada na literatura técnica, seu aval à VRC como medida de profundidade anestésica devido à falta de consenso sobre a sua eficácia e aplicabilidade. Desde então, a FDA tem mostrado relutância em aprovar dispositivos de diagnóstico médico baseados na VRC (CLIFFORD *et al.*, 2006). Provavelmente, em função da restrição mencionada, não existem relatos de investigações utilizando estes monitores na prática clínica.

Apesar disto, a VRC desperta muito interesse. De acordo com PARATI *et al.*(2006), foram publicados uma média de 10 artigos por semana sobre VRC em 2005. A comunidade científica tem buscado, com a utilização e o desenvolvimento de técnicas de processamento e análise de sinais, obter um maior conhecimento dos mecanismos e fato-

res fisiológicos responsáveis pela VRC, visando assim, explicar a contradição entre resultados reportados.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo Geral

Investigar a Variabilidade do Ritmo Cardíaco (VRC) em pacientes sob o efeito de anestesia geral.

1.2.2 Objetivos Específicos

Investigar parâmetros propostos na literatura para a análise da VRC em pacientes (antes e após a anestesia) sob condições controladas.

1.3 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Um crescente número de estudos, utilizando diferentes anestésicos, procedimentos e métodos de análise (HUANG *et al.*, 1997; KANAYA *et al.*, 2003; RIZNYK *et al.*, 2005; TSUCHIYA *et al.*, 2006 e MÄENPÄÄ *et al.*, 2007), tem sido realizados para avaliar as alterações na VRC durante anestesia e, assim, obter índices que possam determinar o nível de profundidade anestésica. Os componentes de mais alta frequência da VRC (superior a 0,15Hz) sincronizadas com a respiração (arritmia sinusal respiratória - RSA) vêm sendo relacionadas com o nível de profundidade anestésica (POMFRETT, 1999) medida com o BIS (KANAYA *et al.*, 2003; TSUCHIYA *et al.*, 2006). No entanto, segundo MÄENPÄÄ *et al.* (2007), é bastante improvável que um único índice possa se tornar um indicador geral da profundidade anestésica.

Nenhum dos componentes da anestesia pode ser monitorado separadamente, embora o componente hipnótico seja bem avaliado pelos monitores disponíveis atualmente. Espera-se, no futuro, a determinação de novos parâmetros baseados nos sinais fisiológicos monitorados du-

rante cirurgias e o desenvolvimento de monitores que permitam a discriminação entre os componentes da anestesia (BONHOMME & HANS, 2004).

SEITSONEN *et al.* (2005) sugerem que a combinação de informações de diferentes fontes pode ser necessária para o monitoramento da nocicepção durante a anestesia. Neste estudo, as informações sobre mudanças nas variáveis de entropia do EEG, ritmo cardíaco e pletismografia de pulso associadas à incisão de pele foram combinadas para classificar os pacientes anestesiados em imobilizados ou não; um bom desempenho foi obtido (96% de classificação correta), sendo que, quando analisados de forma isolada, estes parâmetros não foram muito úteis.

TAVARES (2003) adotou uma abordagem multiparamétrica no monitoramento da profundidade anestésica, empregando a variabilidade do ritmo cardíaco (VRC) e potenciais evocados auditivos de média latência (MLAEP). Os índices da VRC avaliados foram a média das diferenças absolutas da série RR (MDARR), o margem interquartil da série RR (MIRR) e o desvio padrão (DP). O melhor desempenho foi obtido com o MDARR que realiza melhor separação entre estado desperto e anestesiado. A análise dos sinais de sete cirurgias mostrou que alguns eventos operatórios são melhor observados pelo índice derivado do MLAEP, enquanto outros, pelos índices derivados da VRC. Evidencia, assim, que a abordagem multiparamétrica fornece uma maior gama de informações ao anestesiológico. O autor recomendou a realização de estudos adicionais para disponibilizar um índice global da VRC aplicado a monitoramento da profundidade anestésica.

Com o objetivo de contribuir com esses esforços, este trabalho investiga alterações fisiológicas produzidas por anestésico na VRC.

1.4 ESTRUTURA DO TRABALHO

Com a finalidade de atender aos objetivos, este trabalho está dividido nos seguintes capítulos:

1. Introdução: apresenta as justificativas, os objetivos gerais e específicos do trabalho.
2. A Variabilidade do Ritmo Cardíaco (VRC): fornece a fundamentação teórica sobre a VRC necessária à compreensão e ao estudo dos efeitos dos agentes anestésicos sobre o ritmo cardí-

aco (RC) e, de modo indireto e não-invasivo, sobre o sistema nervoso autônomo (SNA).

3. **Técnicas de Processamento e Análise da VRC:** descreve técnicas de processamento e análise da VRC no domínio do tempo e da frequência. São apresentadas algumas das características dos índices de VRC derivados destes métodos.
4. **Metodologia:** detalha a aquisição e o processamento de sinais amostrados de voluntários e pacientes, sendo estes: forma de onda do fluxo respiratório, sinal fotopleletismográfico e ECG.
5. **Resultados:** apresenta as medidas obtidas com os procedimentos adotados.
6. **Discussão:** realiza paralelo dos resultados obtidos com aqueles de outros trabalhos.
7. **Conclusão:** apresenta as conclusões realizadas.

2 A VARIABILIDADE DO RITMO CARDÍACO

A primeira observação documentada da variabilidade do ritmo cardíaco (VRC) é creditada a Hales (1733). O interesse na pesquisa clínica foi reacendido pelo trabalho de Hon (1958). Hon e Lee (1963) e Wolf (1967) enfatizaram o relacionamento entre a VRC e a atuação do sistema nervoso. Hon e Lee (1963) introduziram a VRC na prática clínica, como índice de sofrimento fetal e Wolf (1967) abordou a relação do sistema nervoso central (SNC) com morte cardíaca súbita (BERNTSON *et al.*, 1997).

A VRC constitui uma fonte de informação relevante, obtida por meio não invasivo, sobre o sistema nervoso autônomo (SNA) e seus componentes: sistema respiratório, sistema termoregulador, sistema vasomotor e sistema renal (GONZÁLEZ, 1998). A análise da VRC tem uma ampla gama de aplicações clínicas e diagnósticas, tal como a detecção adiantada de hipertensão, determinação do bem estar fetal, estimacão do desenvolvimento autônomo fetal, detecção de estágios de sono, diagnóstico de cefaléia histamínica e enxaqueca, além de outras (AKSELROD *et al.*, 2006). Uma das aplicações recentes da VRC consiste em monitorar alterações do SNA durante anestesia regional e, também, durante anestesia geral (BÄCKLUND *et al.*, 1999; TAVARES, 2003).

Portanto, a VRC é uma interessante variável fisiológica, que possibilita (AKSELROD *et al.*, 2006):

- o entendimento de muitas características relacionadas à atividade autonômica e ao controle cardiovascular, e
- o desenvolvimento de métodos novos e sofisticados para a análise de flutuações sob condições dinâmicas estáveis e instáveis.

Este capítulo tem por objetivo apresentar conceitos básicos sobre a VRC. Introduce-se o sistema de geração e condução elétrica do coração, define-se a VRC a partir do eletrocardiograma, discute-se o controle autônomo, os efeitos da respiração e do reflexo barorreceptor sobre o ritmo cardíaco a cada batimento. A compreensão destes fatores que modificam a VRC é necessária para a investigação e, eventualmente, quantificação dos efeitos dos agentes anestésicos sobre o ritmo cardíaco e, de modo indireto e não invasivo, sobre o SNA.

2.1 EXCITAÇÃO RÍTMICA DO CORAÇÃO

O coração é composto de tecido muscular que contrai (sístole) e relaxa (diástole) de maneira coordenada quando um estímulo elétrico o percorre. Constitui-se de quatro câmaras: dois átrios (esquerdo e direito), constituindo a parte superior do coração, e dois ventrículos (esquerdo e direito), constituindo sua parte inferior. O coração bombeia o sangue que realiza o transporte de substâncias pelo corpo, através da circulação pulmonar e sistêmica (GUYTON e HALL, 1997).

As fibras cardíacas possuem a capacidade de auto-excitação, isto é, geram potenciais de ação (APs) que desencadeiam contrações rítmicas do coração. O nodo sinoatrial (SA), situado no átrio direito do coração, logo abaixo da veia cava superior (Figura 2.1), possui células que geram APs com maior frequência (70 a 80 batimentos por minuto). É, assim, responsável por estabelecer o ritmo normal de batimentos cardíacos, sendo denominado de marcapasso cardíaco. Os APs gerados no SA propagam-se pelos tratos internodais para o nodo átrio-ventricular (AV), despolarizando a musculatura dos átrios. No nódulo AV, a velocidade de condução do AP é menor, permitindo que os átrios contraíam-se antes do início da contração ventricular. Após percorrer o AV, o AP atinge o feixe de His (que se divide nos ramos direito e esquerdo) e, posteriormente, as fibras de Purkinje, despolarizando os ventrículos. Após estes eventos, há um período refratário (aproximadamente 200 ms) no qual APs não são gerados. Após a repolarização do ventrículo, quando as fibras cardíacas retornam ao seu potencial de repouso, um novo batimento pode ser iniciado (GUYTON e HALL, 1997).

Como mencionado, os batimentos cardíacos são normalmente gerados pelo nodo SA. No entanto, danos a áreas do coração podem impedir a transmissão dos APs gerados pelo nodo SA para as outras regiões. Neste caso, o nodo AV (frequência de geração de APs de 40 a 60 bpm) ou o sistema de Purkinje (frequência de 15 a 40 bpm) podem vir a assumir a função de marcapasso cardíaco.

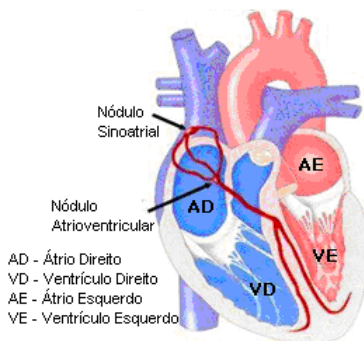


Figura 2.1 - Sistema de geração e condução elétrica do coração humano.

Na presença de isquemia, células do tecido cardíaco afetado podem gerar AP (denominado de foco ectópico) que percorre a musculatura cardíaca de forma diferente da descrita anteriormente, gerando batimento anormal que reduz a eficiência do bombeamento cardíaco (GUYTON e HALL, 1997).

2.2 ELETROCARDIOGRAMA

Eletrocardiograma (ECG) é o registro da atividade elétrica originada pelos eventos descritos na Seção 2.1, sendo geralmente obtido com eletrodos colocados sobre o corpo.

A morfologia do ECG depende da derivação, ou seja, de como os eletrodos são dispostos sobre o corpo. Na derivação I (Figura 2.2), a DDP é registrada com os eletrodos colocados nos braços esquerdo e direito ($V_{LA}-V_{RA}$); na derivação II, é a DDP medida entre eletrodos posicionados sobre a perna esquerda e o braço direito ($V_{LL}-V_{RA}$) e a derivação III registra a DDP entre eletrodos fixados sobre a perna esquerda e o braço esquerdo ($V_{LL}-V_{LA}$) (TAVARES, 2003; FOTIADIS *et al.*, 2006).

A primeira onda do ECG normal (Figura 2.3) é a onda P, gerada pela despolarização dos átrios. A seguir, tem-se o complexo QRS, gerado pela despolarização dos ventrículos. Após o complexo QRS, ocorre a onda T que corresponde a repolarização dos ventrículos. Em alguns casos, a onda T é acompanhada pela onda U, considerada como fração do potencial de repolarização (FOTIADIS *et al.*, 2006).

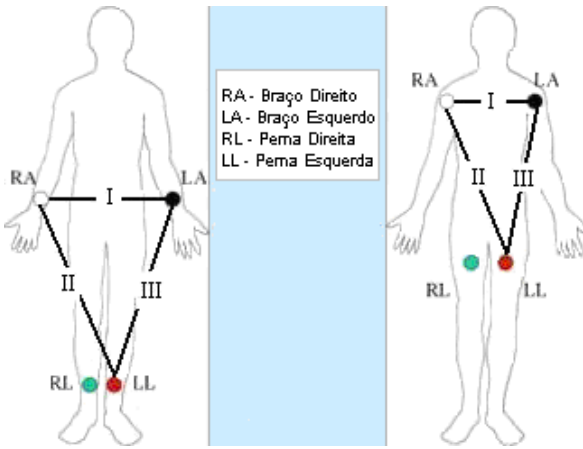


Figura 2.2: Derivações I, II e III de Einthoven.

Fonte: <http://en.wikipedia.org/wiki/Electrocardiogram> (acessado em 06/12/2007)

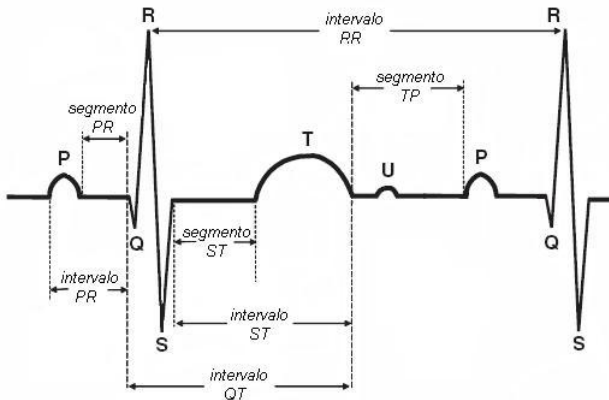


Figura 2.3: Representação de um eletrocardiograma normal.

Fonte: FOTIADIS *et al.*, 2006

As derivações I, II e III foram propostas por Einthoven em 1903. Wilson propôs, em 1934, que o potencial em cada um dos três membros fosse medido em relação a uma referência comum. Este ponto de referência, denominado de terminal central de Wilson, é obtido pela média dos potenciais captados nos três membros. As medidas de DDP dos membros em relação ao terminal central de Wilson estabelecem as derivações aumentadas: aVL (braço esquerdo), aVR (braço direito) e aVF (perna esquerda) (TAVARES, 2003).

Em 1932, Wolferth e Wood introduziram as derivações pré-cordiais que correspondem à medida de DDP entre as posições indicadas na Figura 2.4 e uma referência, sendo geralmente empregado como tal, o terminal central de Wilson. O registro padrão do ECG compreende as derivações de Einthoven, as três derivações aumentadas e as seis derivações pré-cordiais (FOTIADIS *et al.*, 2006).

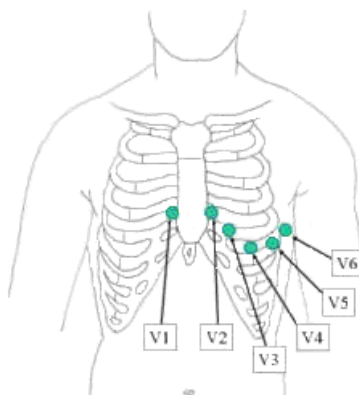


Figura 2.4: Derivações Pré-Cordiais.

Fonte: <http://en.wikipedia.org/wiki/Electrocardiogram> (acessado em 06/12/2007)

A disposição dos eletrodos para a aquisição do ECG intraoperatório pode variar com relação àquela utilizada para exame clínico, tendo em vista o posicionamento do paciente para cada tipo de cirurgia. Preferencialmente, utiliza-se a derivação II, pois a relação entre as amplitudes das ondas R e T é maximizada (TAVARES, 2003).

2.3 BATIMENTOS ECTÓPICOS

O batimento ectópico é uma contração cardíaca prematura. Tipicamente, o intervalo RR é reduzido de 20% em relação ao intervalo anterior (KALMATH e FALLEN, 1995; *apud* CLIFFORD, 2002). Essa contração prematura é acompanhada por um intervalo RR maior do que o normal, pois o SA é também despolarizado, devendo reassumir a geração de novo AP a partir deste instante (MATEO e LAGUNA, 2003). Os batimentos ectópicos são classificados, de acordo com a localização de

seu gerador, em atrial, do nodo ou do feixe AV e ventricular (GUYTON e HALL, 1997; CLIFFORD, 2002; MATEO e LAGUNA, 2003).

2.4 DEFINIÇÃO DE VARIABILIDADE DO RITMO CARDÍACO

Durante a análise do ECG (Figura 2.5a), observa-se a variação nos intervalos decorridos entre batimentos consecutivos, ou seja, a duração dos intervalos RR varia em torno de um valor médio. Alterações no ritmo cardíaco (RC) dependem de vários fatores como atividade física e mental, padrão respiratório, cardiopatias, sexo e idade, além de outros. Mesmo na ausência de perturbações, o RC não apresenta regularidade temporal (GONZALEZ, 1998). Segundo a TASK FORCE (1996), o termo variabilidade do ritmo cardíaco (VRC) é utilizado para descrever variações instantâneas do RC decorrentes das alterações dos intervalos RR.

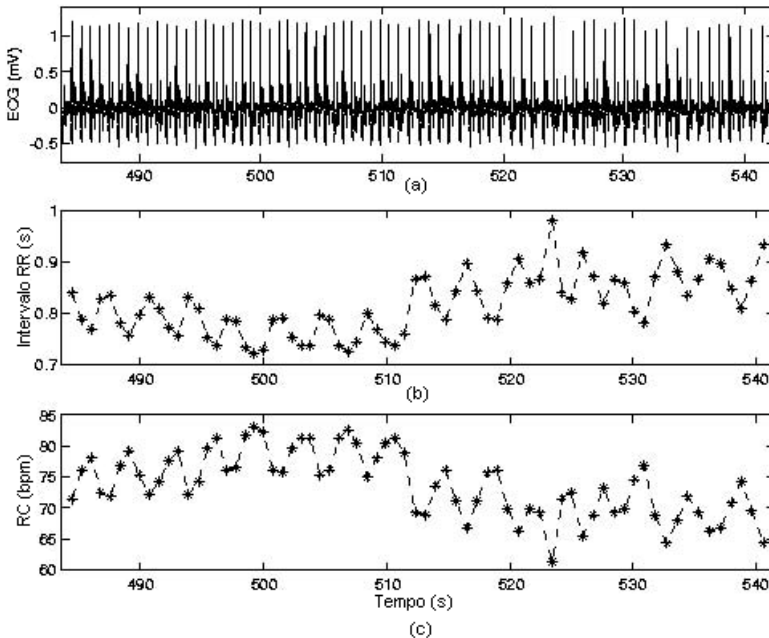


Figura 2.5 - (a) Segmento de 1 minuto de um ECG, (b) intervalos RR (tacograma) e (c) Ritmo Cardíaco instantâneos ou batimento a batimento.

Fonte: CLIFFORD, 2002.

2.5 OBTENÇÃO DOS INTERVALOS RR

A obtenção dos intervalos RR (Figura 2.5b), a partir do sinal de ECG (Figura 2.5-a), consiste basicamente em identificar cada onda R (detecção do complexo QRS) e medir o tempo entre duas ondas R consecutivas. A detecção do QRS pode ser feita por *hardware* ou por *software*, após a digitalização do ECG. Para tal, baseiam-se na observação de que o complexo QRS é uma onda de grande amplitude e de transição brusca (TAVARES, 2003). O RC instantâneo (Figura 2.5-c) é obtido através da expressão:

$$RC(t) = \frac{60}{RR(t)} \quad (2.1)$$

onde $RC(t)$ é o ritmo cardíaco instantâneo em batimentos por minuto (bpm) e $RR(t)$ é o intervalo RR instantâneo (CLIFFORD, 2002).

A maioria dos algoritmos realiza a detecção do QRS em duas etapas: pré-processamento e regras de decisão. Inicialmente, realiza-se o pré-processamento (filtragem linear, elevação ao quadrado, integração por janela móvel, entre outros) para ressaltar o QRS das demais ondas do ECG e dos artefatos. Posteriormente, regras de decisão (comparação contra limiar fixo, adaptativo ou de decaimento exponencial; filtros casados e outros) são empregadas com a finalidade de determinar se o evento detectado é ou não um QRS (TAVARES, 2003).

Se o complexo QRS não for detectado na sua posição real, diz-se que ocorreu um falso negativo. Ao contrário, se o detector indicar a presença de um QRS onde não esperado, tem-se um falso positivo. Estes artefatos podem ser decorrentes de batimentos ectópicos, interferências da rede, mau contato dos eletrodos, artefato de movimento, variações da linha de base, bisturis elétricos, entre outros (GONZALEZ, 1998).

A série temporal que fornece o intervalo entre ondas R sucessivas é denominada tacograma. Falhas na detecção do QRS geram artefatos no tacograma.

2.6 O SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO E O CONTROLE DO RITMO CARDÍACO

O sistema nervoso autônomo (SNA) ou visceral funciona ao nível subconsciente e reflexo para regular as funções viscerais do corpo frente às diversidades do ambiente, de modo a manter a homeostase. Centros localizados, principalmente, na medula espinhal, no tronco encefálico e no hipotálamo participam do controle autônomo. Estes centros podem ser influenciados por regiões do córtex cerebral, especialmente pelo córtex límbico. O SNA divide-se em sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP), que, geralmente, produzem efeitos antagônicos sobre os órgãos internos (Figura 2.6). O SNS, em geral, estimula ações que demandam energia, permitindo o organismo reagir a situações de estresse. O SNP atua quando há necessidade de poupar energia e manter as funções orgânicas a um nível mínimo (GUYTON e HALL, 1997).

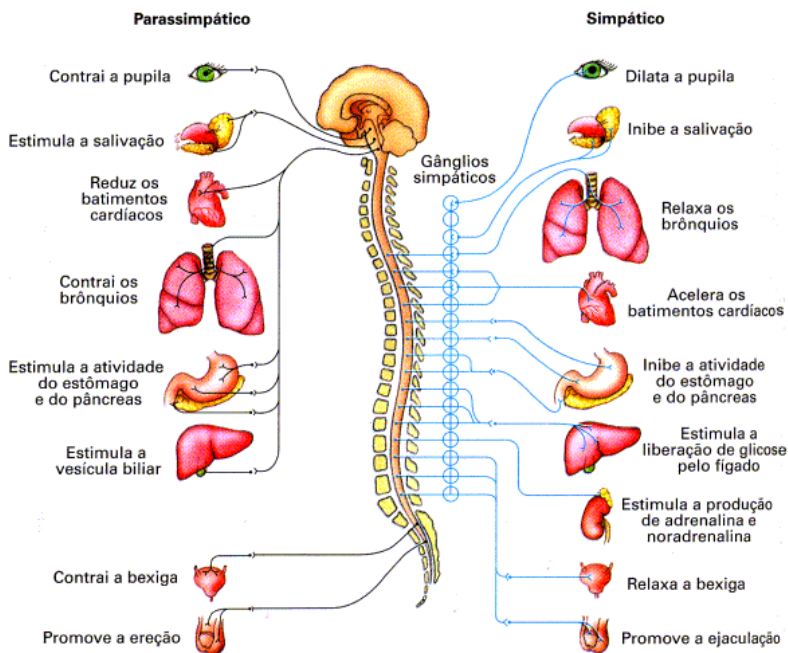


Figura 2.6 - Divisão parassimpática e simpática do SNA e seus efeitos sobre os órgãos internos.

Fonte: LOPES, 2002.

Os SNS e SNP estão permanentemente ativos. As taxas basais de ativação são conhecidas, respectivamente, como tônus simpático e tônus parassimpático. O sistema nervoso aumenta ou diminui a atividade de um órgão através do tônus. Por exemplo, o tônus simpático, normalmente, mantém quase todas as arteríolas em estado de constrição, ou seja, cerca da metade de seu diâmetro máximo. Aumentando o grau de estimulação simpática (tônus simpático), estes vasos podem contrair ainda mais; por outro lado, inibindo o tônus normal, estes podem ser dilatados. Caso inexistisse o tônus basal, o sistema simpático poderia causar apenas vasoconstrição, nunca vasodilatação (GUYTON e HALL, 1997).

O SNA une o sistema nervoso central (SNC) a órgão atuador através de dois neurônios, sendo que um deles tem o corpo dentro do SNC (neurônio pré-ganglionar), e o outro, tem seu corpo em gânglios (neurônio pós-ganglionar). No SNS, os neurônios pré-ganglionares localizam-se na medula torácica e lombar; os pós-ganglionares, próximos à coluna vertebral. No SNP, os neurônios pré-ganglionares localizam-se no tronco encefálico e na medula sacral; os pós-ganglionares dentro ou próximo às vísceras. A maioria dos neurônios pós-ganglionares simpáticos secreta o hormônio noradrenalina (adrenérgicos), enquanto que os neurônios pós-ganglionares parassimpáticos secretam a acetilcolina (colinérgicos) (DANGELO *et al.*, 1998).

Embora o coração possua seus próprios mecanismos de geração de APs, o SNA, através da inervação simpática e parassimpática (vagal) do coração (Figura 2.7), modula a frequência do batimento e a força contrátil do músculo cardíaco. A estimulação vagal reduz o ritmo cardíaco, através da liberação do hormônio acetilcolina. A acetilcolina reduz a frequência de geração de APs do nodo SA e diminui a excitabilidade das fibras do nodo AV, reduzindo a velocidade de condução dos APs para os ventrículos. A estimulação simpática, por sua vez, acelera o ritmo cardíaco através da liberação do hormônio noradrenalina. A noradrenalina aumenta a frequência de geração de APs pelo nodo SA, aumenta a velocidade de condução, aumenta o nível de excitabilidade de todas as regiões do coração e aumenta a força de contração da musculatura cardíaca. Portanto, a frequência cardíaca é o resultado do balanço autônomo sobre o ritmo de disparo do nodo SA (GUYTON e HALL, 1997).

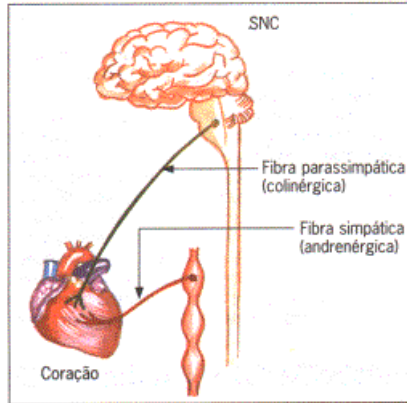


Figura 2.7 - Inervação simpática e vagal do coração.

Fonte: LOPES, 2002.

2.7 EFEITOS DA RESPIRAÇÃO SOBRE A VRC (ARRITMIA SINUSAL RESPIRATÓRIA)

Em um indivíduo saudável, a arritmia sinusal respiratória (RSA) (Figura 2.8) corresponde à redução do RC (aumento do intervalo RR) durante a expiração e à sua aceleração (redução do intervalo RR) durante a inspiração (HIRSCH e BISHOP, 1981; BERNTSON *et al.*, 1993; CLIFFORD, 2002; PATWARDHAN, 2006). A RSA é, portanto, a modulação no ritmo cardíaco pela frequência respiratória (YILDIZ e IDER, 2006).

A RSA pode ser observada mesmo durante a contenção voluntária da respiração ou pela interrupção dos reflexos pulmonares. Portanto, seu mecanismo envolve a ação do SNC (BERNTSON *et al.*, 1993; CLIFFORD, 2002). O RC é controlado por centros do bulbo. Um destes centros, o núcleo ambíguo, controla a estimulação parassimpática do coração através do nervo vago. Na expiração, as células do núcleo ambíguo são ativadas e o RC é desacelerado. Por sua vez, a inspiração inibe o núcleo ambíguo (KOTANI *et al.*, 2008).

Em qualquer taxa respiratória, o RC é reduzido após a transição da fase inspiratória para a expiratória (Figura 2.9); ou seja, a redução no RC está em fase com o início da expiração. Porém, para respirações mais prolongadas, o aumento do RC ocorre antes do início da inspiração (Figura 2.9). Este fato suporta a hipótese de que os controles do ritmo

cardíaco e respiratório estão neuralmente acoplados através do SNC, fazendo com que mudanças no RC precedam as fases da respiração (PATWARDHAN, 2006; CHON *et al.*, 1997).

O método mais direto para quantificar a RSA é através da medida da diferença entre os valores máximo e mínimo da série RR (Figura 2.8b) durante o ciclo respiratório (intervalo entre o início de uma inspiração e o final da próxima expiração). Esta medida, denominada amplitude da RSA, é utilizada como índice da modulação vagal do nodo SA.

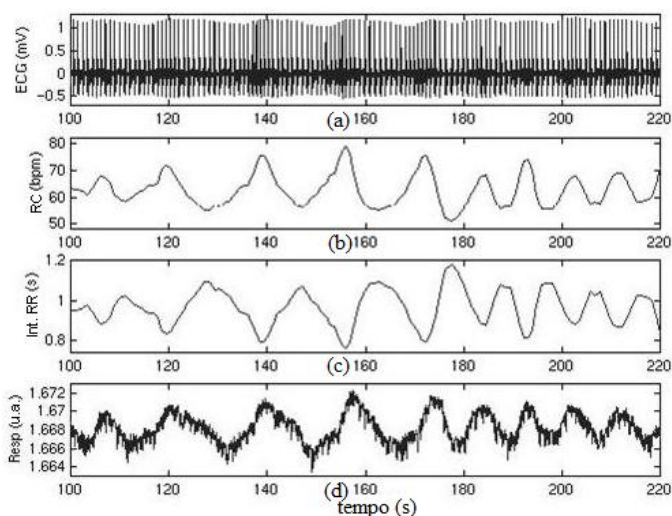


Figura 2.8 - Exemplo de RSA em um indivíduo saudável. (a) ECG, (b) Ritmo Cardíaco (RC), (c) intervalos (ou série) RR e (d) aumento no volume torácico devido à respiração. Durante a fase inspiratória (aumento da amplitude em d), o ritmo cardíaco aumenta e os intervalos RR diminuem; o oposto ocorre durante a fase expiratória.

Fonte: CLIFFORD, 2002.

Em um mesmo indivíduo, a RSA modifica-se com a variação da frequência respiratória, sendo máxima em torno de 6 resp/min; este comportamento é atribuído à taxa de resposta do nodo SA às flutuações de concentração de acetilcolina (ECKBERG, 2003).

A RSA é também afetada pelo volume de ar inspirado em qualquer frequência respiratória; assim, aumento de volume ocasiona aumento da amplitude da RSA (HIRST e BISHOP, 1981). Contudo, efetivamente, é a taxa de aumento do volume pulmonar (fluxo inspiratório) que modifica a amplitude da RSA; se o volume e a frequência respirató-

ria são mantidos constantes, mas a fase inspiratória reduzida, a amplitude da RSA aumenta (ECKBERG, 1983; *apud* PATWARDHAN, 2006).

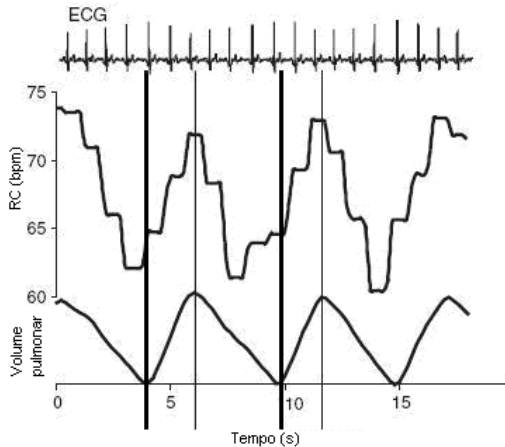


Figura 2.9 - As linhas verticais mais espessas indicam início da inspiração e as menos espessas, o início da expiração. Observa-se a ocorrência da aceleração do RC antes da inspiração se iniciar.

Fonte: PATWARDHAN, 2006.

Durante a inspiração, a pressão intratorácica diminui, proporcionando maior enchimento do átrio direito através das veias cavas. Consequentemente, o volume sistólico ventricular direito também aumenta, elevando-se a pressão efetiva da pequena circulação. O aumento na pressão das veias pulmonares acarreta um aumento de enchimento do lado esquerdo do coração e, deste modo, um aumento no volume sistólico ventricular esquerdo. Contudo, a resistência e capacitância da pequena circulação geram atraso entre a elevação da pressão nas veias pulmonares e o maior volume de preenchimento do ventrículo esquerdo. Em decorrência deste atraso, a queda de pressão sanguínea durante a inspiração deve-se a expiração que a precedeu. A queda da pressão sanguínea ativa os barorreceptores arteriais que, por sua vez, inibem a atividade vagal, levando a um aumento do RC (DE BOER *et al.*, 1985). Durante a expiração, a pressão sanguínea aumenta, levando a uma estimulação vagal com redução do RC.

Portanto, a RSA é parcialmente influenciada pela ação física dos pulmões e pelo volume de enchimento cardíaco resultante das variações na pressão intratorácica. Mudanças no RC, similares às aquelas causadas

pela RSA, têm também sido observadas em corações desnervados, podendo estar relacionado ao estiramento aumentado do nodo SA devido ao aumento no retorno venoso durante a inspiração (CLIFFORD, 2002).

2.8 O REFLEXO BARORRECEPTOR E SEUS EFEITOS SOBRE A VRC

Para manter a pressão arterial (PA) estável, o SNA atua sobre o nodo SA (via fibras nervosas parassimpáticas e β -simpáticas eferentes) para ajustar o RC, sobre os ventrículos (via fibras nervosas β -simpáticas eferentes) para ajustar a contratilidade ventricular, sobre as arteríolas (via fibras nervosas α -simpáticas eferentes) para ajustar a resistência periférica total e sobre as veias (via fibras nervosas α -simpáticas eferentes) para regular o volume venoso sistêmico (XIAO *et al.*, 2005).

Os barorreceptores são detectores de distensão, localizados principalmente nas paredes das artérias, que respondem rapidamente a alterações na pressão, aumentando a taxa de estímulos (APs) em motoneurônios eferentes. Eles são mais sensíveis à brusca alteração de pressão do que à pressão estacionária.

O reflexo barorreceptor é o mecanismo nervoso de controle da pressão sanguínea arterial. Este mecanismo consiste de uma malha de realimentação negativa através da qual informações sobre alterações da PA detectadas pelos barorreceptores são transmitidas ao tronco encefálico.

O mecanismo mais compreendido é o reflexo barorreceptor arterial. Quando a PA aumenta, os barorreceptores (em especial nos seio carotídeo e arco aórtico) são distendidos e aumentam a taxa de geração de APs que são transmitidos ao núcleo do trato solitário (NTS) do tronco encefálico; quanto maior a pressão arterial, maior a frequência de geração de APs. A maior ativação do NTS inibe o centro vasomotor e excita o centro vagal. Portanto, a ativação dos barorreceptores inibe o SNS e estimula o SNP para que a PA diminua, retornando aos níveis normais. Tais ações ocasionam a vasodilatação das veias e arteríolas, a redução do RC e a redução da contratilidade ventricular. A redução da pressão sanguínea arterial produz efeitos opostos aos descritos anteriormente, resultando em um aumento reflexo da pressão arterial para os níveis normais (GUYTON e HALL, 1997).

O reflexo barorreceptor cardiopulmonar funciona de modo semelhante ao arterial. Porém, seus receptores, situados nas paredes dos átrios e das artérias pulmonares, são mais sensíveis à variação da pressão no átrio direito. A resposta do organismo à redução na pressão atrial direita pode envolver o aumento da resistência periférica total e do RC (XIAO *et al.*, 2005).

Como mencionado na seção anterior, a respiração gera flutuações na pressão intratorácica e do retorno venoso, ocasionando alterações na pressão sanguínea. Estas alterações ocasionam a atuação do reflexo barorreceptor arterial (mediado pelo vago) e do reflexo barorreceptor cardiopulmonar. Além disso, a estimulação direta do nervo vago pelo centro respiratório contribui para a modulação da VRC, independentemente da movimentação do tórax.

2.9 COMPONENTES ESPECTRAIS DA VRC

A avaliação básica das condições clínicas de um paciente compreende a análise do ritmo cardíaco (RC), da PA e da respiração.

Conforme já descrito, mecanismos neurais, hormonais, mecânicos e elétricos atuam de forma simultânea para manter a homeostase, produzindo interações entre o RC, a PA e a respiração.

Portanto, através da análise da alteração destes parâmetros, informações importantes podem ser obtidas a respeito do mecanismo de controle envolvido (AKSELROD *et al.*, 2006).

A análise espectral da VRC evidencia ritmos que possuem origem no SNA e em outros mecanismos fisiológicos. Geralmente, são adotados limites fixos para as bandas de frequência de relevância para a análise.

Para registros de curto-termo (2 a 5 min), a *Task Force of the European Society of Cardiology e The North American Society of Pacing and Electrophysiology* distingue três faixas espectrais na VRC: frequências muito baixas (VLF: $\leq 0,04$ Hz), frequências baixas (LF: 0,04 a 0,15 Hz) e frequências altas (HF: 0,15 a 0,4 Hz). A denominação LF é a mais usada, mas alguns autores (por exemplo, HUANG *et al.*, 1997) designam esta banda como média frequência (MF).

Para registros de longo termo, observa-se também, componentes em frequências ultra-baixas (ULF: $\leq 0,003$ Hz) (TASK FORCE, 1996).

A banda ULF corresponde ao ritmo circadiano, podendo, algumas vezes, abranger uma alta percentagem da potência total. A VRC circadiana reflete mudanças de atividade, postura, respiração, equilíbrio autônomo, fase do sono (despertar) e variáveis comportamentais, entre outras.

A banda VLF está associada à termorregulação (SAYERS, 1973; *apud* DEBOER *et al.*, 1985) e ao sistema renina-angiotensina, relacionado ao controle humoral e termal ou vasomoção (BERNTSON *et al.*, 1997; YILDIZ e IDER, 2006).

Embora os ritmos mais lentos (VLF e ULF) da VRC possam ser úteis em aplicações clínicas e correlações psicofisiológicas, suas origens e mecanismos não são claros (BERNTSON *et al.*, 1997).

A banda LF está associada à flutuação da pressão sanguínea modulada pela atividade simpática (componentes em torno de 0,1 Hz, denominada de ondas de Mayer) que produz alterações no RC por meio do reflexo barorreceptor arterial parassimpático (DEBOER *et al.*, 1985; GONZALEZ, 1998). A potência da banda LF é influenciada tanto pela atividade simpática quanto pela parassimpática.

A banda HF está relacionada à modulação da VRC pelo SNC e pela respiração através do reflexo barorreceptor (DEBOER *et al.*, 1985), sendo utilizada como indicador do controle vagal do coração (AKSELROD *et al.*, 1981; TASK FORCE, 1996; BERNTSON *et al.*, 1997). Como comentado na Seção 2.7, a amplitude da RSA e, portanto, a potência espectral HF, é dependente da frequência respiratória e do volume inspirado. Na Figura 2.10a, mostra-se os espectros dos sinais de volume pulmonar e série RR de um indivíduo que respira espontaneamente e regularmente dentro da banda HF (centrada em aproximadamente 0,18Hz). O gráfico de coerência mostra que a potência espectral na banda HF está relacionada à respiração.

Assim, as potências de bandas espectrais da VRC, expressos em valor absoluto e em valores normalizados (calculado como o valor percentual sobre a potência espectral total sem o componente DC), são apontadas como índices da ativação do SNS e do SNP. A razão entre as potências das bandas LF e HF é frequentemente utilizada para mensurar o balanço entre ativação simpática e vagal, sendo assim, denominada de balanço simpatovagal (BIANCHI *et al.*, 1991).

Os limites destas bandas espectrais da VRC variam de indivíduo a indivíduo e são afetados por alterações das condições fisiológicas (mudança do padrão respiratório, exercício, mudança postural). Assim, autores sugerem que estes limites deveriam ser selecionados de forma

individual para que uma estimativa mais adequada da atividade do SNA fosse obtida (GOREN *et al.*, 2006). Para melhor entender esta afirmação, apresenta-se a seguir, mais informações sobre a influência do padrão respiratório no espectro de potência da VRC.

Para um grupo de indivíduos com respiração espontânea regular na banda HF (frequência respiratória mediana de 0,25 Hz; faixa de 0,18 a 0,36 Hz - Figura 2.10a), a fuga espectral dos componentes respiratórios para a banda LF foi uma mediana de 3,5% (quartil inferior de 2%, quartil superior de 6%). Neste caso, é aceitável o uso da amplitude do pico do espectro em frequência coincidente com a respiração para estimar o controle vagal do coração (PINNA *et al.*, 2006).

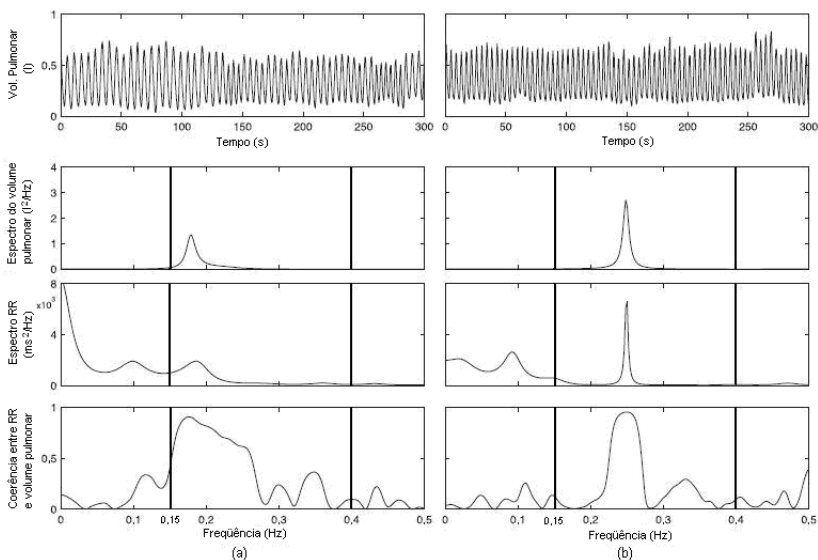


Figura 2.10 - (a) Respiração espontânea de um indivíduo que respira regularmente dentro da banda HF e (b) rítmica. Durante a respiração espontânea, toda a potência do sinal do volume pulmonar está dentro da banda HF e não há, praticamente, coerência entre volume pulmonar e intervalos RR na banda LF, Fonte: PINNA *et al.*, 2006.

Para outro grupo com respiração espontânea irregular ou lenta (frequência respiratória mediana de 0,16 Hz; faixa de 0,08 a 0,24 Hz), a fuga espectral para a banda LF foi maior que 15% (entre 42% e 92%). Na Figura 2.11(a), tem-se um exemplo de indivíduo com respiração espontânea irregular; três picos no espectro do volume pulmonar são observados em, aproximadamente: 0,04, 0,1 e 0,14 Hz. Há, portanto, o

espalhamento dos componentes da RSA sobre a banda LF (0,04 a 0,15 Hz). É possível observar que valores mais significativos de coerência ($> 0,5$) entre os espectros do volume pulmonar e da série RR ocorrem na banda LF (PINNA *et al.*; 2006). Nestas situações, a análise da VRC em bandas fixas produz estimativas inadequadas da atividade do SNA (PENTTILÄ *et al.*, 2001; PINNA *et al.*, 2005; BAILÓN *et al.*; 2007).

A respiração pode ser modificada de forma voluntária, com indivíduos alterando a frequência e volume inspirado. Assim, a respiração é muito utilizada para gerar padrões que possibilitem o estudo dos mecanismos autônomos humanos (BADRA, 2001; ECKBERG, 2003).

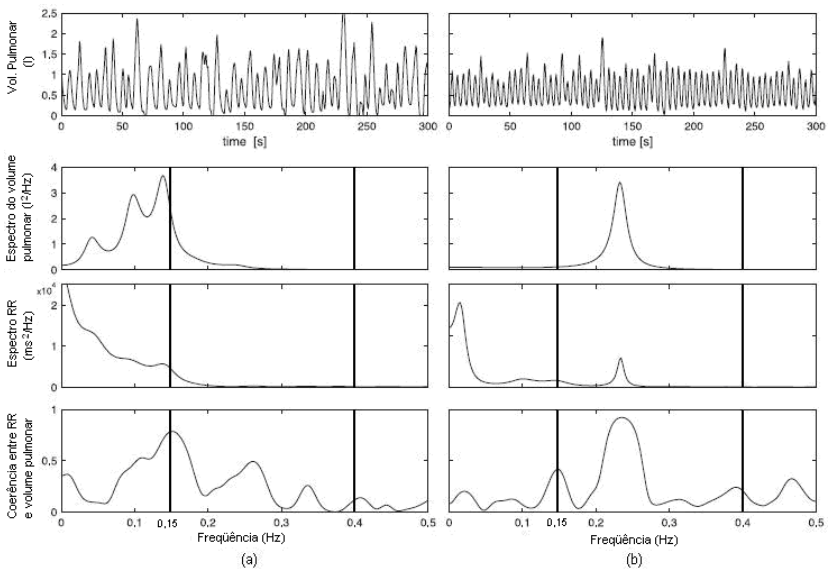


Figura 2.11 - (a) Respiração irregular e (b) rítmica. Durante a respiração irregular, a potência devido a RSA adentra da banda LF. Durante a respiração rítmica, a potência do sinal do volume pulmonar está concentrada em aproximadamente 0,23 Hz, sem componente espectral na banda LF; assim, há redução da potência LF e da coerência na banda HF.

Fonte: PINNA *et al.*, 2006.

PATWARDHAN *et al.* (1995) investigaram se a respiração rítmica afeta a atividade parassimpática. Neste estudo, a série RR e curva de volume pulmonar foram amostradas quando os indivíduos respiraram: a) espontaneamente (média de 14,4 resp/min – 0,24 Hz); b) ritmicamente em três frequências respiratórias diferentes (durante dois minutos nas frequências de 15 resp/min (0,25 Hz) e de 21 resp/min (0,35 Hz)

e, por seis minutos, na frequência de 18 resp/min (0,3 Hz) e (c) ritmicamente na frequência de 18 resp/min (0,3 Hz). A Figura 2.12 mostra que a potência espectral da série RR ficou distribuída sobre a banda de frequência respiratória. A comparação dos espectros do volume pulmonar e da série RR (respiração espontânea, frequência respiratória única e 3 frequências diferentes) mostra um aumento acentuado na amplitude do pico do espectro centrado na frequência respiratória única. A inspeção das amplitudes poderia sugerir um aumento na RSA (e assim, na atividade parassimpática) durante a respiração em frequência fixa quando comparada à respiração em três frequências, bem como, durante respiração em três frequências quando comparada à respiração espontânea. Contudo, quando a potência espectral é obtida para as faixas de frequência abrangidas pela respiração, observou-se que a potência da RSA é similar nos três protocolos. Portanto, concluíram que a modulação vagal do ritmo cardíaco e o tônus vagal não são alterados durante a respiração rítmica.

Investigação de PINNA *et al.* (2006) também aponta que a respiração rítmica não causa qualquer mudança significativa nas modulações simpática e vagal ou na sensibilidade barorreflexa.

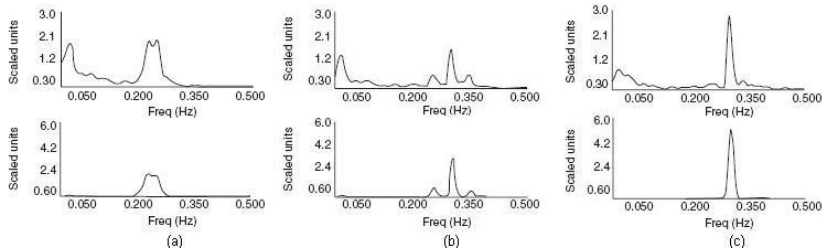


Figura 2.12 - Espectros das séries RR (acima) e dos volumes pulmonares (abaixo) de indivíduo que respira (a) espontaneamente (b) ritmicamente nas frequências de 0,25, 0,3 e 0,35 Hz e (c) ritmicamente na frequência de 0,3 Hz.

Fonte: modificado de PATWARDHAN, 2006.

Apesar dos muitos estudos, os mecanismos fisiológicos dos componentes LF e HF da VRC e suas relações com a respiração continuam sendo debatidos (BERNARDI *et al.*, 2001; TRIPATHI, 2004; YILDIZ e IDER, 2006).

2.10 EFEITOS DOS AGENTES ANESTÉSICOS SOBRE A VRC

Existem agentes anestésicos inalatórios e intravenosos. Entre os anestésicos inalatórios mais empregados encontram-se o óxido nítrico e o sevoflurano, geralmente administrados em conjunto com oxigênio. O sevoflurano é usado para a indução e manutenção de anestesia geral. Os anesthesiologistas empregam o índice CAM, medida da concentração alveolar mínima a uma atmosfera de pressão, que evita movimento em 50% dos pacientes submetidos a estímulo nociceptivo. Um CAM igual a 1,3 evita o movimento em 99% dos pacientes.

Anestésicos intravenosos são utilizados para assegurar a correta hipnose, analgesia, relaxamento e controle das respostas dos reflexos viscerais. Entre os mais utilizados atualmente, encontram-se o propofol e o tiopental.

KANAYA *et al.* (2003), durante a indução de anestesia com sevoflurano, não encontraram nenhum efeito significativo sobre a potência HF da VRC. Porém, NAKATSUKA *et al.* (2002) e MÄENPÄÄ *et al.* (2007) observaram uma redução acentuada na atividade vagal. A anestesia com sevoflurano reduziu, acentuadamente, a potência LF (MÄENPÄÄ *et al.*, 2007; NAKATSUKA *et al.*, 2002) de maneira independente do BIS (KANAYA *et al.*, 2003). A anestesia com sevoflurano teve pouco efeito sobre a relação LF/HF, exceto para BIS 40 quando esta relação diminuiu significativamente (KANAYA *et al.*, 2003). O sevoflurano não produziu efeito significativo sobre o RC e reduziu significativamente a pressão sanguínea (NAKATSUKA *et al.*, 2002) de maneira independente do BIS (KANAYA *et al.*, 2003). O sevoflurano causa redução significativa da entropia apenas para BIS 80 (KANAYA *et al.*, 2003). MÄENPÄÄ *et al.* (2007) observaram redução significativa na entropia aproximada (ApEn) somente durante o mais profundo nível anestésico (2 CAM).

O propofol deprime acentuadamente a atividade parassimpática cardíaca (KEYL *et al.*, 2000; RIZNYK *et al.*, 2005) de modo correlacionado à profundidade anestésica (KANAYA *et al.*, 2003; MÄENPÄÄ *et al.*, 2007). Nos estudos de KEYL *et al.* (2000), KANAYA *et al.* (2003) e RIZNYK *et al.* (2005), a anestesia com propofol, praticamente, não exerceu efeito sobre potência LF da VRC. Em contrapartida, MÄENPÄÄ *et al.* (2007) encontraram uma redução significativa deste parâmetro. O propofol aumentou significativamente a razão LF/HF (RIZNYK *et al.*, 2005) e, de forma mais acentuada, durante anestesia

leve (MÄENPÄÄ *et al.*, 2007). Para KANAYA *et al.* (2003) este aumento não foi estatisticamente significativo, exceto para BIS igual a 30. Mantendo o valor BIS em torno de 40 (anestesia profunda), MÄENPÄÄ *et al.* (2007) verificaram que o propofol isoladamente aplicado produz aumento mais acentuado na relação LF/HF do que quando misturado ao óxido nitroso (N₂O). O propofol não produziu efeito significativo sobre o ritmo cardíaco e reduziu significativamente a pressão sanguínea (KANAYA *et al.*, 2003; RIZNYK *et al.*, 2005) quando em níveis adequados de profundidade anestésica definidos pelo BIS (KANAYA *et al.*, 2003). A entropia diminui (MÄENPÄÄ *et al.*, 2007) em uma maneira dependente do BIS (KANAYA *et al.*, 2003).

O tiopental reduz significativamente as potências HF e LF (HUANG *et al.*, 1999; RIZNYK *et al.*, 2005) como também, a entropia nos níveis adequados de profundidade anestésica definidos pelo BIS (TSUCHIYA *et al.*, 2006). O RC aumentou de maneira dependente do BIS (TSUCHIYA *et al.*, 2006). A pressão sanguínea e a razão LF/HF não apresentaram mudanças significativas no estudo de TSUCHIYA *et al.* (2006). No entanto, RIZNYK *et al.* (2005) obtiveram redução na pressão sanguínea, enquanto a razão LF/HF aumentou de modo significativo. O tiopental reduz o tônus cardíaco parassimpático (HUANG *et al.*, 1999; RIZNYK *et al.*, 2005) dependendo da profundidade da hipnose (TSUCHIYA *et al.*, 2006).

Este levantamento mostra a discrepância entre os resultados obtidos por diferentes grupos de pesquisa. Estas podem se dever aos diferentes regimes ventilatórios adotados (frequência, volume e PEEP - *Positive End Expiratory Pressure* - VAN DE LOUW *et al.*, 2010b), diferentes níveis de pressão arterial (ECKBERG, 2003), bem como às técnicas de análise adotadas. Taxas respiratórias que adentrem a banda LF, presença de apnéia ou a ocorrência de extra-sístoles podem afetar as estimativas das potências nas bandas LF e HF.

Os resultados dos trabalhos que adotaram ventilação mecânica em 0,25 Hz sugerem que os agentes anestésicos exercem um efeito profundamente depressor da atividade parassimpática em uma maneira BIS-dependente. Convém salientar, contudo, que o próprio índice BIS é objeto de controvérsia.

2.11 A VRC DURANTE A VENTILAÇÃO MECÂNICA

Durante a respiração espontânea, a pressão das vias aéreas é negativa durante a inspiração e positiva durante a expiração. Este padrão de variação da pressão respiratória estabelece o padrão normal da RSA e da pressão sanguínea.

KOTANI *et al.* (2008) avaliaram a fase entre a forma de onda do volume respiratório e série RR em 18 indivíduos saudáveis respirando espontaneamente, tendo observado valores na faixa de 120° e 200°. Portanto, adotando-se a série RR como referência (fase RSA) e expressando as diferenças de fase entre $\pm 180^{\circ}$, o VP pode estar adiantado de até 120° (-120°) e atrasado de até 160° em relação à série RR.

Quando da ventilação mecânica (VM) de pacientes, a pressão das vias aéreas é positiva durante a inspiração, alterando o padrão da RSA.

Os efeitos da VM sobre a RSA e sobre a pressão sanguínea vêm sendo investigados (VAN DE LOUW *et al.*, 2008; SANTOS, 2010; VAN DE LOUW *et al.*, 2010a; VAN DE LOUW *et al.*, 2010b).

Sob VM, ao contrário do padrão associado à respiração espontânea, observa-se que a pressão arterial aumenta durante a inspiração e diminui durante a expiração. O efeito mecânico direto da respiração é o principal determinante da variabilidade da pressão arterial (VAN DE LOUW *et al.*, 2008).

Com o reflexo barorreceptor preservado e predominando sobre mecanismos centrais da VRC, seria esperado que pacientes sob VM apresentassem redução do RC durante a inspiração e sua aceleração durante a expiração. TZENG *et al.* (2005) observaram a reversão do padrão normal da RSA em estudo com ratos anestesiados sob VM.

No entanto, sob VM, grandes variações da fase RSA inter e intra-indivíduos humanos vêm sendo reportadas, sugerindo influência neural sobre a mesma (VAN DE LOUW *et al.*, 2008; VAN DE LOUW *et al.*, 2010a).

Para determinar se essas variações são neuralmente mediadas, VAN DE LOUW *et al.* (2010a) avaliou a fase RSA à taxa de 20 resp/min de: 12 indivíduos saudáveis para controle (respiração espontânea rítmica), 23 pacientes sem lesão cerebral sob VM e 12 pacientes com morte cerebral (sem atuação do SNC) sob VM. O grupo de controle apresentou fases entre 180° e 250°; o grupo com morte cerebral apresentou fases entre 0° e 90°. Nestes dois grupos, a fase era estável ao longo do tempo. No grupo sem lesão cerebral, as fases

variaram entre 0° e 260° com uma maior variabilidade ao longo do tempo do que a observada nos outros grupos. Os autores concluíram que, para o grupo sem lesão cerebral, o SNC pode ter contribuído para a maior dispersão das fases de RSA. No entanto, apontam que a heterogeneidade dos pacientes no grupo sem lesão cerebral sob VM (tais como, dosagem de drogas vasoativas ou co-morbidade) pode ter influenciado a dispersão da fase RSA. Neste estudo, procurou-se manter a mesma dosagem de sedativos para todos os pacientes. Deve-se salientar, contudo, que há grande variabilidade inter-individual na resposta a dada dosagem de anestésico.

NAKATSUKA *et al.* (2002) estudaram os efeitos da VM sobre a VRC durante anestesia com sevoflurano. Durante a VM, estes pesquisadores observaram que, para sevoflurano a 2%, a potência HF da VRC foi pouco superior à obtida durante apnéia. No entanto, durante anestesia profunda (EEG isoeletrico), esta diferença não foi significativa. Portanto, a anestesia parece reduzir a potência HF da VRC (MÄENPÄÄ *et al.*, 2007).

PÖYHÖNEN *et al.* (2004) avaliaram os efeitos do dióxido de carbono (CO₂), frequência respiratória e volume respiratório sobre a VRC em voluntários saudáveis acordados (respiração espontânea) e em pacientes anestesiados (VM). A adição de CO₂ ao gás inspirado pelos voluntários aumentou as potências HF e LF da VRC durante ventilação espontânea. Nos pacientes anestesiados, não houve efeito do CO₂. Este fato leva à suposição de que a influência dos mecanismos de controle respiratório sobre a VRC durante a anestesia é muito limitada (MÄENPÄÄ *et al.*, 2007). O aumento do volume respiratório aumentou o componente HF somente durante a respiração espontânea. Alterações da frequência respiratória modificaram a VRC independentemente da PaCO₂ (pressão parcial de CO₂ no sangue arterial), volume e nível de consciência. Assim, o efeito da PaCO₂ parece estar relacionado ao nível de consciência normal, sugerindo que uma modulação cortical da atividade do SNA contribui para o efeito do PaCO₂ sobre a VRC. Os autores concluíram que a PaCO₂, o volume respiratório e a frequência respiratória devem ser controlados quando a potência espectral da VRC é medida em indivíduos conscientes. Em pacientes anestesiados, pequenas mudanças no volume tidal final de CO₂ ou no volume tidal não modulam a VRC, se a frequência respiratória é inalterada (PÖYHÖNEN *et al.*; 2004).

Existem ainda outros fatores apontados na literatura que podem afetar a fase RSA, tais como a pressão sanguínea (ECKBERG, 2003) e

ajustes da VM (volume tidal (PÖYHÖNEN *et al.*, 2004) e PEEP - *Positive End Expiratory Pressure* (VAN DE LOUW *et al.*, 2010b)).

Salienta-se ainda que CARVALHO *et al.* (2009) reportaram que diferentes técnicas para medição de fase RSA propostas na literatura apresentaram diferentes medidas para os mesmos dados.

Observa-se, portanto, que mais investigações são necessárias para a obtenção de conclusões sobre o efeito da VM na fase RSA.

2.12 CONCLUSÃO

Neste capítulo, foram apresentados os mecanismos fisiológicos utilizados pelo SNA para controlar o RC para manter a homeostase. Mostra ainda, aspectos que subsidiam a metodologia a ser adotada na investigação dos efeitos dos agentes anestésicos sobre a VRC e, portanto, sobre o SNA. Da mesma forma, ilustra a necessidade de investigações adicionais, tendo em vista a inconsistência de resultados obtidos por diferentes pesquisadores.

Até o presente momento, não há proposição de índice não invasivo da atividade simpática que não seja afetado pelo padrão respiratório. Dada a grande variabilidade da frequência respiratória durante a respiração espontânea (mesmo em indivíduos com respiração regular na banda HF) e a consequente fuga espectral para a banda LF, é difícil estimar se alteração da RSA deve-se a atividade vagal ou alterações do padrão respiratório. Portanto, a aquisição dos valores de referência da VRC realizada antes da indução de anestesia deve contar com o controle voluntário da respiração em taxa pertencente à banda HF.

3 TÉCNICAS DE PROCESSAMENTO E ANÁLISE DE SINAIS APLICADOS A VRC

Um grande número de técnicas de processamento de sinais vem sendo aplicado a sinais fisiológicos com o objetivo de pesquisar parâmetros relacionados à atuação do sistema autônomo sobre o sistema cardiovascular.

Os sinais mais comumente investigados são a série RR, a forma de onda do volume pulmonar e a pressão sanguínea arterial (AKSEL-ROD *et al.*, 2006). Variações destes parâmetros em curto e longo termo ocorrem devido a diferentes mecanismos fisiológicos, constituindo-se em indicativo da atuação do sistema autônomo do paciente, como tem sido apontado por diversos estudos (CLIFFORD, 2002).

Os métodos de análise da VRC podem ser classificados em: Métodos no Domínio do Tempo, Métodos no Domínio da Frequência, Métodos no Domínio do Tempo-Frequência e Métodos Não-Lineares (NISKANEN *et al.*, 2004).

Este capítulo tem por objetivo apresentar métodos de processamento de VRC, enfatizando aqueles que são utilizados neste trabalho.

3.1 MÉTODOS NO DOMÍNIO DO TEMPO

As primeiras ferramentas aplicadas à análise da VRC envolveram métodos estatísticos e geométricos, pois estes possibilitam o cálculo de índices quantitativos a partir dos intervalos RR.

3.1.1 Métodos Estatísticos

Índices estatísticos são investigados no diagnóstico de neuropatias em diabéticos e na predição pós-infarto de morte cardíaca súbita.

O diagnóstico de neuropatias é realizado, principalmente, com medidas de curta duração, através de uma série de manobras (manobras de Valsava, respiração profunda e outras). O prognóstico de complicações cardíacas em paciente pós-infarto é realizado com medidas de longa duração (GONZALEZ, 1998). A TASK FORCE (1996) sugere o

intervalo de 5 min para registros de curta duração e de 24 horas para registros de longa duração.

A análise de curtos segmentos de todo o período de registro permite a comparação da VRC entre as diferentes etapas de uma atividade, como por exemplo, durante os estágios do sono, manobras de Valsava, das fases da anestesia e outras. As medidas de curta duração geralmente refletem a atividade vagal (KLEIGER *et al.*, 1993; *apud* GONZALEZ, 1998), pois abrangem as variações de alta frequência relativa (0,15 a 0,4Hz).

O Apêndice A traz os índices estatísticos mais frequentemente utilizados na análise da VRC.

Os índices calculados com base nos valores máximos e mínimos das medições diretas dos intervalos RR, como desvio padrão, são extremamente sensíveis a artefatos (GONZALEZ, 1998). Assim, para que estes índices não conduzam a uma avaliação errônea da VRC, é necessária edição prévia dos dados ou a utilização de índices robustos à presença de artefatos.

3.1.2 Métodos Geométricos

Os métodos geométricos buscam quantificar a VRC através da forma do histograma de distribuição dos intervalos RR. São exemplos de índices geométricos: o HRV *index*, número total de intervalos NN² dividido pela frequência modal (número de intervalos NN de tamanho mais frequente), e o TINN (*Triangular Interpolation of NN Interval Histogram*), largura da linha de base do triângulo da distribuição.

Os índices geométricos não são adequados para avaliar mudanças de curta duração na VRC, pois necessitam de um número razoável de intervalos NN (no mínimo 20min, mas preferencialmente 24h) para um desempenho adequado (TASK FORCE, 1996).

² Intervalo normal a normal (NN): é diferença de tempo entre complexos QRS adjacentes.

3.2 MÉTODOS NO DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA

A análise espectral de sinais fisiológicos evidencia características que podem auxiliar o diagnóstico.

AKSELROD *et al.* (1981) introduziram a análise espectral da VRC para avaliar, quantitativamente, o controle cardiovascular batimento a batimento (TASK FORCE, 1996). Esta análise tem contribuído para o entendimento da atuação do SNA, pois possibilita distinguir a atuação do sistema simpático e parassimpático sobre a VRC (GONZALEZ, 1998).

Como apresentado na Seção 2.9, os componentes espectrais dos registros de curto termo (2 a 5 min) da VRC são separados nas bandas VLF, LF e HF (TASK FORCE, 1996). A densidade espectral de potência (PSD – *Power Spectral Density*) é calculada em valor absoluto e normalizada para estas diferentes bandas de frequências. A relação LF/HF é utilizada para mensurar o balanço simpátovagal.

Grande número de técnicas de estimação da PSD, como as baseadas na transformada discreta de Fourier (DFT) e nos modelos autorregressivos (AR), requer que os sinais sejam uniformemente amostrados e estacionários no intervalo de análise.

A interpolação cúbica e a técnica *splines* são muito utilizadas para reamostrar o sinal de VRC, apresentando resultados semelhantes, pois ambas realizam ajustes polinomiais de terceira ordem (LIPPMAN *et al.*, 1994; GONZALEZ, 1998).

No transoperatório, a série RR não apresenta comportamento estacionário mesmo quando segmentada em intervalos de curta duração. TAVARES (2003) realizou testes de estacionariedade em tacogramas de pacientes submetidos à cirurgia, obtendo os seguintes resultados: nenhum segmento estacionário para intervalos de 10 minutos, 16% estacionários para intervalos de 5 minutos e 23% para intervalos de 2 minutos. Portanto, o sinal tende a exibir comportamento mais próximo ao estacionário em trechos de menor duração (TAVARES, 2003).

Frequentemente, dados fisiológicos são registrados com interferências (artefatos de movimento, EMG, extrassístoles e outros). Tais eventos devem ser removidos das flutuações intrínsecas do sistema, visando a correta avaliação da dinâmica destas flutuações; contudo, a análise pode ser comprometida por tendências presentes nos dados. Técnicas de remoção de tendências (*detrending*) vêm sendo empregadas para processar a VRC antes de sua análise por métodos que requerem

estacionariedade. TARVAINEN *et al.* (2002) relataram os efeitos da remoção de tendências em análises da VRC no domínio do tempo e frequência. Este estudo mostrou que medidas estatísticas realizadas no domínio do tempo não são afetadas pelo *detrending*.

As distribuições de tempo-frequência são mais adequadas para a análise de sinais não estacionários, sendo aplicadas em várias áreas do conhecimento, incluindo a análise da VRC em resposta a mudanças posturais (POLA *et al.*, 1996; MONTI, 2002), a testes emocionais (BAILÓN *et al.*, 2007), a exercício físico (GONZALÉZ, 1998; BAILÓN *et al.*, 2007) e a efeitos farmacológicos (POLA *et al.*, 1996; MONTI, 2002) durante a indução de anestesia (HUANG *et al.*, 1997).

As próximas seções trazem mais informações sobre estes métodos.

3.2.1 Periodograma e Método de Welch

A estimativa da PSD através de métodos não paramétricos é realizada diretamente a partir do sinal, sendo, geralmente, a primeira escolha para tal análise devido à simplicidade e facilidade de implementação.

Entre os métodos não paramétricos estão o periodograma e o método de Welch (IFEACHOR e JERVIS, 1993). São métodos que apresentam baixa complexidade computacional (TASK FORCE, 1996; CLIFFORD, 2002), tendo como desvantagens, a resolução espectral limitada (no caso de sinais de curto termo) e a necessidade de janelamento para reduzir fuga espectral (IFEACHOR e JERVIS, 1993; BOARDMAN *et al.*, 2002). Ambos os métodos fazem uso da DFT que decompõe o sinal sob análise em uma base senoidal harmonicamente relacionada. Algoritmos reunidos sob a denominação de transformada rápida de Fourier (FFT) aceleraram a computação da DFT; para tal, utilizam a redundância computacional inerente à DFT (IFEACHOR e JERVIS, 1993; PROAKIS e MANOLAKIS, 1996).

No periodograma, faz-se janelamento para segmentar o sinal em intervalos estacionários ao qual a DFT é aplicada, permitindo, assim, a análise das alterações do espectro ao longo do tempo. Quando um conjunto de dados é janelado, as características da janela tornam-se parte do resultado espectral, devido ao resultado da convolução dos espectros do sinal pelo da janela.

No método de Welch, realiza-se a sobreposição de segmentos do sinal amostrado. Posteriormente, espectros de cada segmento são computados utilizando-se janelas e DFT. A variância (σ^2) da estimativa da PSD pelo método de Welch é reduzida com o aumento do número de amostras e de segmentos promediados (IFEACHOR e JERVIS, 1993).

3.2.2 Modelamento Paramétrico de Sinais

As limitações dos métodos não paramétricos (baixa resolução em frequência para sinais de curto termo e perdas espectrais resultantes do janelamento) podem ser contornadas pelos métodos paramétricos (IFEACHOR e JERVIS, 1993; PROAKIS e MANOLAKIS, 1996; BOARDMAN *et al.*, 2002).

Os métodos paramétricos não requerem janelamento e, se a ordem do modelo é adequada, proporciona uma adequada estimação da PSD para um pequeno número de amostras do sinal estacionário. Tem como desvantagem, a necessidade de determinar a ordem do modelo que melhor representa o sinal cuja PSD se deseja estimar (IFEACHOR e JERVIS, 1993; TASK FORCE, 1996; CLIFFORD, 2002; TAKALO *et al.*, 2005).

O modelamento autorregressivo (AR) é o método paramétrico mais utilizado (PROAKIS e MANOLAKIS, 1996). Nesta técnica (Eq. 3.1), assume-se que o valor atual do sinal de saída $x(n)$ é uma combinação linear de seus p valores anteriores e de uma entrada $w(n)$, amostra de ruído branco (MAKHOUL, 1975).

$$x(n) = - \sum_{k=1}^p a(k)x(n-k) + w(n) \quad (3.1)$$

onde $a(k)$ e p são os coeficientes e a ordem do modelo, respectivamente.

Para estimar a saída do modelo AR que melhor corresponda ao valor verdadeiro no instante n , é necessário determinar os coeficientes $a(k)$ e a ordem do modelo. Os métodos de estimação dos coeficientes $a(k)$ utilizam critério de minimização do erro quadrático médio. O sistema de equações resultante é linear e pode ser resolvido recursivamente

através do método de Levinson-Durbin (PROAKIS e MANOLAKIS, 1996).

Há diversos critérios para a determinação da ordem p do modelo AR como o FPE (Akaike's *final prediction error*), o CAT (Parzen's *criterion autoregressive transfer function*), o MDL (Rissanen's *minimum description length method*) e o AIC (Akaike's *information criterion*) (BOARDMAN *et al.*, 2002). Uma ordem inferior à ótima gera um espectro bastante suavizado em relação ao real; ou seja, apresenta picos espectrais mais largos que podem ocasionar a fusão de componentes próximos. Uma ordem superior à ótima, produz picos espúrios que podem ser interpretados de maneira incorreta (GONZALEZ, 1998).

Conhecido os coeficientes $a(k)$, a variância do ruído branco σ^2 e a ordem do modelo AR, é possível estimar a potência espectral $P(f)$ do sinal (Eq. 3.2) (PROAKIS e MANOLAKIS, 1996; GONZALEZ, 1998).

$$P(f) = \frac{\sigma^2}{|1 + \sum_{k=1}^p a(k)e^{-j2\pi fk}|^2} \quad (3.2)$$

3.2.3 Modelamento e Técnicas de Análise de Sistemas Multivariáveis

Embora a análise espectral da série RR contribua para a compreensão do controle autônomo do coração, o modelamento de sistemas com múltiplas variáveis (MV) possibilita a obtenção de informações adicionais sobre o sistema investigado (XIAO *et al.*, 2005).

Na avaliação do controle autonômico cardiovascular, como em outras áreas da ciência, é importante determinar a estrutura do processo, a magnitude, a direção e o percurso (direto e/ou indireto) do fluxo de informação entre as variáveis envolvidas no processo. Fluxo de informação é o termo utilizado para designar como alterações em uma das entradas do sistema MV propagam-se para os demais sinais envolvidos (GIGI e TANGIRALA 2010).

Técnicas para a análise de sistemas MV têm sido recentemente propostas para avaliar, qualitativamente e quantitativamente, as relações causais entre os componentes de sistemas MV (GIGI e TANGIRALA, 2010). Estas técnicas de análise vêm sendo aplicadas em fisiologia neural (BACALLA *et al.*, 1998; BACALLA *et al.*, 2001) e cardiovascular (NOLLO *et al.*, 2001; FAES *et al.*, 2004; FAES e NOLLO, 2010 a e b).

Nesta seção, são sucintamente apresentadas técnicas de análise multivariáveis para caracterizar o fluxo de informação entre sinais do sistema investigado.

O modelamento paramétrico permite estabelecer as relações causais entre os sinais que compõem um sistema MV, ou seja, a influência que uma variável do processo (x_j) exerce sobre outra variável (x_i). O sistema MV pode ser descrito por modelo autorregressivo (Eq.3.3) (SCHELTER *et al.*, 2006):

$$\mathbf{x}(n) = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}(k)\mathbf{x}(n-k) + \mathbf{w}(n) \quad (3.3)$$

onde p é a ordem do modelo; $\mathbf{x}(n) = [x_1(n) \ x_2(n) \ \dots \ x_M(n)]^T$ corresponde ao vetor que contém amostras obtidas no instante n dos sinais que descrevem o sistema. O sobrescrito T denota transposição; M é o número de variáveis do processo. O vetor $\mathbf{w}(n) = [w_1(n) \ w_2(n) \ \dots \ w_M(n)]^T$ contém as entradas do processo. Cada $w_j(n)$ é uma amostra de ruído branco e, devido à sua natureza decorrelacionada, corresponde às inovações introduzidas em x_j . $\mathbf{A}(k)$ é a matriz de coeficientes autorregressivos:

$$\mathbf{A}(k) = \begin{bmatrix} a_{11}(k) & a_{12}(k) & \dots & a_{1M}(k) \\ a_{21}(k) & a_{22}(k) & \dots & a_{2M}(k) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{M1}(k) & a_{M2}(k) & \dots & a_{MM}(k) \end{bmatrix} \quad (3.4)$$

Cada coeficiente $a_{ij}(k)$, para $i \neq j$, quantifica a influência que a amostra $x_j(n-k)$ exerce sobre $x_i(n)$. Se $i = j$, $a_{ij}(k)$ representa a contribuição de sua amostra anterior ($(x_i(n-k))$) na determinação de seu valor atual $x_i(n)$.

O método dos mínimos quadrados é utilizado para determinar a matriz de coeficientes autorregressivos (LJUNG,1987).

O sucesso na obtenção das relações de causa-efeito entre as variáveis do processo depende da confiabilidade do modelo MV e, portanto, da adequada estimação da ordem p do modelo. Um modelo de baixa ordem não irá gerar informações essenciais do processo; uma ordem muito elevada pode modelar o ruído presente nos sinais amostrados. A utilização de ordem adequada produz ruído branco como resíduo.

A Eq. 3.5 apresenta um dos métodos mais amplamente utilizados para estimar a ordem do modelo MV, o AIC (*Akaike Information Criterion*) multivariado (FRANASZCZUK *et al.*, 1985; HYTTI *et al.*, 2006; GIGI e TANGIRALA, 2010; BLINOWSKA, 2011). A Eq. 3.6 apresenta o critério MDL (*Minimum Description Length*) de Rissanen (PERROT e COHEN, 1996).

$$AIC(p) = N \ln(\det(\mathbf{\Sigma}_w)) + 2M^2p \quad (3.5)$$

$$MDL(p) = \ln(\det(\mathbf{\Sigma}_w)) + M^2p \ln(N)/N \quad (3.6)$$

onde N é o número de observações; M é o número de variáveis do processo e $\mathbf{\Sigma}_w$ é a matriz covariância das inovações, sendo uma matriz diagonal haja vista que as amostras do vetor de entrada $\mathbf{w}(n)$ não são correlacionadas.

Para investigar as propriedades do sistema descrito pela Eq. 3.3 no domínio da frequência, aplica-se a transformada Z :

$$\mathbf{X}(z) = \mathbf{A}(z)\mathbf{X}(z) + \mathbf{W}(z) \quad (3.7)$$

Da Eq. 3.7, tem-se:

$$\mathbf{W}(z) = (\mathbf{I} - \mathbf{A}(z))\mathbf{X}(z) = \bar{\mathbf{A}}(z)\mathbf{X}(z) \quad (3.8)$$

Portanto,

$$\bar{\mathbf{A}}(z) = \mathbf{I} - \mathbf{A}(z) \quad (3.9)$$

Logo, a função de transferência $\mathbf{H}(z)$ é dada por:

$$\mathbf{H}(z) = \frac{\mathbf{X}(z)}{\mathbf{W}(z)} = \frac{1}{\bar{\mathbf{A}}(z)} \quad (3.10)$$

Fazendo $z = e^{j2\pi f}$, tem-se no domínio da frequência:

$$\mathbf{A}(f) = \sum_{k=1}^p \mathbf{A}(k)z^{-k} \Big|_{z=e^{j2\pi f}} \quad (3.11)$$

$$\bar{\mathbf{A}}(f) = \mathbf{I} - \mathbf{A}(f) = [\bar{\mathbf{a}}_1(f) \ \bar{\mathbf{a}}_2(f) \ \dots \ \bar{\mathbf{a}}_M(f)] \quad (3.12)$$

onde $\bar{\mathbf{a}}_j(f)$ corresponde a j -ésima coluna da matriz $\bar{\mathbf{A}}(f)$.

$$\mathbf{H}(f) = \bar{\mathbf{A}}^{-1}(f) = \begin{bmatrix} h_{11}(f) & h_{12}(f) & \dots & h_{1M}(f) \\ h_{21}(f) & h_{22}(f) & \dots & h_{2M}(f) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ h_{M1}(f) & h_{M2}(f) & \dots & h_{MM}(f) \end{bmatrix} \quad (3.13)$$

A matriz densidade espectral de potência cruzada $\mathbf{S}(f)$ é obtida por (BACCALÁ e SAMESHIMA, 2001; GIGI e TANGIRALA, 2010):

$$\mathbf{S}(f) = \mathbf{H}(f)\boldsymbol{\Sigma}_w\mathbf{H}^H(f) \quad (3.14)$$

onde o sobrescrito \mathbf{H} denota transposta Hermitiana; a matriz covariância das inovações $\boldsymbol{\Sigma}_w$ é dada por

$$\boldsymbol{\Sigma}_w = \begin{bmatrix} \sigma_1^2 & \sigma_{12} & \dots & \sigma_{1M} \\ \sigma_{21} & \sigma_2^2 & \dots & \sigma_{2M} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \sigma_{M1} & \sigma_{M2} & \dots & \sigma_M^2 \end{bmatrix} \quad (3.15)$$

A matriz densidade espectral de potência cruzada $\mathbf{S}(f)$ é dada por:

$$\mathbf{S}(f) = \begin{bmatrix} S_{11}(f) & S_{12}(f) & \dots & S_{1M}(f) \\ S_{21}(f) & S_{22}(f) & \dots & S_{2M}(f) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ S_{M1}(f) & S_{M2}(f) & \dots & S_{MM}(f) \end{bmatrix} \quad (3.16)$$

A partir da matriz $\mathbf{S}(f)$, índices são obtidos para caracterizar a relação entre as variáveis do modelo. As subseções seguintes apresentam alguns destes índices.

3.2.3.1 Coerência e Coerência Parcial

A coerência ($C_{ij}(f)$) é utilizada para medir a relação linear entre duas séries de tempo no domínio da frequência, sendo dada pela normalização da densidade espectral de potência cruzada pelo produto da potência dos dois sinais:

$$C_{ij}(f) = \frac{S_{ij}(f)}{\sqrt{S_{ii}(f)S_{jj}(f)}} \quad (3.17)$$

Na ausência de ruído, duas séries linearmente correlacionadas apresentam valor unitário para a magnitude da coerência ao quadrado ($C_{ij}^2(f)$) para toda a largura de banda das séries. Dois processos aleatórios não correlacionados terão $C_{ij}^2(f)$ nulo para todas as frequências. A presença de ruído não correlacionado e a não linearidade reduzem o $C_{ij}^2(f)$ obtido para as séries analisadas (ROPELLA e IMAS, 2006). Como $C_{ij}^2(f) = C_{ji}^2(f)$, a magnitude da coerência ao quadrado quantifica o acoplamento entre os processos i e j na frequência f sem determinar a direção da influência entre os mesmos (FAES e NOLLO, 2010b).

O atraso entre os componentes de frequência dos sinais podem ser calculados a partir da fase da coerência, permitindo, portanto, analisar a influência de um sinal sobre o outro. Contudo, como a fase é obtida em módulo de 2π , esta informação pode ser mal interpretada (BLINOWSKA, 2011).

Se o sistema modelado possuir mais de duas variáveis, o acoplamento entre dois sinais pode ser direto ou indireto. O acoplamento indireto refere-se à contribuição de uma das variáveis analisadas que, por sua vez, se deve à interferência resultante da combinação linear com alguma outra variável (GIGI e TANGIRALA, 2010). Neste caso, utiliza-se a coerência parcial ($PC_{ij}(f)$) para remover a influência de todas as outras variáveis. A magnitude da coerência parcial ao quadrado é também um valor normalizado na faixa $[0,1]$, onde um valor próximo a zero significa que não há conexão direta entre as variáveis. Suas propriedades são similares à coerência ordinária.

A coerência parcial é calculada por (BLINOWSKA, 2011):

$$PC_{ij}(f) = \frac{M_{ij}(f)}{\sqrt{M_{ii}(f)M_{jj}(f)}} \quad (3.18)$$

onde M_{ij} é matriz menor obtida de $S(f)$, eliminando-se a linha i e a coluna j .

A coerência ordinária e a coerência parcial não fornecem informação sobre a causalidade do acoplamento entre as variáveis (GIGI e TANGIRALA, 2010).

3.2.3.2 Transferências de Energia Direta, Indireta e Interferente

GIGI e TANGIRALA (2009, 2010) propuseram a quantificação da transferência de energia total ($h_{ij}(f)$), direta ($h_{D,ij}(f)$) e indireta ($h_{I,ij}(f)$), da fonte para o dreno em sistemas multivariáveis, por meio das Eqs. 3.19, 3.20, 3.21, respectivamente. A matriz de covariância das inovações Σ_w é assumida como sendo matriz identidade (GIGI e TANGIRALA, 2010).

$$h_{ij}(f) = h_{D,ij}(f) + h_{I,ij}(f) = \frac{(adj(\bar{\mathbf{A}}(f)))_{ij}}{\det(\bar{\mathbf{A}}(f))} \quad (3.19)$$

$$h_{D,ij}(f) = \frac{-\bar{a}_{ij}(f)\det(\bar{\mathbf{M}}_{ji}(f))}{\det(\bar{\mathbf{A}}(f))} \quad (3.20)$$

$$h_{I,ij}(f) = h_{ij}(f) - h_{D,ij}(f) \quad (3.21)$$

onde $adj(\bar{\mathbf{A}}(f))$ é a matriz adjunta de $\bar{\mathbf{A}}$ (a transposta da matriz dos cofatores de $\bar{\mathbf{A}}(f)$), $\bar{\mathbf{M}}_{ji}$ é obtida eliminando-se as linhas e as colunas i e j de $\bar{\mathbf{A}}(f)$.

Das equações anteriores, obtém-se o módulo da transferência total de energia (GIGI e TANGIRALA, 2010):

$$|h_{ij}(f)|^2 = |h_{D,ij}(f)|^2 + |h_{I,ij}(f)|^2 + h_{INTERF,ij}(f) \quad (3.22)$$

$$h_{INTERF,ij}(f) = 2|h_{D,ij}(f)||h_{I,ij}(f)|\cos(\phi_D - \phi_I) \quad (3.23)$$

onde $h_{INTERF,ij}(f)$ deve-se a interferência entre a energia que se propaga de dada fonte por via direta e vias indiretas, ϕ_D é a fase da função de transferência direta e ϕ_I a fase da função de transferência indireta.

A natureza de $h_{INTERF,ij}(f)$ depende da diferença de fase entre as funções de transferência direta e indireta. As interferências construtivas são indicadas por sinal positivo, enquanto interferências destrutivas tem sinal negativo (GIGI e TANGIRALA, 2010).

O efeito interferência desaparece quando o efeito direto e/ou indiretos são nulos e quando $h_{D,ij}(f)$ e $h_{I,ij}(f)$ têm uma diferença de fase de $(2k + 1)\frac{\pi}{2}$, $k \in Z$ (GIGI e TANGIRALA, 2010).

Quando $h_{D,ij}(f) = -h_{I,ij}(f)$, tem-se que uma fonte w_j não produz nenhuma transferência de energia líquida sobre x_i . No entanto, pode produzir efeitos diretos e indiretos tal que os termos interferentes anulam a soma dos efeitos diretos e indiretos (GIGI e TANGIRALA, 2010).

GIGI e TANGIRALA (2009, 2010) apresentaram simulações para mostrar que as equações propostas conseguem quantificar a conectividade entre sinais de sistemas MV. No entanto, estas equações ainda não foram aplicadas no estudo do sistema cardiovascular. As mesmas podem ser bastante úteis em estudos sobre profundidade anestésica, caso investigações mostrem que o acoplamento entre a respiração e série RR decaia quando da aplicação da anestesia. Deve-se salientar, contudo, que o efeito da ventilação sob o sistema cardiovascular ainda não foi bem caracterizado.

3.3 MÉTODOS NO DOMÍNIO DO TEMPO-FREQUÊNCIA

A indução de anestesia geral, a administração de agentes inalatórios e, em especial, o efeito da intubação traqueal causam rápidas alterações na atividade autonômica e, consequentemente, na VRC. Embora estas mudanças sejam de curta duração, a suposição de dados estacionários assumida pelos métodos apresentados Seção 3.2 não é atendida.

Devido a esta limitação, outros métodos vêm sendo utilizados, como por exemplo, transformada wavelet (RIOUL e VERTELLI, 1991) e distribuições de tempo-frequência (COHEN, 1989).

A vantagem das wavelets, em relação aos métodos tempo-frequência, está na determinação da banda VLF da VRC no estudo, por exemplo, da atividade do sistema renina-angiotensina (GONZALEZ, 1998). Porém, segundo GONZALEZ (1998), não realiza boa estimação de potência na análise das bandas LF e HF. Assim, esta seção enfatiza as distribuições de tempo-frequência.

POLA *et al.* (1996) e GONZALEZ (1998) compararam diferentes distribuições de tempo-frequência aplicadas a séries temporais não estacionárias (sinais simulados e séries RR reais) com o objetivo de definir o método mais adequado para a análise da VRC. POLA *et al.* (1996) utilizaram sinais de indivíduos saudáveis durante testes de inclinação passiva, manobras de Valsava e administração de fenilefrina. GONZALEZ (1998) utilizou os seguintes registros: ambulatorial de 24h; exercício em bicicleta ergométrica; indivíduo respirando ritmicamente em

0,15Hz, posteriormente com respiração modulada em frequência (entre 0,1 e 0,2 Hz) e, por último, respirando espontaneamente.

POLA et al. (1996) avaliaram a pseudo-distribuição de Wigner-Ville suavizada (SPWVD) e a distribuição exponencial de Choi-Williams. Além destes, GONZALEZ (1998) também avaliou Wigner-Ville (WVD), Margenau-Hill, Page e pseudo-distribuição de Wigner-Ville suavizada e modificada (MSPWVD).

Os métodos SPWVD e Choi-Williams preservam a potência instantânea e apresentam uma excelente resolução de tempo, podendo detectar componentes oscilatórios breves com incerteza de poucas amostras. Portanto, quando se requer melhor resolução temporal, a SPWVD e a Choi-Williams constituem-se em poderosas ferramentas para a análise da série RR, mostrando evolução espectral transitória (POLA et al., 1996).

A SPWVD é dada pela Eq. 3.24 (MONTI et al., 2002):

$$SPWVD(t, f) = \int_{-\infty}^{\infty} g_M(w - t) \int_{-\infty}^{\infty} h_N^2(\tau) x\left(w + \frac{\tau}{2}\right) x^*\left(w - \frac{\tau}{2}\right) e^{-j2\pi w\tau} d\tau dw \quad (3.24)$$

onde h_N é janela de suavização em frequência de tamanho N e g_M é a janela de suavização no tempo, de tamanho M.

Dentre os métodos tempo-frequência estudados, a SPWVD com janelamento de 128 amostras ($h(k)$ na Eq.3.24) oferece bom compromisso entre a detecção de frequência e estimação de potência, permitindo o acompanhamento das alterações das baixas e altas frequências (GONZALEZ, 1998).

O principal problema relacionado às distribuições de tempo-frequência é a presença de termos cruzados que podem dificultar a interpretação dos resultados.

No caso dos sinais de VRC, os termos cruzados podem ser detectados facilmente e reduzidos efetivamente através de janelamento, haja vista que estas séries contêm duas ou três componentes oscilatórias. Além disso, a seleção adequada das bandas de frequências pode proporcionar uma medida de potência que, praticamente, não é afetada por artefatos. O melhor desempenho é na banda HF, ou seja, do componente respiratório. Assim, a análise simultânea das séries RR e da atividade respiratória permite uma melhor interpretação dos componentes espectrais na banda HF.

Na SPWVD, existe relação de compromisso entre a resolução de tempo-frequência e a supressão de termos cruzados. Mesmo as propriedades marginais não sendo rigorosamente válidas e a resolução de tempo reduzida (valor de M para a janela $g(p)$), a SPWVD pode ser usada para estimar a amplitude (Eq. 3.25) e a frequência instantânea (Eq. 3.26) (POLA *et al.*, 1996; MONTI *et al.*; 2002).

$$A_{SPWVD}(t) = \sqrt{\int_{-\infty}^{\infty} SPWVD(t, f) df} \quad (3.25)$$

$$f_{inst}(t) = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} f SPWVD(t, f) df}{\int_{-\infty}^{\infty} SPWVD(t, f) df} \quad (3.26)$$

3.4 MÉTODOS NÃO-LINEARES

Conforme discutido no Capítulo 2, há evidências de que os controles do ritmo cardíaco e respiratório estão neuralmente acoplados através do SNC.

Esta seção restringe-se a técnicas propostas para avaliar a relação de fase entre a série RR e respiração e entre a pressão sistólica e respiração, pois a alteração destas pode fornecer indícios relacionados à profundidade anestésica. Existem, contudo, outros métodos não lineares utilizados na avaliação do SNA que fogem ao escopo deste trabalho.

Este trabalho investiga três técnicas que vêm sendo empregadas em trabalhos sobre o sistema nervoso autônomo: demodulação complexa (CDM – *Complex Demodulation*) (SHIN *et al.*, 1988; VAN DE LOUW *et al.*, 2008; VAN DE LOUW *et al.*, 2010a), demodulação complexa modificada (MCD - *Modified Complex Demodulation*) (VERMEREIN *et al.*, 1995) e domínio da fase respiratória (DFR) (KOTANI *et al.*; 2008). O CDM e o MCD obtêm a relação de fase instantânea entre os sinais investigados, enquanto o DFR promedia as séries investigadas durante vários ciclos respiratórios, adotando como referência para tal, a fase do sinal respiratório. Estas técnicas são detalhadas nas próximas seções.

Todos estes métodos requerem a conversão do sinal real em sinal analítico (Eq. 3.27), onde a parte real e a parte imaginária são, respectivamente, o sinal original e o mesmo deslocado em fase de $\pi/2$.

$$x_a(t) = x(t) + j\mathcal{H}[x(t)] = a(t)e^{j\phi(t)} \quad (3.27)$$

onde $x_a(t)$: sinal analítico; $x(t)$: sinal original; $\mathcal{H}[\]$: transformada Hilbert; $a(t)$: amplitude instantânea e $\phi(t)$: fase instantânea (BOASHASH, 1992; BENITEZ *et al.*, 2000; KOTANI *et al.*, 2008).

3.4.1 Demodulação Complexa

A Demodulação Complexa (CDM – *Complex Demodulation*) é um método não linear para a análise de séries não estacionárias no domínio do tempo, tendo sido introduzida por SHIN *et al.* (1988) na análise de sinais biomédicos (HAYANO *et al.*, 1993).

A CDM vem sendo utilizada para avaliar a amplitude, a fase e a frequência instantâneas de variáveis respiratórias e cardiovasculares, na banda LF e na banda HF, em torno de uma frequência de referência fixa, sendo sua fundamentação apresentada a seguir.

Considere um sinal $x(t)$ real (Eq. 3.28) cuja frequência $f(t)$ varia lentamente em torno de uma frequência de referência f_0 dentro da banda $f_0 - f_w$ a $f_0 + f_w$, sendo $f_w < f_0$.

$$x(t) = a(t) \cos(2\pi f_0 t + \varphi(t)) + r(t) \quad (3.28)$$

onde $a(t)$ e $\varphi(t)$ são, respectivamente, a amplitude e fase instantâneas. O resíduo $r(t)$ representa todos os componentes fora da banda de interesse ($f_0 \pm f_w$).

Aplicando a Eq. 3.28 a sinais analíticos, tem - se:

$$x_a(t) = a(t)e^{j(2\pi f_0 t + \varphi(t))} + r_a(t) \quad (3.29)$$

Ao se multiplicar a Eq. 3.29 por $e^{-j2\pi f_0 t}$, o sinal resultante $y(t)$ tem um primeiro termo cuja frequência varia em torno de $\pm f_w$:

$$y(t) = x_a(t)e^{-j2\pi f_0 t} = a(t)e^{j\varphi(t)} + r_a(t)e^{-j2\pi f_0 t} \quad (3.30)$$

É possível eliminar o segundo termo da Eq. 3.30 por meio de um filtro passa-baixa de fase zero com frequência de corte f_w , resultando em:

$$z(t) = a(t)e^{j\varphi(t)} \quad (3.31)$$

A amplitude, a fase e a frequência instantâneas do sinal $x(t)$ são obtidas da Eq.3.31 através das seguintes equações, respectivamente:

$$a(t) = |z(t)| \quad (3.32)$$

$$\varphi(t) = \tan^{-1}((z_{imag}(t))/(z_{real}(t))) \quad (3.33)$$

$$f(t) = f_0 + \frac{1}{2\pi} \frac{d\varphi(t)}{dt} \quad (3.34)$$

A CDM realiza uma análise harmônica instantânea, pois descreve a amplitude e a fase de uma oscilação para todo 't' (BLOOMFIELD, 2000).

MONTI *et al.* 2002 avaliaram o defasamento das séries cardiovasculares (série RR e pressão sistólica) na banda HF utilizando, no lugar da frequência fixa f_0 , o valor instantâneo da frequência respiratória $f_r(t)$. Trabalhos posteriores têm adotado tal abordagem. A Figura 3.1 apresenta um fluxograma que detalha o CDM proposto por MONTI *et al.* (2002).

HAYANO *et al.* (1994) recomendaram o descarte das estimativas de $f(t)$ e $\varphi(t)$ sempre que houver redução acentuada de $a(t)$, pois, neste caso, o componente espectral ($f_0 \pm f_w$) não está presente nas séries cardiovasculares (CV). Segundo MONTI *et al.* (2002), a magnitude de $a(t)$ é útil, mas não é suficiente para avaliar a confiabilidade das estimativas de $f(t)$ e $\varphi(t)$; esta confiabilidade é melhor avaliada com o uso de índices derivados do SPWVD (Eq. 3.24) que estimam o ruído (Eq. 3.35) e a dispersão de frequência do sinal na banda desejada (Eq. 3.36).

$$I_{ruído}(t) = \left| 1 - \frac{\int_{f \in BF} SPWVD(t, f) df}{\int SPWVD(t, f) df} \right| \quad (3.35)$$

onde BF é a banda de frequência de interesse, neste caso ($f_0 \pm f_w$).

$$I_{disp}(t) = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} f^2 SPWVD(t, f) df}{\int_{-\infty}^{\infty} SPWVD(t, f) df} - f_{inst}(t) \quad (3.36)$$

onde f_{inst} é a frequência instantânea calculada através da Eq. 3.26.

Usando estes índices de ruído e dispersão, concluíram que, para a banda HF, com respiração rítmica, os parâmetros instantâneos são confiáveis mesmo em períodos de variabilidade cardiovascular reduzida.

O defasamento entre o RR e o sinal respiratório ($\theta(t)$), parâmetro não avaliado por MONTI *et al.* (2002), é calculado através da diferença entre fase respiratória ($\varphi_{resp}(t)$) e fase RR ($\varphi_{RR}(t)$):

$$\theta(t) = \varphi_{RR}(t) - \varphi_{resp}(t) \quad (3.37)$$

A Tabela 3.1 apresenta um levantamento de trabalhos que utilizaram o CDM na análise de diferentes condições clínicas e fisiológicas.

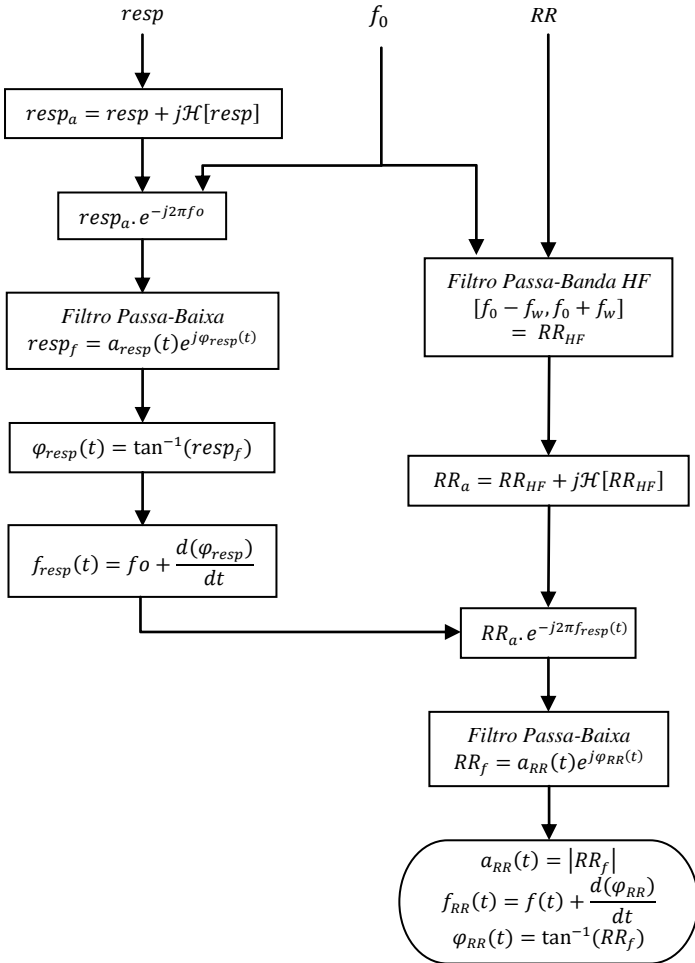


Figura 3.1: Fluxograma do CDM proposto por MONTI *et al.* (2002). $resp$: sinal respiratório; RR_{HF} : componente HF da série RR (pós-filtragem); $resp_a$: sinal analítico de $resp$; RR_a : sinal analítico de RR_{HF} ; φ_{resp} : fase respiratória instantânea; f_{resp} : frequência respiratória instantânea; φ_{RR} : fase instantânea de RR_{HF} ; f_{RR} : frequência instantânea de RR_{HF} ; a_{RR} : amplitude instantânea de RR_{HF} .

Tabela 3.1 - Análise de sinais CV utilizando a técnica CDM para diversas condições clínicas e fisiológicas. Respiração espontânea rítmica na taxa de: (*)12 resp/min (15resp/min (***)20 resp/min (***) Ventilação Mecânica a pressão positiva na taxa de 20 resp/min.**

Referência	Condição	População	Sinais	Variáveis analisadas	Banda HF ($f_0 \pm f_w$)	Banda LF ($f_0 \pm f_w$)
SHIN <i>et al.</i> (1988)	Bloqueio Vagal (atropina), Simpático (propranolol) e sem bloqueio (infusão salina)	4 Cães	RR	$\alpha(t)$	$f_0=0,354$ $f_w=0,183$	$f_0=0,024$ $f_w=0,122$
HAYANO <i>et al.</i> (1993)	Inclinação postural (**)	23 indivíduos	RR SBP DBP	$\alpha(t)$	$f_0=0,31$ $f_w=0,15$	$f_0=0,09$ $f_w=0,05$
HAYANO <i>et al.</i> (1994)	Exercício. (**)	12 indivíduos	RR RESP	$\alpha(t)$ $f(t)$	$f_0=0,30$ $f_w=0,16$	$f_0=0,09$ $f_w=0,05$
LIPSITZ <i>et al.</i> (1998)	Síncope vasovagal. (**)	25 Indivíduos com síncope 25 sem sintomas	RR SBP DBP	$\alpha(t)$ $f(t)$	$f_0=0,30$ $f_w=0,15$	$f_0=0,095$ $f_w=0,055$
MANGIN <i>et al.</i> (2002)	Insuficiência cardíaca crônica (ICC). (*) e (**)	10 indivíduos com ICC e 10 saudáveis	RR SBP	$\alpha(t)$ $f(t)$ $\varphi(t)$	$f_0 = f_r(t)$	$f_0=0,09$ $f_w=0,03$
MONTI <i>et al.</i> (2002)	1. Respiração espontânea 2. Ver MANGIN <i>et al.</i> (2002) 3. Teste de Inclinação e (**) 4. Bloqueio autonômico e (**)	Não informado	RR SBP	$\alpha(t)$ $f(t)$ $\varphi(t)$	$f_0 = f_r(t)$	$f_0=0,09$ $f_w=0,04$
COTTIN <i>et al.</i> (2004)	Exercício.	11 indivíduos	RR	$\alpha(t)$	$f_0 = f_r(t)$	TASK FORCE
VAN DE LOUW <i>et al.</i> (2008) (2010a) (2010b)	1) (***) e Lesão Pulmonar Aguda, sedados totalmente e/ou com bloqueio neuromuscular (2008), sem lesão cerebral (2010a e 2010b) 2) Com morte cerebral e (***) (2010a) 3) Saudáveis (Controle) e (***) (2010a)	Para condição: 1) 17 (2008) e 23 pacientes (2010a e 2010b) 2) 12 pacientes 3) 12 indivíduos	RR SBP	$\alpha(t)$ $f(t)$ $\varphi(t)$	$f_0 = f_r(t)$	

3.4.2 Demodulação Complexa Modificada

VERMEIREIN *et al.* (1995) apresentaram uma versão modificada do CDM (MCD - *Modified Complex Demodulation*) para calcular a diferença de fase entre sinais, desconsiderando a variação de amplitude dos mesmos. O sinal modulado é substituído pelo cosseno da fase instantânea obtida do sinal analítico com amplitude unitária (Eq. 3.27).

A Figura 3.2 sumariza o método cujas equações são apresentadas a seguir. Esta técnica permite uma maior exatidão na determinação da relação de fase, incluindo períodos com variações abruptas de fase (VERMEIREIN *et al.*, 1995).

Observa-se que no CDM proposto por MONTI *et al.* (2002), a fase é obtida através da demodulação de sinais analíticos.

Sejam as fases instantâneas na banda HF do sinal respiratório (ϕ_{resp}) e da série RR (ϕ_{RR}) obtidas a partir de seus sinais analíticos:

$$\phi_{resp}(t) = \tan^{-1}((resp_{imag}(t))/(resp_{real}(t))) \quad (3.38)$$

$$\phi_{RR}(t) = \tan^{-1}((RR_{imag}(t))/(RR_{real}(t))) \quad (3.39)$$

Onde:

$resp_{imag}(t)$ - parte imaginária do sinal analítico da respiração

$resp_{real}(t)$ - parte real do sinal analítico da respiração

$RR_{imag}(t)$ - parte imaginária do sinal analítico do RR

$RR_{real}(t)$ - parte real do sinal analítico do RR

A série RR na banda HF oscila na frequência respiratória ($f_0 = f_r(t)$) com uma fase instantânea $\phi_{RR}(t)$ deslocada de $\theta(t)$ em relação a $\phi_{resp}(t)$:

$$\phi_{resp}(t) = 2\pi f_0 t + \varphi_{resp}(t) \quad (3.40)$$

$$\phi_{RR}(t) = 2\pi f_0 t + \varphi_{RR}(t) \quad (3.41)$$

$$\theta(t) = \phi_{RR}(t) - \phi_{resp}(t) = \varphi_{RR}(t) - \varphi_{resp}(t) \quad (3.42)$$

Logo;

$$\phi_{RR}(t) = \theta(t) + \phi_{resp}(t) \quad (3.43)$$

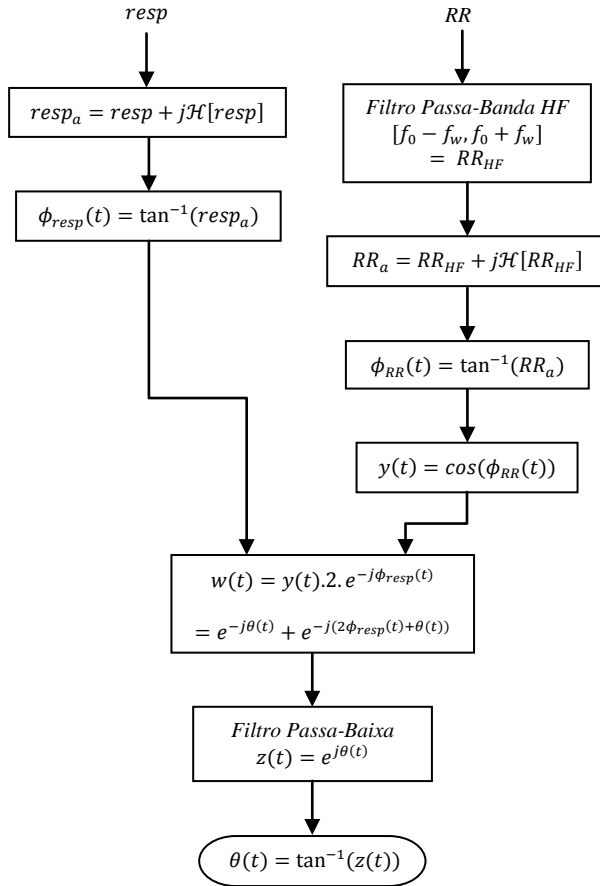


Figura 3.2: Fluxograma do MCD (VERMEIREN *et al.*, 1995). *resp*: sinal respiratório; RR_{HF} : componente HF da série RR; $resp_a$: sinal analítico de *resp*; RR_a : sinal analítico de RR_{HF} ; ϕ_{resp} : fase respiratória instantânea; ϕ_{RR} : fase instantânea de RR_{HF} e $\theta(t)$: diferença de fase instantânea entre RR_{HF} e *resp*.

No MCD, para se obter a diferença de fase entre a série RR e o sinal respiratório ($\theta(t)$), o sinal RR é substituído por um sinal ($y(t)$) de amplitude unitária e determinado pelo cosseno de $\phi_{RR}(t)$.

$$y(t) = \cos(\phi_{RR}(t)) \quad (3.44)$$

A demodulação consiste em multiplicar este sinal por um oscilador complexo na fase respiratória ($2e^{-j\phi_{resp}(t)}$). Assim:

$$\begin{aligned} w(t) &= y(t) \cdot 2e^{-j\phi_{resp}(t)} = \cos(\phi_{RR}(t)) \cdot 2e^{-j\phi_{resp}(t)} \\ &= \cos(\phi_{resp}(t) + \theta(t)) \cdot 2e^{-j\phi_{resp}(t)} \\ &= \left(\frac{e^{+j(\phi_{resp}(t)+\theta(t))} + e^{-j(\phi_{resp}(t)+\theta(t))}}{2} \right) \cdot 2e^{-j\phi_{resp}(t)} \end{aligned}$$

$$w(t) = e^{j\theta(t)} + e^{-j(2\phi_{resp}(t)+\theta(t))} \quad (3.45)$$

Substituindo $\phi_{resp}(t)$ na Eq. 3.45 pela Eq. 3.40, obtém-se:

$$w(t) = e^{j\theta(t)} + e^{-j(4\pi f_0 t + 2\phi_{resp}(t) + \theta(t))} \quad (3.46)$$

É possível eliminar o segundo termo da Eq. 3.46 por meio de um filtro passa-baixa de fase zero com frequência de corte f_w , obtendo-se o sinal filtrado $z(t)$:

$$z(t) = e^{j\theta(t)} \quad (3.47)$$

A diferença fase instantânea entre o RR e a respiração ($\theta(t)$) é calculada através da Eq. 3.48.

$$\theta(t) = \tan^{-1}((z_{imag}(t))/(z_{real}(t))) \quad (3.48)$$

Em simulações, observou-se que este procedimento é menos susceptível à presença de ruídos.

3.4.3 Domínio da Fase Respiratória (DFR)

A análise no Domínio da Fase Respiratória (DFR), introduzida por DINH *et al.* (1999), considera a respiração como sendo um oscilador não linear (KOTANI *et al.*, 2008). Novos métodos baseados no DFR têm sido desenvolvidos (KOTANI *et al.*, 2000; GILAD *et al.*, 2005) e vêm sendo empregados em um crescente número de aplicações (Tabela 3.2).

DINH *et al.* (1999) ajusta uma senóide às amostras obtidas de um ciclo respiratório; posteriormente, calcula as amplitude e as fases da série RR e da pressão em relação a este ciclo respiratório; ou seja, são medidas instantâneas e irregularmente amostradas.

KOTANI *et al.* (2008) e GILAD *et al.* (2005) promediam o sinal respiratório, a série RR e a pressão para todo o intervalo sob análise. Deste modo, melhores estimativas de fase entre o sinal respiratório e os demais sinais podem ser obtidas (KOTANI *et al.*, 2008).

A principal diferença entre os métodos propostos por KOTANI *et al.* (2000) e GILAD *et al.* (2005) está na forma de reamostrar a série RR e a pressão em cada ciclo respiratório. GILAD *et al.* (2005) usa interpolação *spline* cúbica para obter N amostras de cada sinal em um ciclo respiratório. KOTANI *et al.* (2000) calcula a fase instantânea do sinal respiratório (Figura 3.3b) usando a abordagem de sinal analítico (Eq. 3.27); posteriormente, a série RR e pressão são reamostradas a cada incremento de $\pi/10$ rad da fase respiratória (Figura 3.3c). Os próximos parágrafos fornecem mais informações sobre este segundo método.

KOTANI *et al.* (2000) consideram a série RR como uma amostragem irregular de sinal contínuo aplicado ao marcapasso cardíaco. Assim, propõe reamostrar a representação contínua da série RR a cada deslocamento de fase de $\pi/10$ rad do sinal respiratório. Para tal, a integral do modulador da frequência de pulso (IPFM - *Integral Pulse Frequency Modulator*) é obtida (Eq. 3.49). A partir do IPFM, o RC instantâneo $m(t)$ é calculado através da derivada da interpolação *spline* cúbica de $M(t_k)$ (HAN *et al.*, 1992).

$$M(t_k) = \int_0^{t_k} m(t) dt = k \quad (3.49)$$

onde t_k ($k=0, 1, \dots, n$) são os instantes nos quais os batimentos cardíacos são observados; $m(t)$ é o RC instantâneo e $M(t)$ é a integral contínua de $m(t)$.

A representação contínua da série RR é o inverso de $m(t)$ (Figura 3.3c).

A pressão sistólica, por sua vez, é reamostrada usando a interpolação *spline* cúbica (KOTANI *et al.*, 2000).

A série RR e o sinal de pressão obtidos com estes procedimentos são reamostradas a cada incremento de $\pi/10$ radianos da fase respiratória e promediadas ao longo de todo o registro, tendo como referência a fase de $\pi/2$ rad após o início da expiração (KOTANI *et al.*, 2000).

O próximo passo é determinar a amplitude (A), a diferença de fase (θ) e o valor médio (B) através do ajuste de forma de onda cossenoidal ($y(\phi_{resp})$), função da fase respiratória (Eq. 3.50), ao sinal promediado (Figura 3.4); o ajuste é realizado através do método dos mínimos quadrados não lineares (KOTANI *et al.*, 2000).

$$y(\phi_{resp}) = A \cdot \cos(\phi_{resp} + \theta) + B \quad (3.50)$$

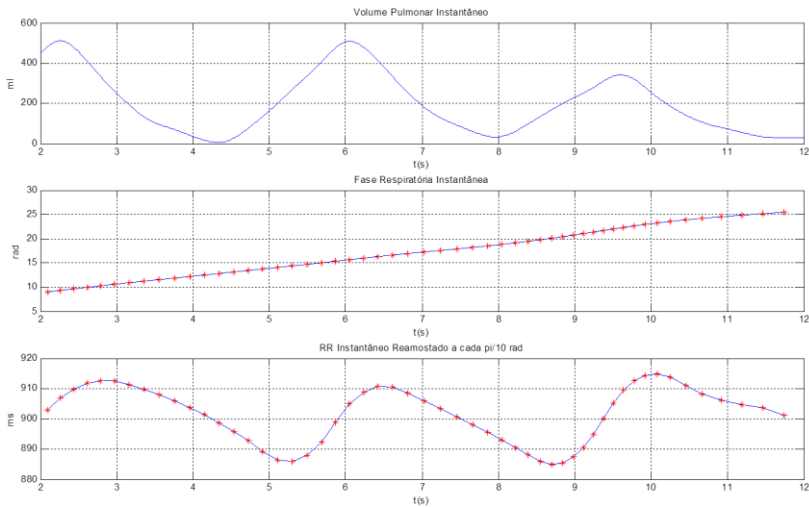


Figura 3.3: (a) Forma de onda do volume pulmonar instantâneo; (b) Fase respiratória em incremento de $\pi/10$ rad; (c) RR instantâneo obtido como o inverso da derivada da interpolação *spline* cúbica (traço contínuo em azul); os asteriscos correspondem aos valores reamostrados em incrementos de $\pi/10$ rad da fase respiratória.

Tabela 3.2— Trabalhos que aplicam os métodos de Domínio da Fase Respiratória

Referência	Condição	Método	População	Sinais	Variáveis analisadas
DINH <i>et al.</i> (1999)	1º registro - Indivíduos respirando espontaneamente e calmamente 2º registro – indivíduos respiram em ritmo determinado por um sinal sonoro.	DINH <i>et al.</i> (1999)	16 indivíduos saudáveis	RR resp	$a(t)$ $\varphi(t)$
KOTANI <i>et al.</i> (2000)	Indivíduos em repouso e sentados	KOTANI <i>et al.</i> (2000)	7 indivíduos	RR resp	A \emptyset
GILAD <i>et al.</i> (2005)	Efeito da postura: a) supino e em pé b) supina entre sessões repetidas em intervalos de várias semanas.	GILAD <i>et al.</i> (2005)	a) 10 indivíduos b) 15 indivíduos	RR resp	A \emptyset
KOTANI <i>et al.</i> (2007)	Investigação da influência sobre a VRC ₅ em indivíduos em repouso e sentados, dos atos de: a) engolir; b) tossir; c) vocalizar.	KOTANI <i>et al.</i> (2000)	a) 2 indivíduos b) 1 indivíduos c) 2 indivíduos	RR resp	A \emptyset
KOTANI <i>et al.</i> (2008)	Mudança postural: sentado e em pé.	KOTANI <i>et al.</i> (2000)	18 indivíduos	RR resp SBP DBP PP	A \emptyset
CARVALHO 2008	Comparação de métodos para classificação da RSA durante a ventilação mecânica por pressão positiva	GILAD <i>et al.</i> (2005)		RR resp	A \emptyset
JACINTHO 2009	Efeitos da pressão positiva expiratória na RSA	GILAD <i>et al.</i> (2005)		RR resp	A \emptyset
SANTOS 2010	RSA sob ventilação mecânica durante anestesia	GILAD <i>et al.</i> (2005)	16 pacientes	RR Resp ABP	A \emptyset

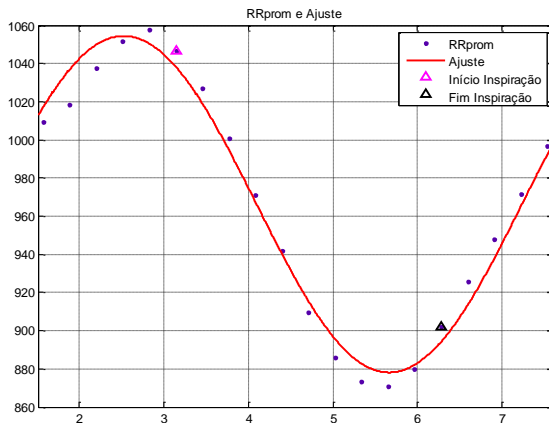


Figura 3.4: Resultado da promediação da representação contínua do RR reamostrado a cada $\pi/10$ rad da fase respiratória (pontos azuis) e forma de onda cossenoidal ajustada ao sinal RR promediado (linha contínua vermelha).

3.5 CONCLUSÃO

Este capítulo apresentou algumas técnicas de processamento de sinais que vêm sendo aplicadas no estudo do SNA, dando ênfase àquelas que serão utilizadas neste trabalho. O objetivo é relacionar parâmetros obtidos com as mesmas às alterações dos sinais fisiológicos de pacientes sob anestesia.

O próximo capítulo descreve a aquisição dos sinais de voluntários e pacientes, bem como a utilização destas técnicas para a análise dos mesmos.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

Este capítulo descreve a aquisição de sinais cardiovasculares e respiratórios de voluntários saudáveis durante testes com bloqueio autonômico, bem como de pacientes sob anestesia geral. Descreve ainda, como os sinais amostrados foram processados para a obtenção das séries necessárias para a investigação com o uso das técnicas apresentadas no Capítulo 3.

4.1 PROTOCOLOS E AQUISIÇÃO DE SINAIS

Para orientar os voluntários ou pacientes durante aquisição de sinais sob o protocolo de respiração espontânea rítmica (Seções 4.1.1 e 4.1.2), utilizou-se programa que gera sinal sonoro e visual em um *notebook* (Figura 4.1). Embora a taxa seja instruída, permitiu-se que o indivíduo controlasse a profundidade de forma a se sentir confortável durante o procedimento.

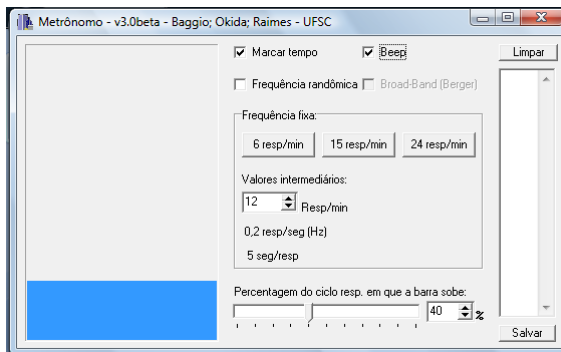


Figura 4.1: Tela do metrônomo executado em notebook para guiar o paciente durante respiração espontânea rítmica. A barra vertical azul preenche e, posteriormente, esvazia sua moldura para instruir o paciente em relação ao ritmo.

4.1.1 Voluntários Submetidos a Bloqueio Autônomo

Com a finalidade de avaliar a adequação das técnicas para determinar a relação de fase entre o sinal respiratório e a série RR ou a pressão (Seção 3.4) de pacientes sob anestesia e ventilação mecânica, avaliou-se o comportamento destes sinais obtidos de três voluntários sob bloqueio autônomo em posição supina. Estes sinais foram captados com sistema portátil desenvolvido no Grupo de Pesquisa em Comunicações (GPqCom) da UFSC (GIASSI *et al.*, 2009), tendo sido o protocolo aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Santa Catarina (Projeto 529/10).

Foram amostrados a 1000 SPS, o ECG (derivação I), a forma de onda do fluxo respiratório (medida com termistor) e o PPG. A captação dos sinais ocorreu durante período de controle (sem bloqueio), durante bloqueio vagal (produzido por atropina), durante bloqueio simpático (produzido por esmolol) e durante bloqueio duplo (atropina e esmolol). Os sinais foram registrados durante intervalos de cerca de 2 minutos em que os voluntários respiraram à taxa de 12 resp/min (0,2 Hz).

4.1.2 Pacientes submetidos à cirurgia

Onze (11) pacientes (07 do sexo feminino; 04 do sexo masculino, idade: 25-70 anos; ASA I e II) submetidos à cirurgia eletiva de videocolocistectomia (remoção da vesícula biliar através de laparoscopia) participaram deste estudo.

O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Sociedade Portuguesa de Beneficência (Hospital Beneficência Portuguesa) de Pelotas, Rio Grande do Sul (Anexo C). Os pacientes foram informados sobre o protocolo, tendo consentido por escrito em ceder os seus dados (Anexo D).

Utilizando o monitor para anestesia CARDIOCAP 5TM (GE Healthcare) em conjunto com o software Datex-Ohmeda S/5TM Collect (Datex-Ohmeda), foram registrados:

- ECG (derivação 2);
- Forma de onda do fluxo respiratório (FR);
- Sinal fotopleletismográfico (PPG) do pulso arterial periférico;
- Tendências do ritmo cardíaco (RC);

- Tendências das pressões sanguíneas arteriais (PAs):
 - sistólica;
 - diastólica;
 - e média.

Os sinais de ECG, FR e PPG foram amostrados a 300 SPS. O RC e as PAs (aquisição não invasiva com esfigmomanômetro) foram amostrados em intervalos de 60 segundos. O software do equipamento Datex-Ohmeda S/5 Collect™ permite salvar os dados no formato ASCII.

Para avaliar a profundidade de hipnose, registrou-se o índice BIS em intervalos de 5 segundos através do Monitor A-2000 XP (Aspect Medical Systems Inc).

Os relógios do monitor de anestesia e do Monitor A-2000 XP foram sincronizados, sendo os horários dos registros utilizados para acompanhar a simultânea evolução dos sinais.

Na sala cirúrgica, antes de se iniciar o procedimento anestésico, foram realizadas medidas de controle (ECG, FR, PPG, BIS, RC e PA). Durante este período, o paciente encontrava-se consciente e na posição supina. Os sinais de controle foram registrados em intervalos de 5 min para o paciente respirando espontaneamente e, posteriormente, ritmicamente à taxa de 12 resp/min (0,2 Hz) com razão inspiração/expiração (I:E) de 1:2.

A anestesia foi induzida e mantida através da infusão contínua de propofol com a técnica venosa total, alvo-controlada (sítio efetor - 3,5 µg/ml), utilizando o modelo farmacocinético Schneider que se encontra incorporado à bomba de infusão Injectomat TIVA (Fresenius Kabi).

A ventilação na fase pós-indução foi manualmente assistida à taxa de 12 resp/min (0,2 Hz) até o período de intubação. Após a intubação endotraqueal, realizou-se ventilação mecânica (taxa de 12 resp/min) no modo volume controlado (volume tidal: 8 ml/kg), sendo a relação inspiração/expiração (I:E) de 1:2.

Não foi utilizada pressão positiva ao final da expiração (PEEP ou CPAP = 0 cmH₂O) durante os registros, sendo a fracional inspirada de oxigênio (FiO₂) mantida em 100% e a capnometria (PETCO₂) mantida em níveis de 25-35 mmHg; ambos parâmetros foram monitorados pelo Cardiacap 5™.

4.1.3 Obtenção da Série RR

Para obter a série RR (tacograma), as ondas R do sinal de ECG foram detectadas utilizando algoritmo baseado em TAVARES (2003). Em testes realizados em seis voluntários, este algoritmo apresentou 99,98% de especificidade e 99,92% de sensibilidade.

Neste algoritmo, o ECG é filtrado para atenuar os componentes de frequência não pertencentes ao QRS. Posteriormente, os valores da forma de onda obtida são comparados a um limiar variável para se determinar a onda R. Mais detalhadamente, as etapas para a obtenção do tacograma são:

- ✓ Filtragem do ECG com um filtro Butterworth passa-faixa de 2ª ordem (10 a 25 Hz). Objetiva atenuar as variações de linha de base e, principalmente, reter componentes de frequência das ondas R, suprimindo os das ondas P e T (Figura 4.2). Para não introduzir deslocamento de fase, realizou-se a filtragem do ECG nas direções direta e reversa;
- ✓ Estimação da amplitude máxima das ondas R nos primeiros 5 segundos do sinal;
- ✓ Identificação das ondas R através de comparação a um limiar adaptativo calculado através da Eq. 4.1, que é válida no período entre detecções de ondas R;
- ✓ Após a detecção de valor acima do limiar, verifica-se, em um intervalo de 50ms, a amostra onde R tem seu valor de pico;
- ✓ Após cada detecção da onda R é dado um período refratário de 180ms (Figura 4.2), evitando nova detecção do mesmo evento;
- ✓ O instante de ocorrência do iésimo pico R ($t_R[i]$) é igual a soma do período t (Equação 4.1), com o instante de ocorrência anterior do pico R ($t_R[i - 1]$) mais 180 ms.

$$v_{limiar} = (V_0 - V_{min})e^{-\frac{t}{\tau}} + V_{min} \quad (4.1)$$

$$V_{min} = 0,5V_b \quad (4.2)$$

Onde:

v_{limiar} - limiar adaptativo;

V_0 – valor inicial do limiar adaptativo, sendo igual à amplitude da última onda R detectada;

V_{min} - valor mínimo do limiar adaptativo (Eq. 4.2). V_{min} assume novo valor após a detecção de uma onda R;

V_b - média dos últimos vinte valores de pico da onda R;

τ - constante de decaimento do patamar, fixada em 225 para a frequência de amostragem de 300SPS;

t - variável que mede intervalo entre duas detecções consecutivas de onda R. É incrementada a cada amostra testada. Faz-se a mesma igual a zero, 180ms após a detecção de uma onda R.

O instante de ocorrência da i ésima onda R ($t_R[i]$) e a medida do i ésimo intervalo entre ondas R consecutivas ($RR[i]$) estão relacionados através das Eqs. 4.3 e 4.4, respectivamente.

$$RR[i] = t_R[i + 1] - t_R[i]; \quad \text{para } 1 \leq i \leq N - 1 \quad (4.3)$$

$$t_{RR}[i] = t_R[i + 1] \quad (4.4)$$

onde $t_{RR}[i]$ é o instante de ocorrência do intervalo $RR[i]$.

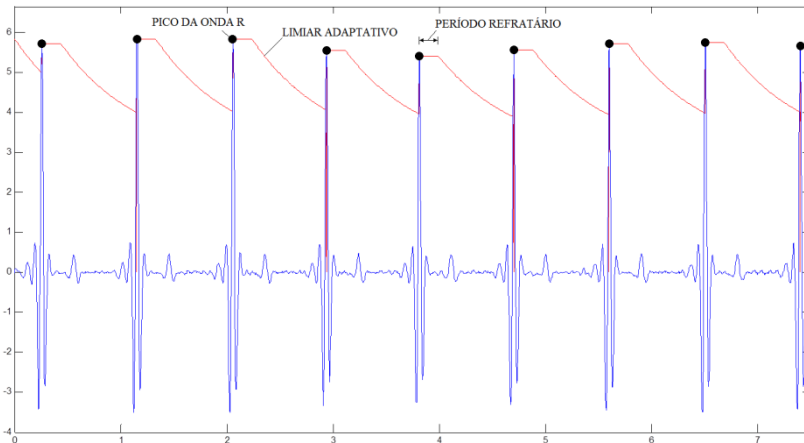


Figura 4.2: Sinal de ECG após filtragem por Butterworth (em azul) e detecção do instante de ocorrência da amplitude máxima das ondas R através de limiar adaptativo (em vermelho).

O intervalo RR medido quando da ocorrência de batimento ectópicos é 20% menor do que o intervalo RR anterior; assim, este pode ser identificado e removido da série. Foram também identificados os intervalos RR devidos à assistolia. Foi realizada a inspeção visual para verificação da correta identificação das ondas R, detecção de batimentos ectópicos e assistolia. Quando necessário, foi efetuado ajuste dos parâmetros do algoritmo de detecção das ondas R ou correção manual.

4.1.4 Obtenção da forma de onda do volume respiratório

A forma de onda do volume pulmonar (VP) foi calculada integrando-se (Eq. 4.5) a forma de onda do fluxo respiratório (Figura 4.3.a) (VAN DE LOUW *et al.*, 2008). A curva obtida foi filtrada através de um filtro Butterworth passa-alta de 2ª ordem ($f_{\text{coff}} = 0,1$ Hz) nas direções direta e reversa, para reduzir as variações de linha de base. A Figura 4.3.b ilustra a forma de onda resultante deste processamento.

$$VP(t) = \int_0^t FR(t)dt \quad (4.5)$$

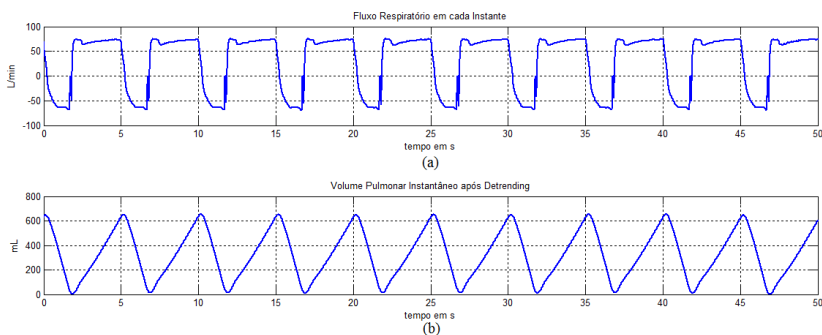


Figura 4.3: (a) Forma de onda do fluxo respiratório em VM no modo volume controlado; (b) Volume respiratório resultante.

4.1.5 Obtenção da Série Tempo de Trânsito de Pulso (PWTT)

O ECG e o PPG (registrado no dedo) são utilizados para obter a série tempo de trânsito da onda de pulso (PWTT – *pulse wave transit*

time). O PWTT (Figura 4.4) é definido como o intervalo entre o pico da onda R ($R[n]$) e o instante de início de subida da rampa sistólica do PPG (t_{PPG}) dentro de um mesmo ciclo cardíaco (BAGGIO, 2011). Tem sido mostrado que o inverso do PWTT ($IPWTT=1/PWTT$) está significativamente correlacionado com a pressão sanguínea sistólica (LASS et al., 2004; TENG e ZHANG, 2006).

Como a pressão não foi continuamente monitorada com cateter, este trabalho utiliza a série IPWTT como indicativo da variação da pressão sistólica.

Para determinar o PWTT, o instante $R[n]$ é identificado por meio do mesmo algoritmo usado para obter tacograma. O t_{PPG} corresponde à intersecção da linha de base do PPG com a tangente da seção mais íngreme da rampa sistólica. A seção mais íngreme da rampa sistólica pode ser detectada pela derivada do sinal de PPG (CHIU *et al.*; 1991).

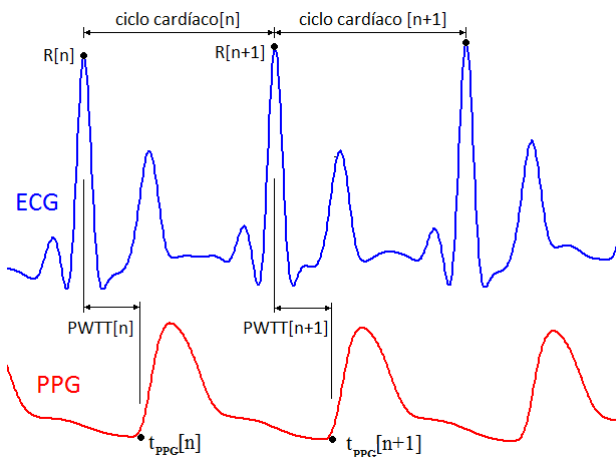


Figura 4.4: PWTT é o intervalo entre a onda R do ECG ($R[n]$) e o instante de início de subida da rampa sistólica do PPG (t_{PPG}).

As etapas para obter o PWTT são descritas a seguir:

- Filtra-se o PPG com filtro Butterworth passa-baixa de 8ª ordem com frequência de corte em 15Hz (CHIU *et al.*; 1991).
- Obtém-se a derivada do PPG filtrado (Figura 4.5). O maior valor desta forma de onda dentro de um ciclo cardíaco foi determinado através de comparação a limiar de forma similar à descrita para o ECG. O limiar foi obtido empiricamente, sendo igual a 30% do valor máximo do PPG. Os pontos da curva

- de PPG que correspondem ao maior valor da derivada são utilizados para determinar a reta tangente à rampa sistólica;
- Estabelece-se a linha de base como a reta horizontal que passa pelo ponto de valor mínimo da curva de PPG. Este ponto é detectado entre a onda R e o valor de pico da derivada do PPG;
 - Determina-se t_{PPG} como a interseção da linha de base e a reta tangente à rampa sistólica;
 - Compõe-se a série PWTT com o conjunto das medidas consecutivas da PWTT (Figura 4.4). $IPWTT=1/PWTT$.

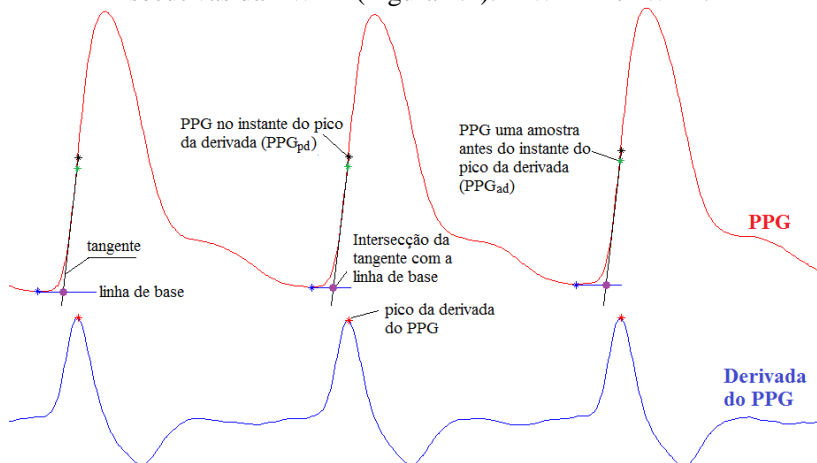


Figura 4.5: Ilustração de como t_{PPG} (ponto de interseção da linha de base com a reta tangente à rampa sistólica) é determinado para medir PWTT.

Assim como a série RR, a série IPWTT corresponde a sinal irregularmente amostrado. Conforme será visto nas próximas seções, a série IPWTT foi reamostrada a diferentes taxas para atender às demandas dos métodos utilizados.

4.2 PROCESSAMENTO DOS SINAIS

Neste trabalho, as investigações sobre o controle autônomo da VRC foram realizadas com os métodos não lineares (DFR e MCD), a SPWVD e por análise de sistemas multivariáveis (Capítulo 3). Esta seção descreve a implementação destes métodos.

4.2.1 Demodulação complexa modificada (MCD)

Para o cálculo de defasamento com o método MCD (Seção 3.4.2), é necessário realizar o pré-processamento dos sinais.

A forma de onda do volume pulmonar (VP) foi decimada para se obter amostragem em 4 SPS. As séries RR e IPWTT foram interpolados utilizando *spline* cúbica para esta mesma taxa. Estes sinais foram filtrados por Butterworth (6ª ordem) com banda de passagem centrada na frequência respiratória de 0,2 Hz ($0,2 \pm 0,03$ Hz) nas direções direta e reversa.

Há o risco eventual de que segmentos de sinais contendo artefatos (devido, por exemplo, apneia, movimentação do paciente) sejam utilizados na determinação do defasamento. Para assegurar a qualidade dos sinais utilizados nestas medidas, a frequência instantânea destes foi monitorada com o SPWVD para verificar se está contida na faixa de interesse ($0,2 \pm 0,03$ Hz); caso exceda $\pm 0,03$ Hz, o segmento do sinal é rejeitado. A amplitude da série RR foi também medida para ser comparada a dados da literatura. O procedimento é ilustrado na Figura 4.6 que contém a série RR (após filtragem passa-faixa: $0,2 \pm 0,03$ Hz), sua amplitude instantânea e a frequência instantânea.

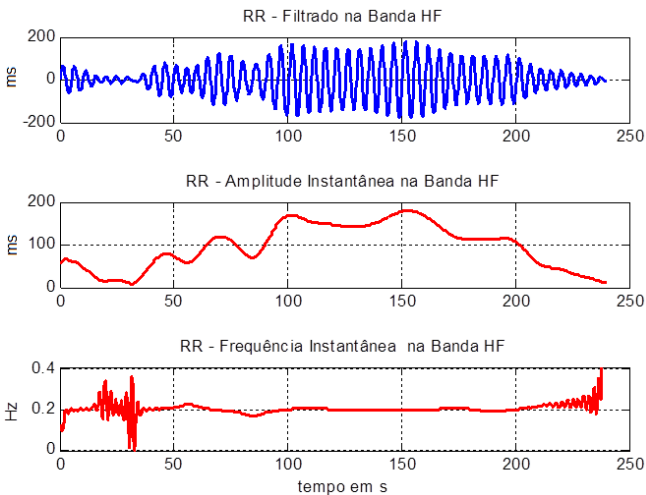


Figura 4.6: Exemplos da (a) série RR (filtrada na banda HF: $0,2 \pm 0,03$ Hz); (b) sua amplitude instantânea e (c) sua frequência instantânea calculados com o

SPWVD. No intervalo de 60 a 180s, o voluntário respirou à taxa de 12 resp/min.

Seguindo procedimento proposto por MONTI *et al.* (2002), obteve-se ainda, para a série RR, valores normalizados de ruído e dispersão de frequência utilizando o SPWVD (Seção 3.4.2). Em posse destes valores, é possível rejeitar segmentos de baixa qualidade do sinal, assegurando a confiabilidade das medidas. A Figura 4.7 ilustra o comportamento destes índices.

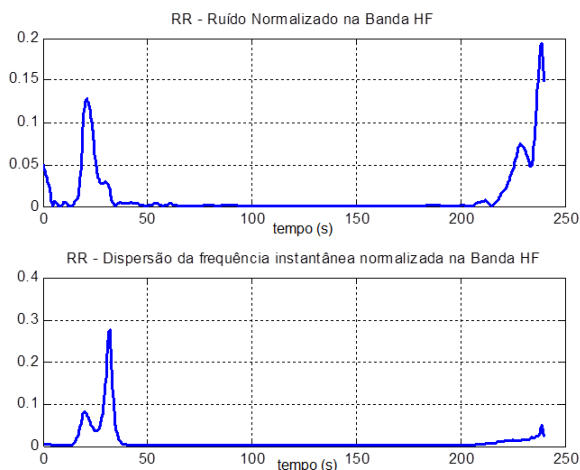


Figura 4.7: Ilustração do comportamento, obtido para a série RR (filtrada na banda HF: $0,2 \pm 0,03$ Hz), do: (a) Índice de ruído e (b) Índice de dispersão da frequência. No intervalo de 60 a 180s, o voluntário respirou à taxa de 12 resp/min.

Estes índices são comparados a limiar estabelecido empiricamente. Neste trabalho, arbitrou-se um limiar máximo de 0,03; para tal, realizou-se testes com sinais simulados para verificar valor dentro do qual se obtinha medidas confiáveis de fase.

4.2.2 Domínio da fase respiratória (DFR)

O VP foi reamostrado a 100SPS e submetido a filtro FIR passa-faixa (0,1 a 10 Hz; atenuação de 50 dB na banda de rejeição).

A fase respiratória instantânea é obtida através da transformada Hilbert do VP (Seção 3.4). Em seguida, detecta-se o início da expiração

que é adotado como referência de fase (0 ou 2π rad) e anota-se os instantes que correspondem a incrementos de $\pi/10$ radianos da fase respiratória (Figura 4.8).

Os ciclos respiratórios que contêm amostras consecutivas com diferença de fase superior a $\pi/10$ rad (produzidos por artefatos ou respiração abrupta) são excluídos, assim como aqueles com período superior a $(1/15)$ s.

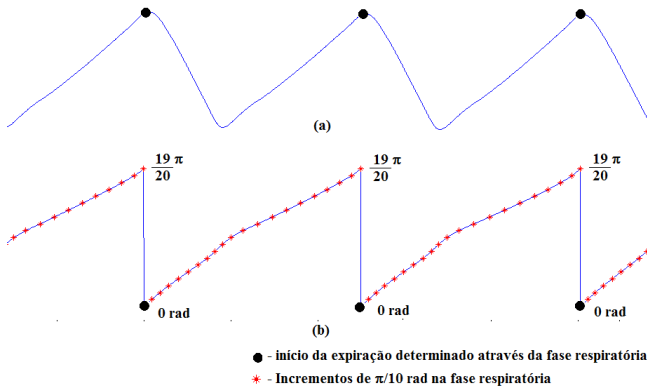


Figura 4.8: a) Volume respiratório; b) Fase respiratória. Os asteriscos (*) representam os incrementos de $\pi/10$ rad na fase respiratória que serão utilizados para amostrar as séries RR e IPWTT.

Neste método, a série RR e o IPWTT são reamostrados em intervalos de tempo que correspondem a consecutivos incrementos de $\pi/10$ radianos da fase respiratória (Seção 3.4.3). Para cada 10 ciclos respiratórios consecutivos, as séries RR e IPWTT reamostradas (Figura 4.9) são promediadas, tendo como referência, o início de cada fase expiratória (0 rad).

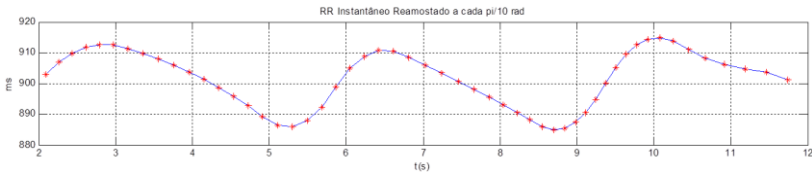


Figura 4.9: Instantes (*) nos quais a série RR foi reamostrada em incrementos consecutivos de $\pi/10$ rad na fase respiratória.

Posteriormente, ajusta-se uma função cosseno a cada uma das séries promediadas que possui amostras igualmente espaçadas de $\pi/10$ radianos da fase respiratória; obtém-se assim, o defasamento RR-VP, a amplitude da série RR e seus valores médios.

O resultado da medida de fase é apresentado, graficamente, no instante relativo à aquisição do último ciclo respiratório utilizado na promediação. Portanto, trata-se de uma série irregularmente amostrada. Por serem valores promediados, considera-se que a medida de fase possa ser menos suscetível à presença de artefatos.

4.2.3 Técnicas de análise de sistemas multivariáveis

Segmentos de 2 a 5 minutos (TASK FORCE, 1996) do VP e das séries RR e IPWTT, isentos de artefatos, foram selecionados durante as etapas de controle e pós-intubação/VM. O VP foi decimado para se obter amostragem em 1,5 SPS. As séries RR e IPWTT foram interpoladas utilizando spline cúbica para esta mesma taxa. Posteriormente, as séries RR e IPWTT foram normalizadas pela média; o VP, pela variância (CHEN *et al.*, 2008). As tendências destes sinais foram removidas (*detrending*) utilizando o método *smoothness priors approach* (TARVAINEN *et al.*, 2002). Para esta taxa de amostragem, o *detrending* corresponde a um filtro FIR passa-alta com frequência de corte de 0,0375 Hz.

A Eq. 3.3 (Seção 3.2.3) descreve o modelo autorregressivo usado para descrever as relações causais entre VP, série IPWTT e série RR. Assim, o número de variáveis deste processo é igual a 3; portanto, para o vetor $\mathbf{x}(n) = [x_1(n), x_2(n), x_3(n)]^T$, tem-se que $x_1 = \text{VP}$, $x_2 = \text{IPWTT}$ e $x_3 = \text{RR}$ (FAES e NOLLO, 2010 a e b).

A matriz de coeficientes foi determinada pelo método dos mínimos quadrados.

É verificada se a matriz covariância das inovações Σ_w é diagonal, ou seja, se as fontes de ruído são decorrelacionadas. Não sendo, o modelo AR produz resposta sem atraso, o que não corresponde a um sistema físico. Portanto, é aplicada a decomposição de Cholesky de modo a remover os efeitos da propagação imediata de Σ_w e os transferir para os coeficientes AR (FAES e NOLLO, 2010 a e b). A seguir, avalia-se se cada elemento da diagonal de Σ_w corresponde a ruído branco. Caso contrário, altera-se a ordem do modelo.

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para realizar a análise estatística foi utilizado o programa estatístico ACTION, software livre sob os termos da licença pública geral (GNU). A avaliação da normalidade dos dados foi realizada com o teste de Shapiro-Wilk. Para comparar conjunto de amostras normais utiliza-se o teste t-student; caso contrário, utiliza-se o teste de Wilconxon-Man-Whitney. O nível de significância considerado foi $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Este capítulo apresenta, inicialmente, medidas de fase realizadas com os métodos MCD e DFR para os sinais captados de voluntários. Tendo em vista estes resultados, o MCD foi utilizado para a análise de fase dos sinais de pacientes obtidos durante procedimento cirúrgico. Por fim, modelamento autorregressivo multivariáveis é aplicado aos sinais dos pacientes.

5.1 MEDIDAS DE DEFASAMENTO RR-VP PARA VOLUNTÁRIOS SUBMETIDOS A BLOQUEIO AUTONÔMICO

Para avaliar a adequação das técnicas MCD e DFR na obtenção da relação de fase entre a série RR e o sinal respiratório, realizaram-se experimentos com sinais amostrados de voluntários submetidos a bloqueio autonômico.

Os registros para avaliar o defasamento durante o bloqueio autonômico foram realizados com três voluntários na posição supina. Os voluntários respiraram espontaneamente durante dois minutos à taxa de 12 resp/min. As curvas apresentadas mostram análise do defasamento iniciada um minuto antes da respiração rítmica e encerrada um minuto após.

Numa primeira etapa, denominada de controle, sinais foram adquiridos dos três voluntários antes da aplicação das drogas. Na segunda etapa, um voluntário foi submetido a bloqueio com atropina; outro, a bloqueio com esmolol; o terceiro voluntário foi submetido a ambos os bloqueios em experimentos distintos. Após esta segunda etapa, o outro bloqueador foi aplicado tal que todos os voluntários estivessem submetidos a bloqueio duplo.

A frequência instantânea dos sinais foi monitorada com o SPVWD. A Tabela 5.1 apresenta as médias e os desvios-padrão da frequência da série RR na banda HF (RSA) nas diferentes etapas para os voluntários respirando à 0,2Hz (12 resp/min); apresenta ainda, para estas mesmas etapas, o valor médio da frequência instantânea da forma de onda do volume pulmonar (VP).

Tabela 5.1- Médias e desvios-padrão da frequência instantânea das séries RR e VP. Estas medidas foram realizadas para voluntários respirando à 0,2Hz nas etapas de controle, bloqueio com atropina (ou esmolol) e duplo.

Parâmetro	Controle	Atropina	Esmolol	Duplo
	média ($\pm dp$)	média ($\pm dp$)	média ($\pm dp$)	média ($\pm dp$)
Frequência RR Instantânea (Hz)	0,200 ($\pm 0,002$)	0,204 ($\pm 0,003$)	0,201 ($\pm 0,000$)	0,202 ($\pm 0,004$)
Frequência VP Instantânea (Hz)	0,200 ($\pm 0,002$)	0,201 ($\pm 0,002$)	0,201 ($\pm 0,000$)	0,200 ($\pm 0,001$)

As medidas de defasamento entre a série RR e o sinal respiratório medido com o MCD e o DFR são apresentadas a seguir.

5.1.2 Demodulação Complexa Modificada (MCD)

A Figura 5.1 mostra as formas de onda geradas pelo método MCD para medição do defasamento entre a série RR e VP (ϕ_{RR-VP}) para o voluntário 01 durante o período de controle, bem como a medida instantânea de defasamento obtida. A Tabela 5.2 apresenta os valores médios de defasamento obtidos em intervalos de 1 min; a Tabela 5.3, contém o valor médio de defasamento destes intervalos.

O valor medido pelo MCD foi igual a $242,84^\circ$ que corresponde ao defasamento do VP em relação à série RR (Figura 5.1a). Fisiologicamente, a série RR aumenta próximo ao início da expiração (Figura 2.9). Adotando-se o aumento da série RR como referência (fase zero), é possível observar que VP está adiantado em relação à série RR (Figura 5.1a). Convencionando-se que sinal negativo de defasamento indica que o aumento do VP precede o crescimento da série RR, tem-se que o VP está adiantado de $-117,16^\circ$ em relação à série RR. O mesmo procedimento foi adotado ao longo do texto para as outras medidas realizadas. Portanto, os valores de defasamento foram corrigidos para a faixa de -180° e $+180^\circ$ de tal forma que o sinal indique se o VP está adiantado ou atrasado em relação à série RR. Os valores médios de defasamento da Tabela 5.2 são apresentados graficamente no círculo trigonométrico na

Figura 5.2; no controle, as medidas de defasamento RR-VP situaram-se no 3º quadrante.

As Tabelas 5.2 e 5.3 também apresentam as medidas de defasamento obtidas com os voluntários sob bloqueio autonômico.

O defasamento RR-VP (Figura 5.3) durante bloqueio com atropina aproxima-se de zero grau, ficando contido nos 1º e 4º quadrantes.

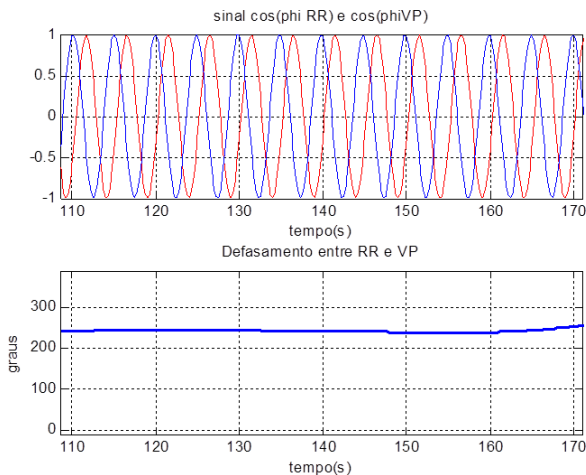


Figura 5.1: Aplicação do MCD para o voluntário 01 durante controle: (a) cosseno da fase da série RR (vermelho) e cosseno da fase de VP (azul); (b) defasamento instantâneo entre a série RR e o VP.

Tabela 5.2: Valores médios e desvios-padrão de defasamento RR-VP obtidos de medidas em intervalos de 60 segundos nas etapas de controle, bloqueio com esmolol, bloqueio com atropina e bloqueio duplo.

Voluntário	Etapa	ϕ_{RR-VP}		
		Média (°)	Média Corrigida (°)	$\pm dp$ (°)
Vol 01	Controle	242,84	-117,16	2,50
Vol 02	Controle	241,93	-118,07	3,10
Vol 03	Controle	238,51	-121,49	9,23
Vol 01	Atropina	10,50	10,50	2,15
Vol 02	Atropina	344,12	-15,88	27,25
Vol 01	Esmolol	250,39	-109,43	18,66
Vol 03	Esmolol	225,78	-134,22	3,34
Vol 01	Duplo	37,50	37,50	6,10
Vol 02	Duplo	334,84	-25,16	14,34
Vol 03	Duplo	331,94	-28,06	4,87

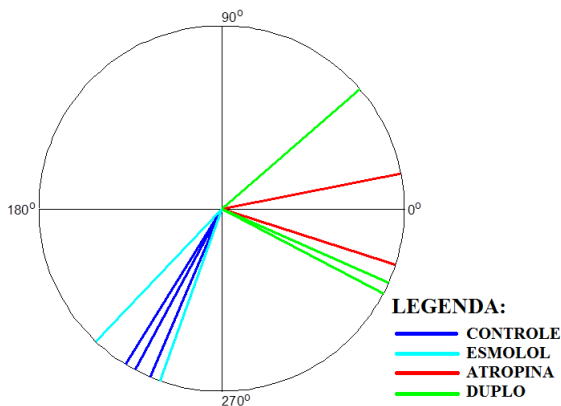


Figura 5.2: Círculo trigonométrico com as medidas de defasamento ϕ_{RR-VP} obtidas com o MCD para todos os voluntários durante as etapas de controle, bloqueio com esmolol, bloqueio com atropina e bloqueio duplo.

Tabela 5.3 - Valores médios e desvios-padrão de defasamento dos dados apresentados na TABELA 5.2 para as diferentes etapas.

Etapa	ϕ_{RR-VP}	
	Média (°)	$\pm dp$ (°)
Controle	-118,91	2,28
Atropina	-2,69	18,65
Esmolol	-121,83	17,53
Duplo	-5,24	34,07

As Figuras 5.4 e 5.5 mostram, respectivamente, as formas de onda geradas pelo método MCD para a medição do defasamento RR-VP durante bloqueio simpático sob esmolol e sob bloqueio duplo (atropina+esmolol). O defasamento para bloqueio com esmolol está no 3º quadrante (Figura 5.2). Assim como no bloqueio com atropina, as medidas de defasamento no bloqueio duplo situaram-se nos 1º e 4º quadrantes (Figura 5.2).

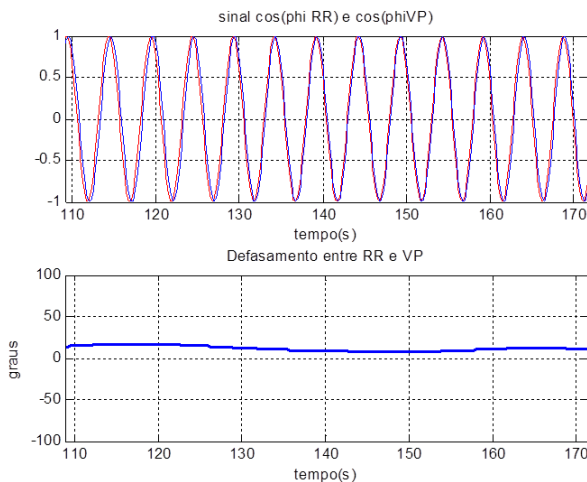


Figura 5.3: Aplicação do MCD para o voluntário 01 durante bloqueio vagal com atropina: (a) cosseno da fase da série RR (vermelho) e cosseno da fase de VP (azul); (b) defasamento instantâneo entre a série RR e o VP.

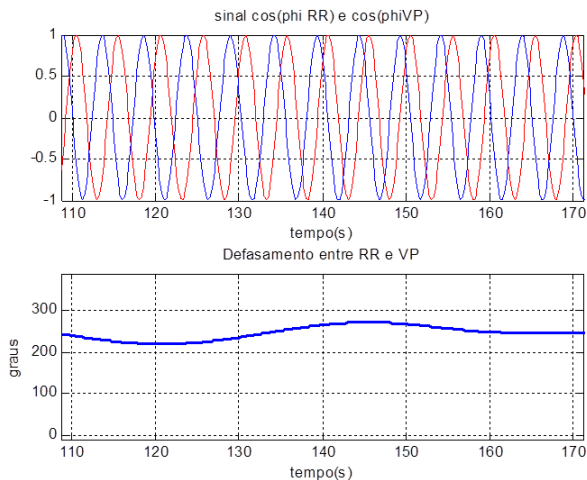


Figura 5.4: Aplicação do MCD para o voluntário 01 durante bloqueio simpático com esmolol: (a) cosseno da fase da série RR (vermelho) e cosseno da fase de VP (azul); (b) defasamento instantâneo entre a série RR e o VP.

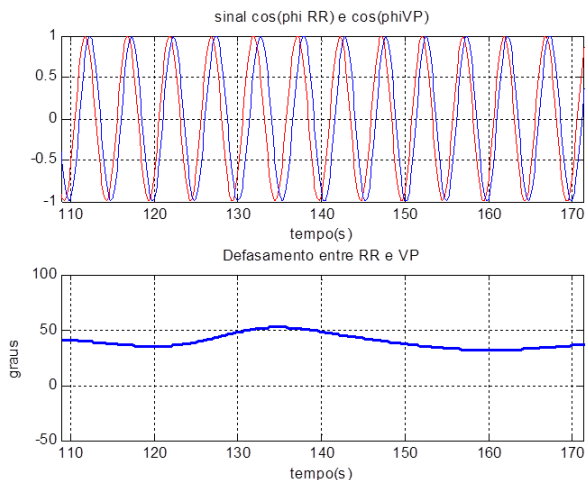


Figura 5.5: Aplicação do MCD para o voluntário 01 durante bloqueio duplo: (a) cosseno da fase da série RR (vermelho) e cosseno da fase de VP (azul); (b) defasamento instantâneo entre a série RR e o VP.

5.1.2 Domínio da Fase Respiratória

O DFR foi aplicado aos mesmos intervalos usados para obter as medidas de defasamento com o MCD. Ciclos respiratórios com período superior a $(1/0,15)$ s, com decrescimento de fase ou com diferença de fase superior a $\pi/10$ rad entre amostras consecutivas de VP foram excluídos da análise (Figura 5.6). Em função destes critérios de exclusão, o registro do voluntário 01 durante o período de bloqueio com esmolol não apresentou intervalo adequado para análise.

A Figura 5.7 apresenta o defasamento entre o VP e a série RR (ϕ_{VP-RR}), a amplitude média (A_{RR}) e a duração média (B_{RR}) dos intervalos RR promediados, já com a exclusão dos ciclos respiratórios irregulares (Figura 5.6).

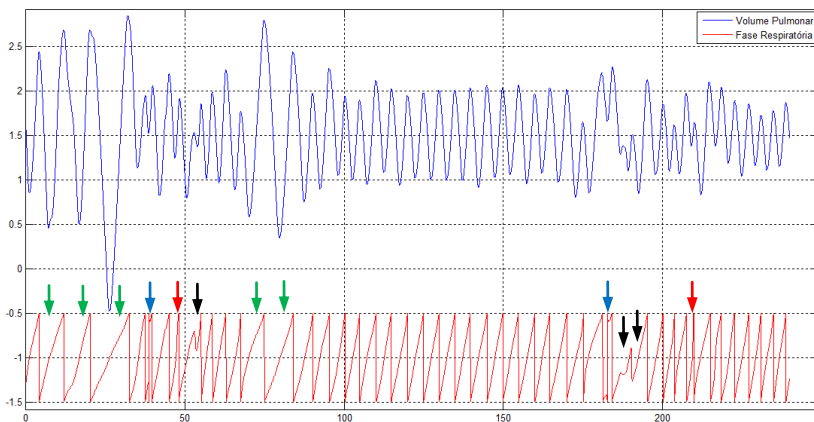


Figura 5.6: Ilustração de restrições à aplicação do método DFR. Forma de onda do volume pulmonar (VP) do voluntário 01 durante controle e sua correspondente fase respiratória. As setas verdes indicam ciclos com período superior a $(1/0,15)$ s; as setas pretas mostram oscilações de fase; as setas vermelhas mostram ciclos que apresentaram diferença de fase superior a $\pi/10$ rad entre amostras consecutivas de VP e, as azuis, ciclos com decrescimento e com diferença de fase superior a $\pi/10$ rad entre amostras consecutivas.

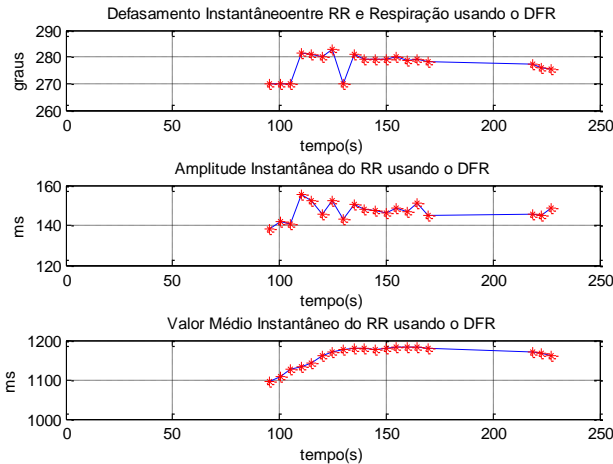


Figura 5.7: Defasamento entre VP e a série RR (ϕ_{VP-RR}), a amplitude média (A_{RR}) e a duração média (B_{RR}) dos intervalos RR promediados com o método DFR para o voluntário 01 durante controle. Não há valores válidos entre 0 e 95s e entre 170 e 219s devido as irregularidades da fase do sinal respiratório (Figura 5.6). O sinal * indica instante correspondente à medida válida.

A Tabela 5.4 apresenta, para intervalos de 1 minuto, os valores médios de defasamento (ϕ_{VP-RR} e ϕ_{RR-VP}), a amplitude média (A_{RR}) e a duração média (B_{RR}) dos intervalos RR promediados. A Tabela 5.5 apresenta a média dos valores apresentados na Tabela 5.4 para cada etapa: controle, bloqueio com atropina, bloqueio com esmolol e bloqueio duplo.

Tabela 5.4 - Cálculo com DFR para intervalos de 1 minuto do defasamento entre a série RR e VP (ϕ_{RR-VP}), da amplitude média (A_{RR}) e da duração média (B_{RR}) dos intervalos RR promediados. Etapas de controle, bloqueio com esmolol, bloqueio com atropina e bloqueio duplo.

DFR	FASE	Defasamento			A_{RR} (ms)		B_{RR} (ms)	
		ϕ_{VP-RR} (°)	ϕ_{RR-VP} (°)	$\pm dp$	média	$\pm dp$	média	$\pm dp$
Vol 01	Controle	277,89	-82,11	4,66	147,56	4,37	1161,08	25,31
Vol 02	Controle	270,12	-89,88	0,97	50,81	10,80	828,17	6,08
Vol 03	Controle	265,04	-94,96	3,20	42,72	25,54	946,79	7,43
Vol 01	Atropina	29,17	29,17	2,21	4,37	0,24	569,75	1,37
Vol 02	Atropina	323,41	-36,59	2,35	11,30	0,52	629,45	4,97
Vol 03	Esmolol	261,31	-98,69	2,64	25,50	5,57	1133,37	3,17
Vol 01	Duplo	56,63	56,63	1,45	4,08	0,17	586,67	2,06
Vol 02	Duplo	325,26	-34,74	3,80	17,87	0,92	724,92	1,70
Vol 03	Duplo	353,06	-6,94	1,17	25,32	2,06	810,72	5,06

Tabela 5.5 - Médias e desvios padrão de ϕ_{RR-VP} , da amplitude média e da duração média da série RR de cada voluntário apresentada na Tabela 5.4. Etapas de controle, bloqueio com atropina, bloqueio com esmolol e bloqueio duplo.

Fase	ϕ_{RR-VP} (°)		A_{RR} (ms)		B_{RR} (ms)	
	Média	$\pm dp$	média	$\pm dp$	média	$\pm dp$
Controle	-88,99	1,86	2,94	10,85	13,57	10,73
Atropina	-3,71	46,50	2,28	4,90	0,38	42,21
Esmolol	-98,69		2,64		5,57	
Duplo	4,99	163,71	2,14	1,45	1,05	0,95

A Figura 5.8 mostra, no círculo trigonométrico, os valores médios de defasamento RR-VP da Tabela 5.4. Os defasamentos para controle situaram-se no 3° e 4° quadrante, em torno de 270°. Para bloqueio com esmolol, o defasamento situou-se no 3° quadrante. Para bloqueio com atropina, situaram-se no 1° e 4° quadrante. Para o bloqueio duplo, situaram-se no 1° e 4° quadrante.

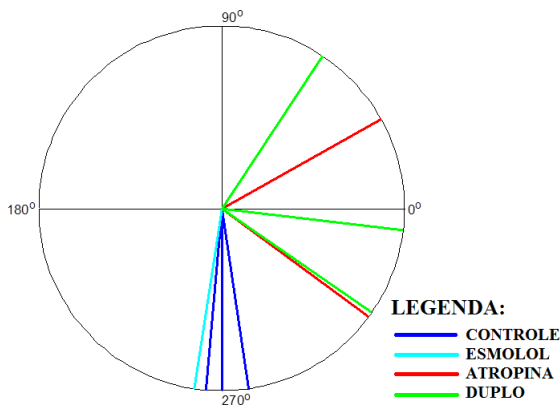


Figura 5.8: Círculo trigonométrico com as medidas de defasamento ϕ_{RR-VP} obtidas com o DFR para todos os voluntários durante as etapas de controle, bloqueio com esmolol, bloqueio com atropina e bloqueio duplo.

5.2 RESULTADOS PARA PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA

Foram realizados registros de sinais de 12 pacientes antes (etapa de controle) e durante o procedimento cirúrgico (etapa de pós-intubação/ventilação mecânica (VM)).

Não foi possível analisar a etapa de pós-indução com ventilação assistida. Isto se deveu aos elevados índices de ruído e de dispersão da frequência da série RR (Seção 3.4.1) decorrentes de taxa respiratória irregular, incluindo a frequente ocorrência de apneia (devido ao efeito depressor cardiorrespiratório do propofol), e artefatos (devidos à manipulação do paciente para intubação).

Na etapa de pós-intubação/VM, o BIS nunca superou 55, sendo que BIS abaixo de 60 indica estado de inconsciência e anestesia geral; o valor médio do BIS ficou abaixo 40, ou seja, paciente sob anestesia profunda. A Figura 5.9 mostra um típico registro do índice BIS.

Alguns dos registros foram realizados com taxa respiratória diferente de 12 resp/min, sendo por esta razão, descartados da análise; foram eles: três registros realizados durante etapa de controle, dois registros na etapa de pós-intubação/VM e um registro completo.

Durante o período de controle, a aquisição dos registros foi, em geral, inferior a dois minutos. Isto ocorreu devido à dificuldade encon-

trada pelos pacientes em respirar à taxa de 12 resp/min e limitações de tempo inerentes às atividades de um centro cirúrgico.

Para o modelamento autorregressivo multivariáveis, requer-se registros com duração superior a dois minutos, conforme recomendação da TASK FORCE (1996) para a análise espectral de curto-termo. Por esta razão, apenas três pacientes tiveram os registros de controle analisados por esta técnica; para dois pacientes, o registro teve duração de 2 minutos e para o terceiro, 5 minutos. Para a etapa de pós-intubação/VM, os sinais foram analisados em intervalos de registro contínuo com duração de 5 min.

Houve também dificuldades no registro da tendência da pressão sanguínea arterial (PA); obteve-se apenas três registros da tendência da PA durante a etapa de controle e quatro registros na etapa pós-intubação/VM. Como não foi possível registrar a tendência PA de todos os pacientes, as alterações da tendência da PA sistólica (PAS) foram estimadas com o valor médio do IPWTT (IPWTTm). O IPWTTm foi obtido através do cálculo do valor médio de 30 amostras efetivadas no tempo correspondente da última amostra. A Figura 5.10 mostra a similaridade entre as formas de onda da tendência PAS e o IPWTTm.

Os valores médios e desvios-padrão do índice BIS, da tendência da PAS, da tendência do RC e o IPWTTm dos pacientes nas etapas de controle e pós-intubação/VM são apresentados na Tabela 5.6. Houve significativa diferença entre o índice BIS registrado nas etapas de controle e pós-intubação/VM ($p < 0,05$); o mesmo não ocorreu para o RC, para a PAS e para o IPWTTm ($p > 0,05$).

Tabela 5.6 - Valores médios e desvios-padrão (dp) do índice BIS, da PAS, do RC e do IPWTTm. Estes valores foram obtidos dos sinais adquiridos de n pacientes nas etapas de controle e pós-intubação/VM. Na última coluna, significância (p) da comparação entre médias.

Parâmetro	Controle		Pós-Intubação/VM		p
	Média (±dp)	n	Média (±dp)	n	
BIS	90,73 (±5,4)	8	37,58 (±7,77)	9	$6,70 \times 10^{-11}$
RC (bpm)	73,86 (±13,77)	8	74,28 (±11,30)	9	0,95
PAS (mmHg)	103,28 (±32,75)	3	98,90 (±16,90)	4	0,82
IPWTTm (ms^{-1})	3,68 (±2,06)	8	4,03 (±0,42)	9	0,48

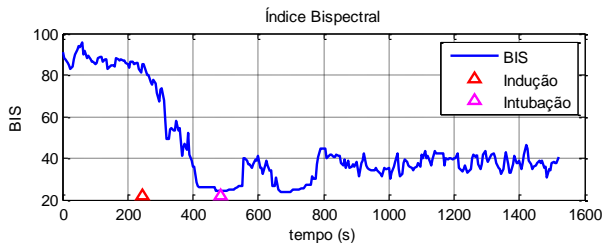


Figura 5.9: Exemplo de medidas do índice BIS obtido com o monitor A-2000 XP da Aspect Medical Systems Inc.

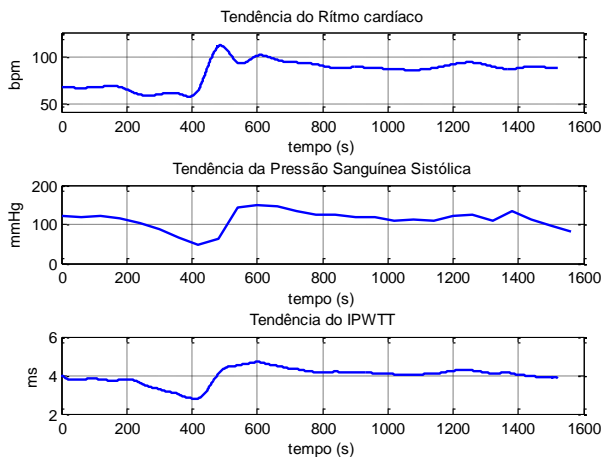


Figura 5.10: Exemplo de curvas (a) da tendência RC, (b) da tendência da PAS (ambas obtidas com o monitor Cardiacap/5) e (c) do IPWTTm (calculada a partir das medidas de ECG e PPG).

5.2.1 Medidas de defasamento RR-VP e IPWTT-VP

A Tabela 5.7 apresenta, para cada paciente, os valores médios da amplitude e frequência da série RR e da frequência do VP durante as etapas de controle e pós-intubação/VM. Estes valores foram obtidos com o SPWVD na banda HF. A Tabela 5.8 apresenta as médias e desvios-padrão da frequência da série RR e da frequência do VP, na banda HF, para todos os pacientes apresentados na Tabela 5.7. As frequências da série RR e do VP na banda HF não apresentaram diferenças significa-

tivas entre as etapas de controle (respiração espontânea rítmica) e pós-intubação/VM.

A amplitude da RSA na pós-intubação/VM reduziu em relação ao controle. Este comportamento foi também observado nos estudos de KANAYA *et al.* (2003) e MÄENPÄÄ *et al.* (2007).

Tabela 5.7 - Valores médios e desvios-padrão da amplitude e frequência da série RR e da frequência do VP para cada paciente. Valores obtidos com o SPWVD de sinais captados durante as etapas de controle e pós-intubação/VM.

Paciente	Amplitude RR (ms)		Frequência RR (Hz)		Frequência VP (Hz)	
	Controle	Pós-Intubação	Controle	Pós-Intubação	Controle	Pós-Intubação
30401	-	1,93 (±0,24)	-	0,2 (±0,002)	-	0,2 (±0,000)
200401	9,41 (±3,42)	5,08 (±2,93)	0,191 (±0,015)	0,201 (±0,003)	0,192 (±0,016)	0,201 (±0,004)
230401	17,47 (±0,23)	8,31 (±5,5)	0,201 (±0,006)	0,2 (±0,002)	0,201 (±0,006)	0,2 (±0,000)
230402	14,21 (±2,63)	3,25 (±1,35)	0,191 (±0,003)	0,2 (±0,002)	0,191 (±0,003)	0,199 (±0,000)
250401	10,08 (±1,31)	9,19 (±4,33)	0,184 (±0,006)	0,198 (±0,005)	0,183 (±0,005)	0,198 (±0,005)
80501	3,96 (±1,11)	3,75 (±2,02)	0,201 (±0,012)	0,199 (±0,002)	0,201 (±0,011)	0,199 (±0,000)
80502	-	4,08 (±0,94)	-	0,199 (±0,001)	-	0,198 (±0,005)
170501	43,49 (±5,96)	-	0,207 (±0,003)	-	0,208 (±0,002)	-
230501	9,92 (±3,61)	-	0,209 (±0,014)	-	0,208 (±0,002)	-
300501	-	2,69 (±1,54)	-	0,2 (±0,002)	-	0,2 (±0,003)
80601	9,00 (±5,58)	5,77 (±2,67)	0,204 (±0,009)	0,2 (±0,001)	0,213 (±0,004)	0,2 (±0,000)

Tabela 5.8: Médias e desvios-padrão dos parâmetros dos pacientes apresentados na Tabela 5.7. Na última coluna, significância (p) da comparação entre médias.

Parâmetro (medidos na banda HF)	Controle		Pós-Intubação/VM		p
	Média ($\pm dp$)	n	Média ($\pm dp$)	n	
Frequência da série RR (Hz)	0,198 ($\pm 0,009$)	8	0,200 ($\pm 0,001$)	9	0,695
Frequência do VP (Hz)	0,200 ($\pm 0,010$)	8	0,200 ($\pm 0,001$)	9	0,481

n: número de pacientes.

Foram excluídos da análise, segmentos da série RR com ruído e dispersão de frequência com valores normalizados superiores a 0,03. A Figura 5.11 mostra exemplos de segmentos excluídos com base nestes índices. Foram também excluídos, os segmentos com apneia ou taxa respiratória irregular (Figura 5.12). Estes artefatos, como se observa na Figura 5.13, produzem grandes variações no defasamento RR-VP, podendo atingir ou exceder 360° , ou seja, um ou mais ciclos respiratórios completos.

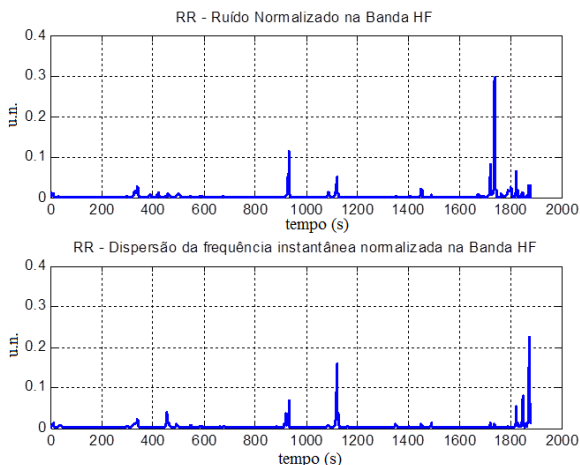


Figura 5.11: Medidas da série RR (banda HF) do paciente 2304_02 sob cirurgia: (a) ruído e (b) dispersão de frequência. Baseados nestes índices, foram excluídos da análise os intervalos: 918-934s; 1117-1125s e 1718s até o final do registro.

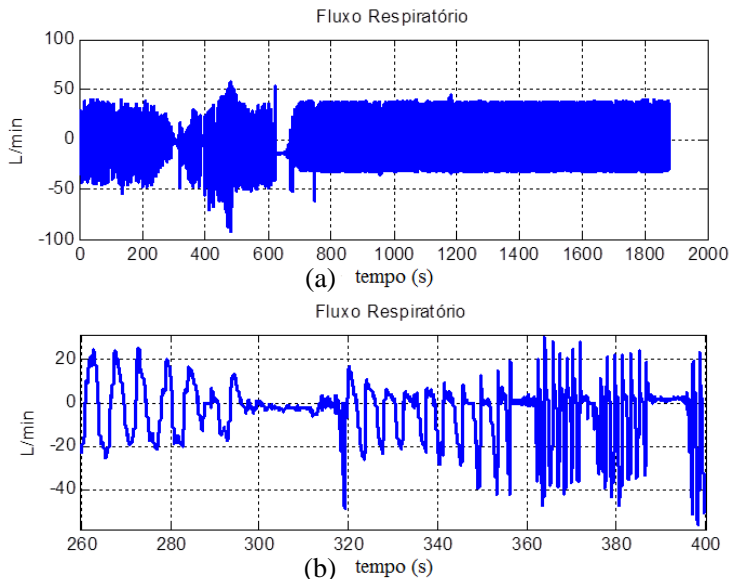


Figura 5.12: Fluxo respiratório do paciente 2304_02; (a) registro completo onde ocorre apneia (fluxo próximo a zero) devido ao efeito depressor respiratório do propofol; (b) ampliação de segmento da pós-indução com apneia (296 a 317s) e taxa respiratória irregular (a partir de 360s) decorrentes do procedimento de intubação anotado em 385s.

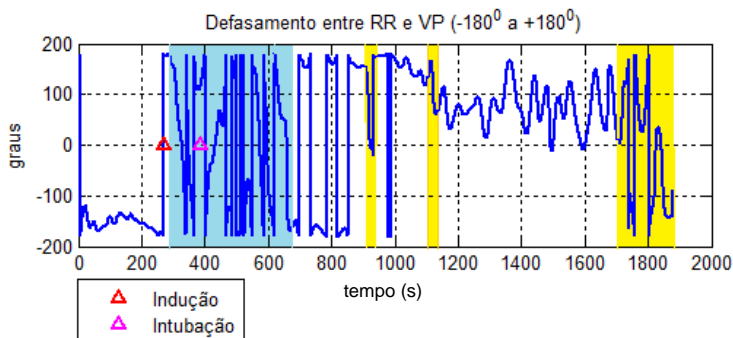


Figura 5.13: Defasamento RR-VP do paciente 2304_02. Os intervalos destacados em azul claro e amarelo indicam, respectivamente, taxa respiratória irregular e ruído elevado.

Nos pacientes adequadamente anestesiados ($BIS < 60$) sob ventilação mecânica, também se observou, em intervalos isentos de artefatos, segmentos com variação progressiva do defasamento RR-VP que atin-

giu ou superou 360° (Figura 5.14). Nestes segmentos, o valor médio do defasamento não pôde ser calculado. Houve grande variabilidade do defasamento RR-VP na maioria dos pacientes. Para ilustrar tal variabilidade, apresenta-se a seguir, o valor médio de segmentos de 1 minuto sem artefatos em que o desvio padrão foi inferior a 90° .

A Tabela 5.9 apresenta as médias e os desvios-padrão dos valores médios de defasamento RR-VP calculados para as etapas de controle e de pós-intubação/VM. A Figura 5.15 mostra, no círculo trigonométrico, os valores médios de defasamento RR-VP para cada paciente em segmentos de um minuto.

Como pode ser observado pelos valores de desvios-padrão de defasamento RR-VP da Tabela 5.9, bem como dos círculos trigonométricos da Figura 5.15, há uma maior variabilidade intrapaciente na etapa de pós-intubação/VM quando comparada a etapa de controle. Dois pacientes (P0805_02 e P0304_01) apresentaram defasamento RR-VP com menor variabilidade.

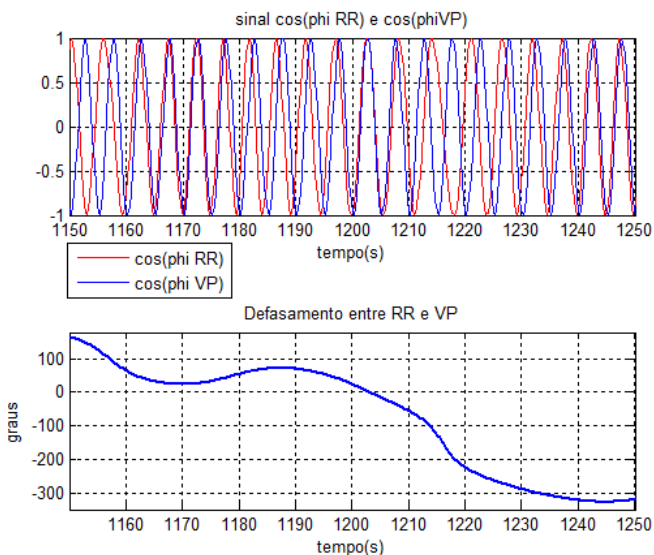
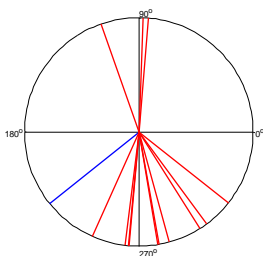


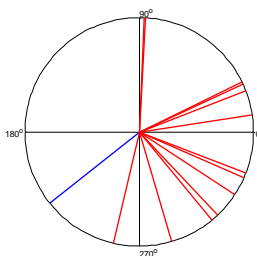
Figura 5.14: Defasamento RR-VP em segmento sem artefatos durante a etapa pós-intubação/VM sob anestesia profunda (BIS<40). (a) Representação cossenoidal da série RR (vermelho) e do VP (azul). (b) Variação progressiva do defasamento RR-VP que supera 360° . Em 1150s, o defasamento RR-VP é, aproximadamente, 163° ; em 1203s, é nulo; progressivamente, atinge -327° .

Tabela 5.9: Médias e desvios-padrão dos valores médios de defasamento RR-VP obtidos de segmentos de 1 min durante as etapas de controle e de pós-intubação/VM.

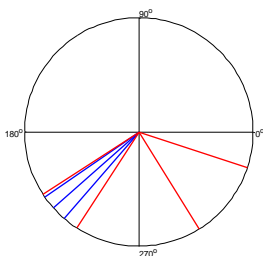
MCD	ϕ_{RR-VP}			
Etapa	Controle		Pós_Intubação/VM	
pac	média	$\pm dp$	média	$\pm dp$
30401	-	-	29,78	8,25
200401	-141,53	12,32	-7,47	57,07
230401	-138,10	7,24	-86,56	59,08
230402	-155,67	12,13	87,48	84,96
250401	-165,30	9,69	-3,20	36,02
80501	-121,56	34,64	-11,71	39,90
80502	-	-	12,60	10,72
170501	-147,24	5,70	-	-
230501	-141,24	9,90	-	-
300501	-	-	-38,68	78,46
80601	-152,79	1,81	-37,17	39,51



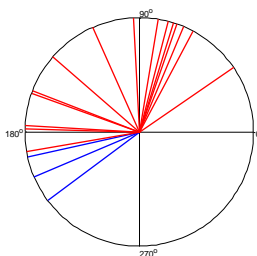
(P230501) P300501



P2004_01



P2304_01



P2304_02

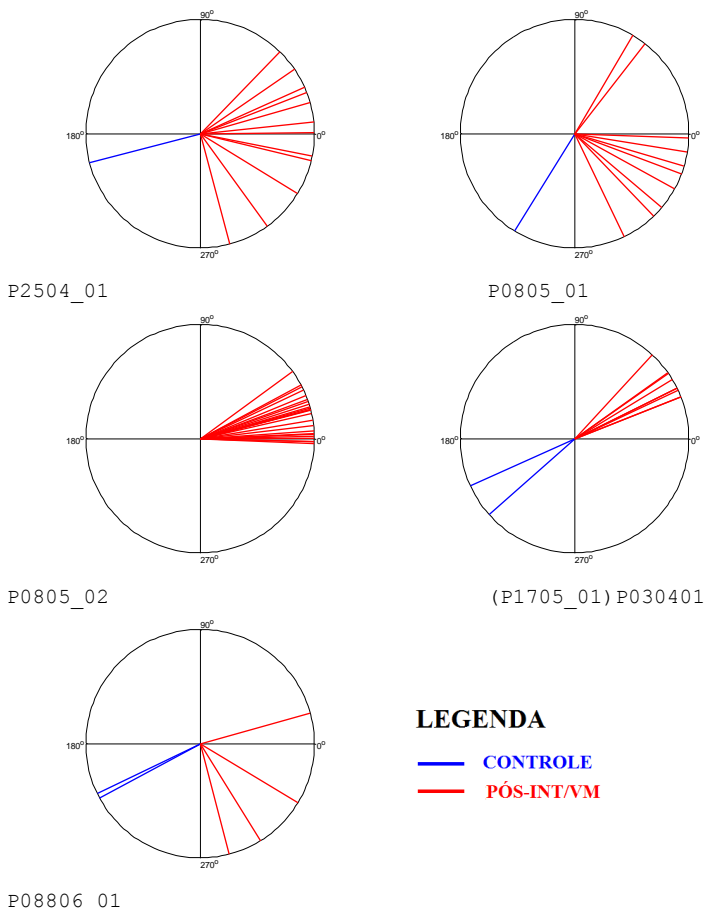


Figura 5.15: Círculo trigonométrico para cada paciente com os valores médios de defasamento RR-VP medidos em segmentos de 1 minuto durante as etapas de controle e pós-intubação.

A Tabela 5.10 apresenta as médias e desvios-padrão de defasamento RR-VP para todos os pacientes apresentados na Tabela 5.9. A Figura 5.16a mostra os valores médios da Tabela 5.9 no círculo trigonométrico; observa-se que os valores de defasamento RR-VP durante a etapa de controle encontram-se no 3º quadrante; na etapa de pós-intubação/VM, distribuem-se por todos os quadrantes com uma maior concentração nos 1º e 4º quadrantes. A Figura 5.16b apresenta a média geral e os desvios-padrão da Tabela 5.10; pode-se observar que o valor

médio da etapa de pós-intubação/VM, diferem-se significativamente em relação ao controle ($p < 0,05$).

Tabela 5.10: Médias e desvios-padrão dos valores médios de defasamento RR-VP apresentados na Tabela 5.8. Na última coluna, significância (p) da comparação entre médias.

MCD	ϕ_{RR-VP}				p
	Controle		Pós_Intubação/VM		
Etapa	média	dp	média	dp	
	-145,4	13,16	-6,1	48,65	$1,95 \cdot 10^{-06}$

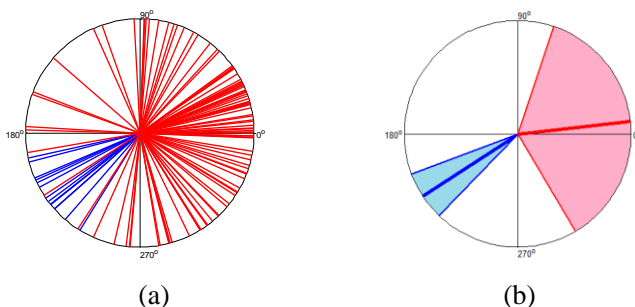


Figura 5.16: Círculo trigonométrico com: (a) os valores médios de defasamento RR-VP de cada paciente (Tabela 5.9) nas etapas de controle (azul) e pós-intubação (vermelho); (b) Média e desvio-padrão para todos os pacientes (Tabela 5.10) durante as etapas de controle (azul) e pós-intubação (vermelho).

A Tabela 5.11 apresenta os valores médios e os desvios-padrão de defasamento IPWTT-VP calculados para cada paciente nas etapas de controle e de pós-intubação/VM. A Figura 5.17a mostra estes mesmos valores médios no círculo trigonométrico. Estes valores de defasamento IPWTT-VP foram calculados para os mesmos períodos válidos para o defasamento RR-VP.

Houve problemas no registro do PPG durante alguns destes segmentos, tendo sido os mesmos excluídos da análise; em função disto, não foi possível realizar medidas durante a etapa de controle do paciente P080601.

A Tabela 5.12 apresenta as médias e desvios-padrão dos valores de defasamentos IPWTT-VP apresentados na Tabela 5.11. Os desvios-padrão do defasamento IPWTT-VP da Tabela 5.12 e os círculos trigo-

nométricos da Figura 5.17b mostram pequena variabilidade intrapaciente em ambas as etapas.

Durante a pós-intubação/VM, o paciente P030401 apresentou defasamento IPWTT-VP (Tabela 5.11) no 4º quadrante. Este resultado difere dos obtidos para os demais pacientes e do que encontrou VAN DE LOUW *et al.* (2008) para defasamento entre a PAS e o VP.

Tabela 5.11: Médias e desvios-padrão dos valores médios de defasamento IPWTT-VP obtidos de segmentos estáveis de 1 min durante as etapas de controle e de pós-intubação/VM.

MCD	$\phi_{IPWTT-VP}$			
	Controle		Pós_Intubação/VM	
pac	Média	dp	média	dp
30401	-	-	-66,05	6,86
200401	-76,04	20,84	68,15	28,47
230401	-111,64	6,37	46,59	6,87
230402	-46,77	6,19	51,92	13,76
250401	-74,06	9,34	43,93	9,56
80501	-63,70	33,51	35,84	39,90
80502	-	-	42,28	8,68
170501	-91,95	5,96	-	-
230501	-71,11	34,87	-	-
300501	-	-	38,56	11,41
80601	-	-	35,46	22,65

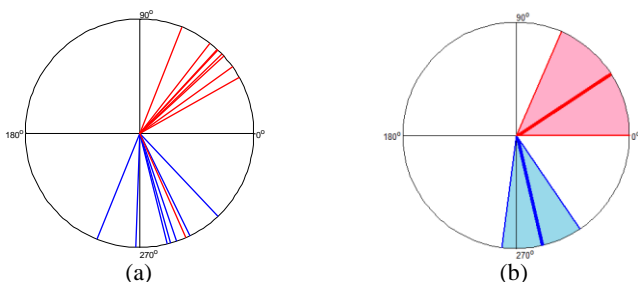


Figura 5.17: Círculo trigonométrico com: (a) os valores médios de defasamento IPWTT-VP de cada paciente (Tabela 5.10) nas etapas de controle (azul) e pós-

intubação (vermelho); (b) Média e desvio-padrão para todos os pacientes (Tabela 5.11) durante as etapas de controle (azul) e pós-intubação (vermelho).

Tabela 5.12: Médias e desvios-padrão dos valores médios de defasamentos IPWTT-VP apresentados na Tabela 5.11.

MCD	ϕ IPWTTxVP				
Etapa	Controle		Pós-Intubação/VM		Valor p
	Média	dp	média	dp	
	-76,47	20,64	32,96	38,47	0,0025

5.2.3 Técnicas de Análise de Sistemas Multivariáveis

A Figura 5.18 mostra exemplo da seleção da ordem do modelo para sinais amostrados do paciente p230401 durante a etapa de controle pelos critérios AIC e MDL, bem como, o erro quadrático médio associado a cada ordem. Para este exemplo, a ordem determinada por estes critérios foi igual a 4.

A Figura 5.19 apresenta gráficos das respostas ao impulso (VP→IPWTT, RR→IPWTT, VP→RR e IPWTT→RR) obtidas para o modelo de ordem 4 do paciente p230401 durante a etapa de controle. Esta ordem foi considerada adequada, pois as respostas ao impulso são similares as obtidas por MULLEN *et al.*(1997) e CHEN *et al.* (2008), ressaltando que se utiliza RR em vez de RC neste trabalho.

As ordens para o modelo obtidas com os critérios AIC e MDL para a etapa de pós-intubação/VM situaram-se entre 7 e 18 para todos os pacientes. A Figura 5.20 apresenta gráficos das respostas ao impulso obtidas para o modelo de ordem 18 do paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM. As respostas ao impulso VP→IPWTT e RR→IPWTT, mecanicamente mediadas, diferem-se daquelas obtidas por MULLEN *et al.* (1997) ou das observadas na Figura 5.19. Devido à reversão da pressão intratorácica pela VM, estas respostas ao impulso devem ser invertidas em relação às da Figura 5.19.

Devido a estas observações, adotou-se para a etapa VM, ordem em torno de 5, acompanhando estudo anteriores (TRIEDMAN *et al.*, 1995; FAES e NOLLO, 2010 a e b). Adicionalmente, avaliou-se se a ordem selecionada proporciona elementos do vetor inovação (\mathbf{w}) como sendo ruídos brancos com nível de confiança maior ou igual a 95,4% de

acordo com o teste de Anderson (BASELLI *et al.*, 1988). De acordo com critério adotado, as ordens para a etapa de pós-intubação/VM ficaram entre 3 e 8.

A Figura 5.21 reapresenta os gráficos da Figura 5.20 obtidos para modelo com ordem 4.

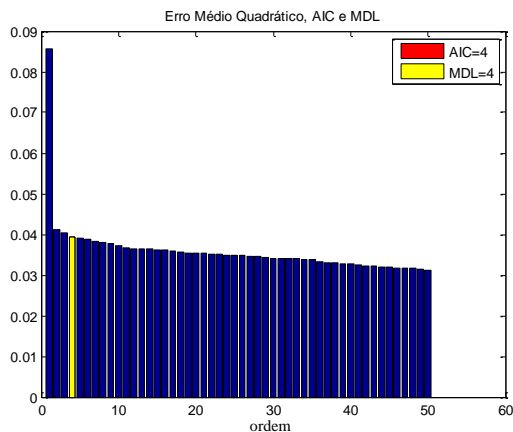


Figura 5.18: Erro quadrático médio do modelo MV para ordens de 1 a 50. A barra vertical amarela corresponde a ordem selecionada pelo critério AIC para o paciente p230401 durante a etapa de controle. A ordem sugerida pelo MDL foi a mesma. O erro médio quadrático para a ordem 4 foi igual a 0,039.

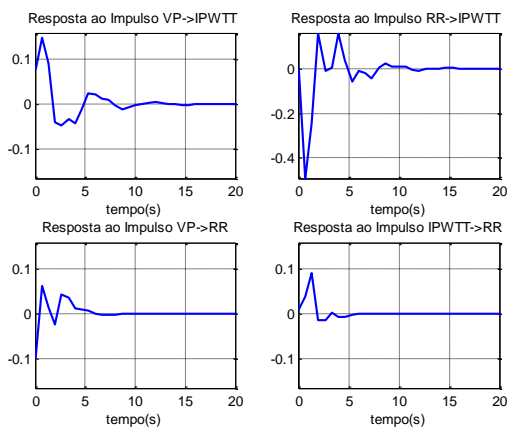


Figura 5.19: Respostas ao impulso (VP→IPWTT, RR→IPWTT, VP→RR e IPWTT→RR) obtidas com modelo de ordem 4 para o paciente p230401 durante a etapa de controle.

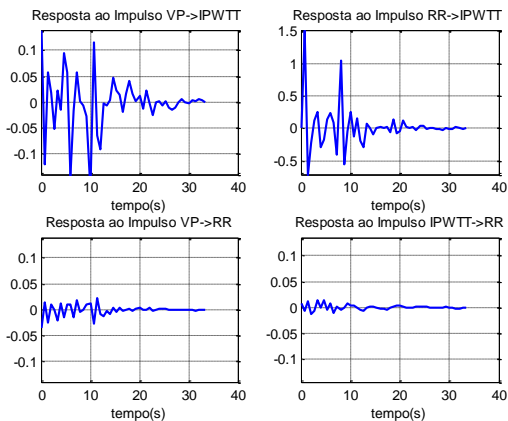


Figura 5.20: Respostas ao impulso (VP→IPWTT, RR→IPWTT, VP→RR e IPWTT→RR) obtidas com modelo de ordem 18 para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM.

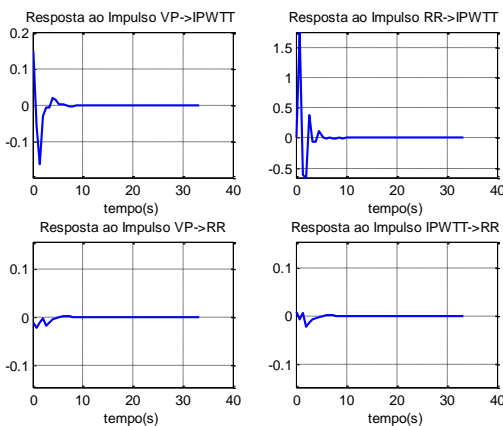


Figura 5.21: Respostas ao impulso (VP→IPWTT, RR→IPWTT, VP→RR e IPWTT→RR) obtidas com modelo de ordem 4 para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM.

A Figura 5.22 apresenta gráficos das densidades espectrais de potência (PSD's) dos sinais VP, IPWTT e RR para o paciente p230401 durante VM; correspondem a valores mensurados e estimados com modelo de ordem 4. As densidades espectrais de potência (PSD's) foram mensuradas através de periodograma de Welch, com janela Hamming de

tamanho 256 e sobreposição de 50%. Verifica-se que os ajustes foram satisfatórios indicando a adequação da ordem utilizada.

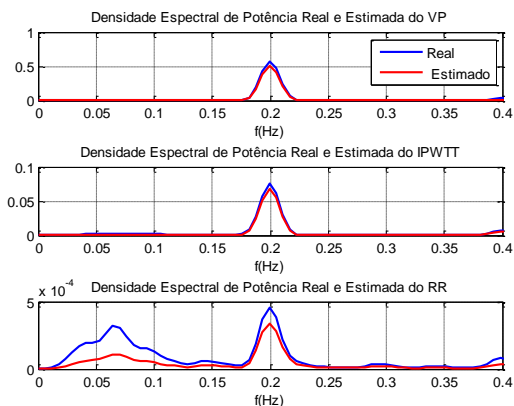


Figura 5.22: Para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM, densidade espectral de potência mensurada e estimada do VP, IPWTT e RR. Para estimação, utilizou-se de modelo de ordem 4.

As Figuras 5.19 e 5.21 apresentam as respostas ao impulso VP→IPWTT, RR→IPWTT, VP→RR e IPWTT→RR típicas durante as etapas de controle e pós-intubação/VM, respectivamente. A resposta ao impulso RR→IPWTT está associado ao acoplamento cardiovascular mecânico. A resposta ao impulso IPWTT→RR, corresponde ao acoplamento barorreflexo mediado pelo SNA, possibilitando que variações da PA modulem os intervalos RR. A resposta ao impulso VP→RR representa o acoplamento mediado pelo SNA entre a respiração e o RR. A resposta ao impulso VP→IPWTT representa o efeito mecânico da respiração sobre a PA; a variação da pressão intratorácica gerada pela mecânica respiratória altera o retorno venoso e o enchimento dos vasos intratorácicos e as câmaras cardíacas, afetando assim, a PA (MULLEN *et al.*, 1997).

Durante a ventilação mecânica sob anestesia com propofol, as respostas ao impulso mediadas pelo SNA (VP→RR e IPWTT→RR; Figura 5.21) estão significativamente atenuadas quando comparadas ao controle (Figura 5.19). As respostas ao impulso RR→IPWTT e VP→IPWTT, mecanicamente mediadas, não cessaram.

Durante a análise dos sinais com o MCD, os pacientes p030401 e p080502 apresentaram valores de defasamento mais estáveis (menor

desvio padrão) quando comparado aos demais. As Figuras 5.23 e 5.24 mostram as respostas ao impulso destes dois pacientes.

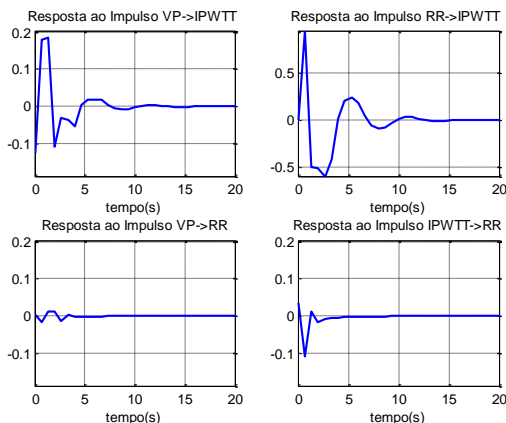


Figura 5.23: Respostas ao impulso para o paciente p030401 durante a etapa de pós-intubação/VM.

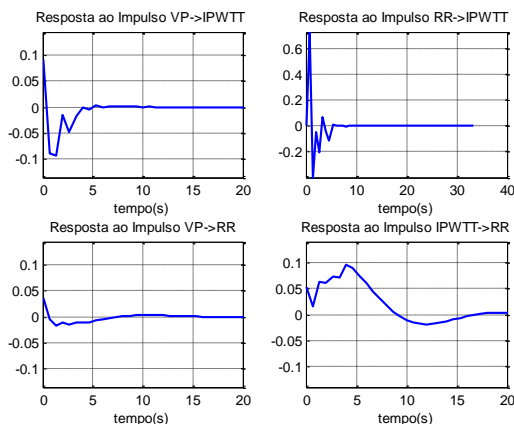


Figura 5.24: Respostas ao impulso para o paciente p080502 durante a etapa de pós-intubação/VM.

A Tabela 5.13 apresenta os resultados dos defasamentos RR-VP e IPWTT-VP a partir de registros de 5 min de sinais, sendo que não se obteve registro com tal duração para alguns dos pacientes. Estes defasamentos correspondem aos argumentos de seus respectivos h_{ij} da matriz função de transferência (Eq. 3.13) na frequência de 0,2Hz durante as

etapas de controle e de pós-indução. Esta tabela apresenta também as médias e os desvios-padrão destes defasamentos para todos os pacientes.

Para ilustrar a obtenção destes valores de fase, as Figuras 5.25 e 5.26 apresentam os módulos e as fases das funções de transferência de RR-VP e de IPWTT-VP para o paciente p230401 durante as etapas de controle e pós-intubação/VM.

Os valores de defasamento obtidos a partir das funções de transferência são similares aos calculados com o MCD (Tabelas 5.9 e 5.12) para aqueles pacientes em que os valores de desvios-padrão do defasamento foram mais baixos. Observa-se que o modelamento foi aplicado a registros de 5 min de sinais que inclui intervalos não analisados pelo MCD por terem sido considerados ruidosos.

Assim como medido com o MCD, o defasamento IPWTT-VP do paciente P030401 durante a pós-intubação/VM não apresentou reversão em relação ao controle (Tabela 5.13 e Figura 5.27). O maior desvio-padrão interpacientes durante a VM decorre deste resultado.

Tabela 5.13: Defasamentos RR-VP e IPWTT-VP calculados através da função transferência para cada paciente, durante as etapas de controle e pós-intubação. Valores médios e desvios-padrão interpacientes destes defasamentos.

pac	Controle		Pós-intubação	
	$\phi_{RR-VP} (^{\circ})$	$\phi_{IPWTT-VP} (^{\circ})$	$\phi_{RR-VP} (^{\circ})$	$\phi_{IPWTT-VP} (^{\circ})$
30401			28,52	-69,57
200401			-50,74	50,77
230401	-142,25	-117,89	-59,05	42,39
230402	-157,15	-51,36	81,47	53,00
250401			11,17	39,61
80501			-26,55	55,95
80502			13,87	44,35
170502	-133,71	-86,95		
300501			-83,02	42,87
80601			-49,87	42,11
média	-144,37	-85,40	-14,91	33,50
$\pm dp$	11,86	-33,29	52,34	39,05

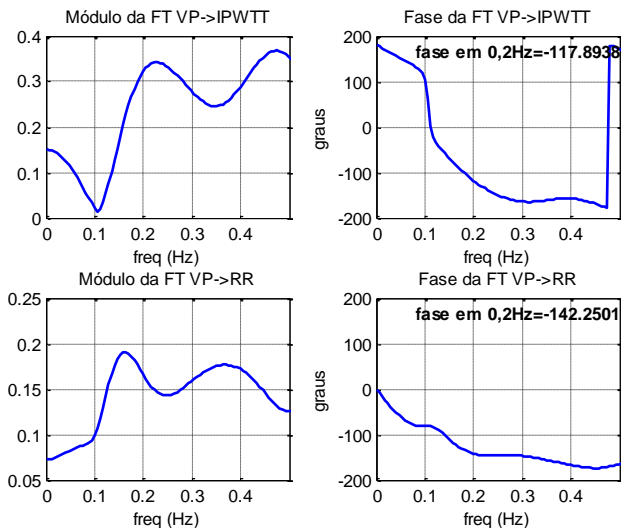


Figura 5.25: Módulos e fases das funções de transferências VP→RR e VP→IPWTT para o paciente p230401 durante a etapa de controle.

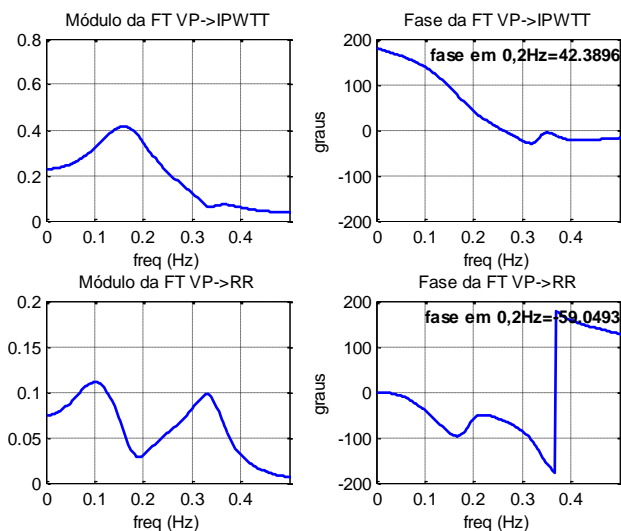


Figura 5.26: Módulos e fases das funções de transferências VP→RR e VP→IPWTT para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM.

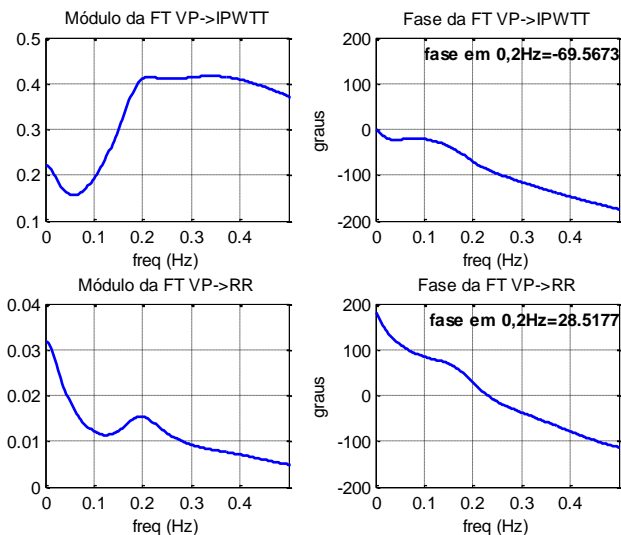


Figura 5.27: Módulos e fases das funções de transferências VP→RR e VP→IPWTT para o paciente p030401 durante a etapa de pós-intubação/VM.

As Figuras 5.28 e 5.29 apresentam, para as etapas de controle e pós-intubação do paciente p230401, as coerências ordinárias, a energia direta, indireta e interferente das funções de transferência. As Figuras 5.30 e 5.31 mostram estes mesmos índices para os pacientes com defasamentos RR-VP estáveis (p030401 e p080502) na pós-intubação.

As Tabelas 5.14, 5.15, 5.16 e 5.17 apresentam, para as etapas de controle e pós-intubação com coerência ordinária superior a 0,5, as energias direta, indireta e interferente.

As Figuras 5.32 a 5.35 apresentam medidas de coerência parcial para as mesmas etapas e pacientes abordados nas Figuras 5.28 a 5.31.

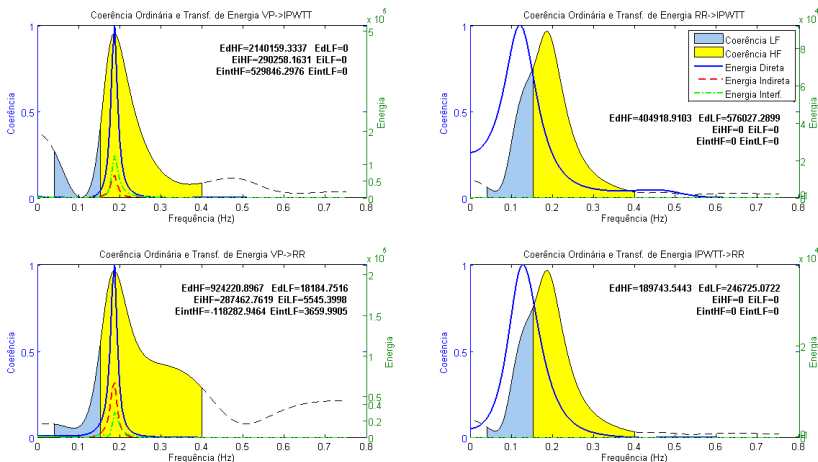


Figura 5.28: Medidas de energia direta, indireta e interferente para o paciente p230401 durante a etapa de controle quando a coerência ordinária é superior a 0,5.

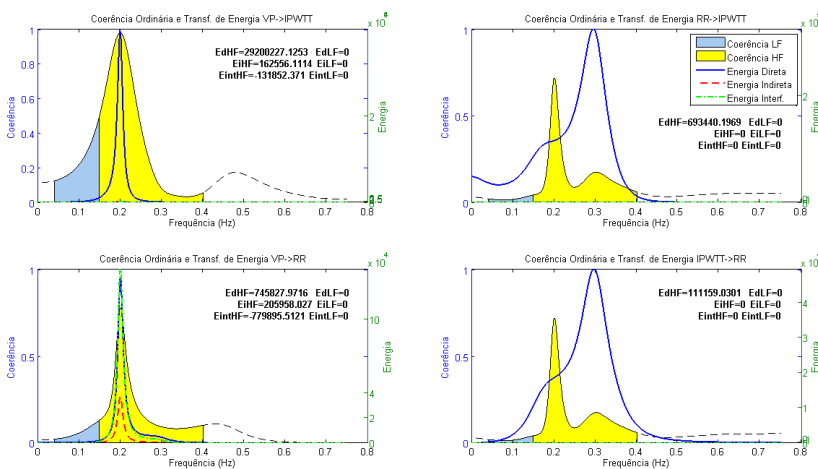


Figura 5.29: Medidas de energia direta, indireta e interferente para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM quando a coerência ordinária é superior a 0,5.

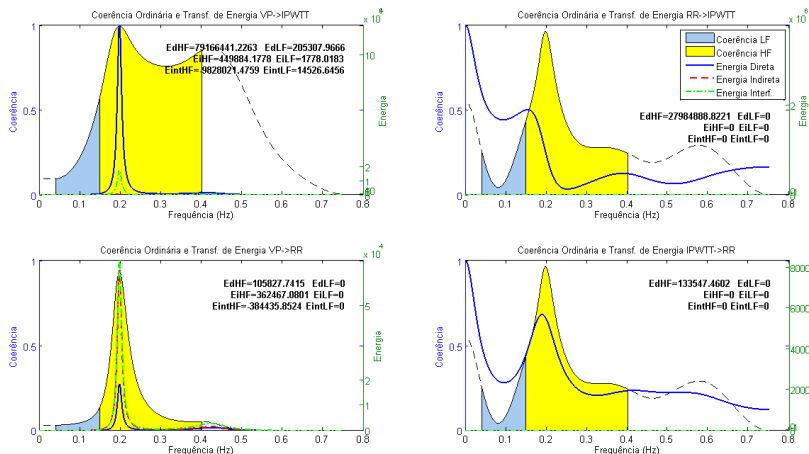


Figura 5.30: Medidas de energia direta, indireta e interferente para o paciente p030401 durante a etapa de pós-intubação/VM quando a coerência ordinária é superior a 0,5.

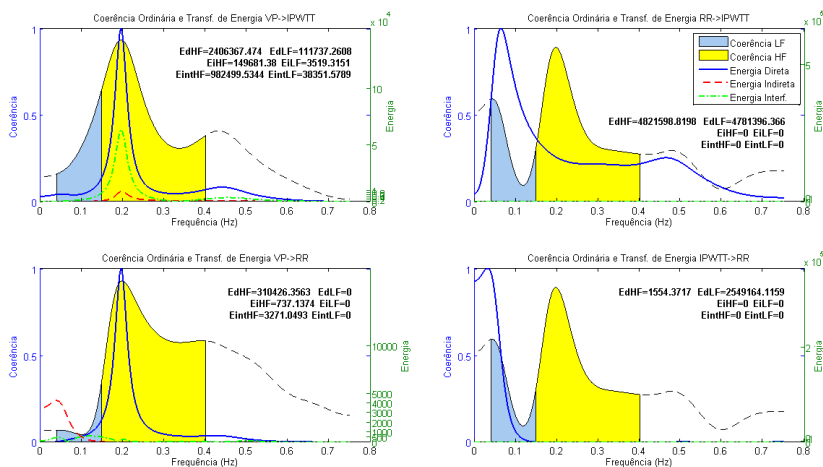


Figura 5.31: Medidas de energia direta, indireta e interferente para o paciente p080502 durante a etapa de pós-intubação/VM quando a coerência ordinária é superior a 0,5.

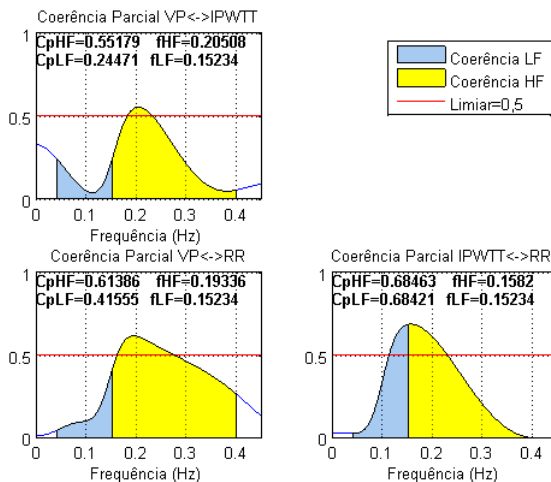


Figura 5.32: Medidas de coerência parcial para o pacientes p230401 durante a etapa de controle: VP<->IPWTT, VP<->RR e IPWTT<->RR.

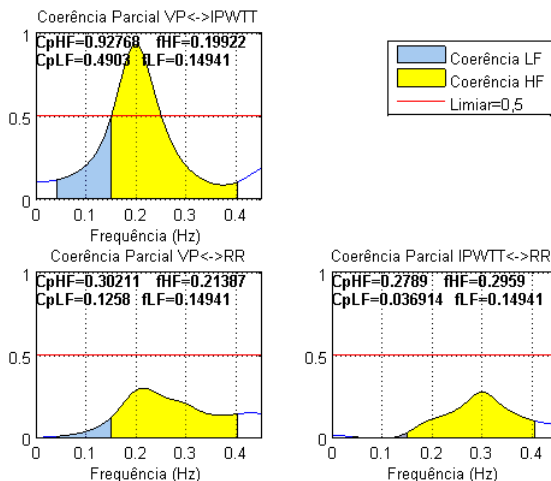


Figura 5.33: Medidas de coerência parcial para o paciente p230401 durante a etapa de pós-intubação/VM: VP<->IPWTT, VP<->RR e IPWTT<->RR.

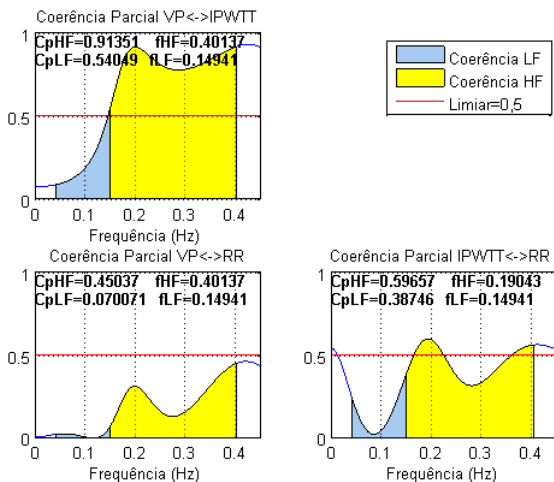


Figura 5.34: Medidas de coerência parcial para o paciente p030401 durante a etapa de pós-intubação/VM: VP<->IPWTT, VP<->RR e IPWTT<->RR.

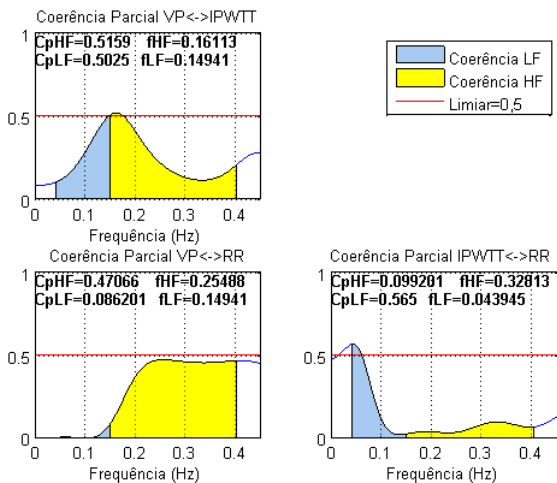


Figura 5.35: Medidas de coerência parcial para o paciente p080502 durante a etapa de pós-intubação/VM: VP<->IPWTT, VP<->RR e IPWTT<->RR.

**Tabela 5.14: Medidas de transferência de energia na banda LF com coerência ordinária $\geq 0,5$
 Etapa de controle.**

Energia	Banda LF ($\times 10^3$)														
	VP->IPWTT				VP->RR				IPWTT->RR				RR->IPWTT		
pac	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf
230401	0	0	0	18,18	5,55	3,66	246,73	0	0	576,03	0	0	0	0	0
230402	4183,34	338,28	2264,64	89,13	17,97	-25,29	39,84	0	0	1448,12	0	0	0	0	0
170501	170,61	6,51	65,08	82,80	208,34	262,54	4363,53	0	0	438,58	0	0	0	0	0
Média	1451,32	114,93	776,57	63,37	77,28	80,30	1550,03	0	0	820,91	0	0	0	0	0
dp	2367,54	193,45	1289,11	39,26	113,67	158,48	2438,76	0	0	547,51	0	0	0	0	0

**Tabela 5.15: Medidas de transferência de energia na banda HF com coerência ordinária $\geq 0,5$
 Etapa de controle.**

Energia	Banda HF – PÓS-INTUBAÇÃO ($\times 10^3$)														
	VP->IPWTT				VP->RR				IPWTT->RR				RR->IPWTT		
pac	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf
230401	2140,16	290,26	529,85	924,22	287,46	-118,28	189,74	0	0	404,92	0	0	0	0	0
230402	50364,18	1739,73	17714,29	2167,31	800,15	619,34	253,99	0	0	6297,76	0	0	0	0	0
170501	3444,49	179,74	1417,54	1733,13	2484,75	4126,77	1288,86	0	0	447,09	0	0	0	0	0
Média	18649,61	736,57	6553,89	1608,22	1190,79	1542,61	577,53	0	0	2383,26	0	0	0	0	0
dp	27473,37	870,51	9675,37	630,89	1149,55	2268,14	616,87	0	0	3390,12	0	0	0	0	0

Tabela 5.16 Medidas de transferência de energia na banda LF com coerência ordinária $\geq 0,5$
 Etapa de pós-intubação/VM.

Energia	Banda LF (x10 ³)											
	VP->IPWTT			VP->RR			IPWTT->RR			RR->IPWTT		
	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf
pac	30401	205,31	1,78	14,53	0	0	0	0	0	0	0	0
	200401	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	230401	109,53	0,57	8,28	0	0	0	0	0	0	0	0
	230402	0,00	0,00	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0
	250401	0,00	0,00	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0
	80501	0,00	0,00	0,00	0	0	0	0	0	0	0	0
	80502	111,74	3,52	38,35	0	0	2549,16	0	0	4781,40	0	0
	300501	14,51	0,45	4,98	0	0	0	0	0	0	0	0
	80601	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Média		49,01	0,70	7,35	0	0	283,24	0	0	531,27	0	0
dp		75,19	1,21	12,69	0	0	849,72	0	0	1593,80	0	0

**Tabela 5.17 Medidas de transferência de energia na banda HF com coerência ordinária $\geq 0,5$
Etapa de pós-intubação/VM.**

Energia	Banda HF – PÓS-INTUBAÇÃO (x103)																							
	VP->IPWTT						VP->RR						IPWTT->RR						RR->IPWTT					
	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf	Direta	Indireta	Interf			
pac	79166,44	449,88	-9828,02	105,83	362,47	-384,44	133,55	0	0	27984,89	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
200401	21471,47	367,46	1941,68	459,23	107,80	-434,50	23,97	0	0	987,22	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
230401	27530,65	217,59	896,83	893,58	311,03	-1027,86	200,78	0	0	942,53	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
230402	35190,53	116,95	1687,51	26,90	28,19	13,93	5,01	0	0	10014,92	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
250401	29200,23	162,56	-131,85	745,83	205,96	-779,90	111,16	0	0	693,44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
80501	8682,99	44,96	403,69	150,32	29,79	78,07	20,30	0	0	970,69	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
80502	2406,37	149,68	982,50	310,43	0,74	3,27	1,55	0	0	4821,60	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
300501	4172,07	107,03	1306,54	229,75	63,19	-71,16	149,92	0	0	3859,30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
80601	24316,58	534,74	147,75	314,32	10,31	-12,90	2,43	0	0	3880,16	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Média	25793,04	238,99	-288,15	359,58	124,39	-290,61	72,07	0	0	6017,19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		
Dp	23129,19	170,54	3642,45	292,50	136,33	395,72	76,85	0	0	8761,26	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0		

Tabela 5.18: Medidas de coerência parcial

CP	VP->IPWTT		VP->RR		IPWTT->RR	
	LF	HF	LF	HF	LF	HF
30401	0,54	0,91	0,07	0,45	0,39	0,60
200401	0,34	0,97	0,04	0,18	0,38	0,16
230401	0,49	0,93	0,13	0,30	0,04	0,28
230402	0,18	0,91	0,05	0,12	0,18	0,20
250401	0,34	0,98	0,03	0,10	0,31	0,31
80501	0,09	0,81	0,01	0,09	0,10	0,13
80502	0,50	0,52	0,09	0,47	0,56	0,10
300501	0,24	0,64	0,15	0,47	0,24	0,32
80601	0,02	0,54	0,03	0,40	0,23	0,10

6 DISCUSSÃO

O estudo da relação de fase entre a série RR e o VP tem sido objeto de diversos trabalhos recentes.

VAN DE LOUW *et al.* (2008) avaliaram os valores de defasamento RR-VP e PAS-VP em pacientes selecionados com base em critérios de lesão pulmonar aguda sob VM (LPA-VM) que se encontravam internados em UTI. Em 12 destes pacientes, o defasamento RR-VP apresentou grande variabilidade; em outros 5 pacientes, o defasamento foi estável, sendo que um deles apresentou padrão normal de RSA (aumento do RC com a inspiração). O defasamento PAS-VP durante VM foi estável e invertido em relação ao controle em todos os pacientes.

VAN DE LOUW *et al.* (2010a) avaliaram o defasamento RR-VP em voluntários saudáveis com respiração espontânea rítmica (controle), em pacientes com morte cerebral sob VM (MC-VM) e nos pacientes LPA-VM do estudo anterior (VAN DE LOUW *et al.*, 2008). Os valores de defasamento RR-VP para o grupo de controle situaram-se no 3º quadrante do círculo trigonométrico (entre 180° e 250°); no grupo LPA-VM situaram-se nos 1º, 2º e 3º quadrantes (entre 0° e 260°) e no grupo MC-VM situaram-se no 1º quadrante (entre 0 e 90°).

Deve-se observar que, nestes estudos, os pacientes LPA-VM podem apresentar comorbidades, sendo que não foi possível controlar o nível de drogas vasoativas em cada paciente. Além disto, as doses de sedativos usadas para tolerar a ventilação mecânica não foram monitoradas, tais que se verificasse o efetivo do nível de sedação de cada paciente, como por exemplo, através do BIS (VAN DE LOUW *et al.*, 2008).

Este trabalho buscou realizar estudo em situações mais bem controladas, visando identificar o efeito do anestésico nas interações entre ritmo cardíaco, VP e variabilidade da pressão sistólica. O estudo foi realizado com sinais captados de 11 pacientes ASA-I e ASA-II (ou seja, SNA preservado) durante cirurgia, sendo o nível de profundidade anestésica monitorada com o BIS.

O estudo envolveu a investigação do método mais adequado para medição de defasamento, medidas de defasamento RR-VP e IPWTT-VP para pacientes submetidos à cirurgia e o modelamento dos sinais de cada paciente. Aos resultados do modelamento, foram aplicadas técnicas propostas na literatura para a avaliação quantitativa das interações entre as variáveis investigadas.

As próximas seções discutem os resultados obtidos em cada uma das etapas deste estudo.

6.1 DEFASAMENTOS COM O MCD E MEDIDAS COM SPWV

Trabalhos apresentam disparidades em relação às medidas de defasamento durante VM entre a série RR e o VP. Em alguns estudos, observou-se a inversão da RSA na maioria dos pacientes (YLI-HANKALA *et al.*, 1991); em outros trabalhos, o contrário (LARSEN *et al.*, 1999). Registros de defasamento RR-VP variável (sem qualquer padrão) têm sido também reportados (SANTOS, 2010).

SANTOS (2010), em estudo envolvendo 14 pacientes, classificou a fase da RSA em positiva (ou normal), negativa (ou inversa) e indefinida. Para tal, utilizou extensão do método de GILAD *et al.* (2005) proposta por CARVALHO *et al.* (2009) para medir o defasamento. O estudo observou que alguns pacientes apresentaram redução de amplitude ou coerência entre os ciclos da RSA; ou seja, há variação intraindividual ao longo do registro. Portanto, a classificação proposta pode não refletir o comportamento real ou a dinâmica da fase da RSA (SANTOS, 2010).

Em parte, a falta de consistência das medidas de defasamento pode se dever ao método utilizado. CARVALHO *et al.* (2009) compararam 5 métodos para avaliar a inversão de fase da RSA. O estudo foi realizada em 15 voluntários respirando ritmicamente de forma espontânea e em 5 porcos sob VM. A concordância obtida com estes métodos foi limitada, sugerindo que a falta de consenso sobre o padrão da RSA durante VM pode ser de origem metodológica.

Os resultados de CARVALHO *et al.* (2009) e SANTOS *et al.* (2010) apontam para a necessidade de se empregar métodos para a análise instantânea e quantitativa de defasamento.

Em testes com sinais simulados de VP e RR somados a ruído branco (Gaussiano com média zero; desvio padrão de $\pm 0,5$ ms ou ± 4 ms), o MCD demonstrou ser mais robusto na presença de ruído que o CDM.

Na primeira etapa deste trabalho, realizou-se medidas de defasamento com voluntários sob bloqueio de forma que se pudesse comparar os resultados obtidos com diferentes métodos aos valores reportados na literatura. Este estudo envolveu o MCD e o DFR.

Os tacogramas sofrem interferências devido à movimentação espontânea do paciente, intubação, extubação, manipulação dos órgãos internos e acionamento da unidade eletrocirúrgica (TAVARES, 2002). Estas fontes de ruído, inerentes à cirurgia, comprometem a análise dos sinais.

O SPWVD permite determinar a amplitude e frequência dos sinais analisados. Índices derivados do SPWVD medem o nível de ruído contido no sinal e a dispersão do espectro de potência. O emprego de limiar máximo associado a estes índices permite selecionar segmentos do sinal onde é possível obter uma estimativa confiável da frequência e da fase por meio do CDM (MONTI *et al.*; 2002). Este trabalho fez uso destes índices para selecionar os segmentos utilizados para determinação do defasamento.

Os resultados das medidas de defasamento com o MCD e o DFR a partir de sinais de voluntários captados durante controle e sob bloqueio autonômico estão reportados na Seção 5.1.2.

Durante os testes com bloqueio (posição supina e respiração espontânea rítmica a 12 resp/min), todos os voluntários apresentaram redução da amplitude RR (RSA) na frequência respiratória em relação ao controle. A atropina (bloqueio parassimpático) produziu uma redução mais significativa. O esmolol (bloqueio β -simpático) produziu uma redução moderada quando comparada com os demais bloqueios. O bloqueio duplo (atropina+esmolol) produziu redução menos acentuada que a atropina atuando isoladamente. Porém, devido ao pequeno número de voluntários e à grande variabilidade interindividual e, em alguns casos, intraindividual, das medidas de amplitude RR obtidas com o SPWVD durante bloqueio simpático, parassimpático e duplo em posição supina, os valores obtidos nas diferentes etapas não foram estatisticamente comparados.

As Tabelas 5.2 e 5.3 e a Figura 5.2 mostram que, durante a etapa de controle, as medidas de defasamento RR-VP utilizando o MCD situam-se no 3º quadrante do círculo trigonométrico, estando em concordância com os resultados de VAN DE LOUW *et al.* (2010a), obtidos para voluntários com respiração espontânea rítmica em 0,33 Hz.

As referências para comparação dos resultados sob bloqueio foram obtidos de SAUL *et al.* (1991). Estes pesquisadores determinaram os valores de defasamento em experimentos nos quais os pacientes foram submetidos a bloqueio autonômico e mudança postural; para tal, calcularam os argumentos de funções de transferência, obtidas com método não paramétrico, de VP→RC, VP→PA e PA→RC. Durante bloqueio vagal total (resposta simpática pura – paciente em pé sob atropina), o defasamento entre o RC e o VP na frequência de 0,2Hz é aproximadamente 180° (ou 0° para defasamento RR-VP). Este resultado indica que o bloqueio vagal causa a inversão da RSA. Durante bloqueio simpático total (resposta vagal pura - paciente deitado sob propranolol),

o defasamento entre o RC e o VP na frequência de 0,2Hz fica em torno de zero (ou -180° para defasamento RR-VP); ou seja, defasamento similar ao encontrado no controle. Portanto, bloqueio simpático com propranolol não inverte a RSA. Considerando as diferenças metodológicas, estes resultados são próximos aos apresentados na Tabela 5.3 para as medidas realizadas com o MCD.

Para paciente deitado sob bloqueio duplo (atropina+propranolol), o defasamento entre RC e VP é de aproximadamente 90° (ou -90° para defasamento RR-VP), resultado que difere do defasamento médio RR-VP de $-5,24^\circ$ encontrado neste trabalho para o MCD (Tabela 5.3). Observa-se que o defasamento RR-VP com bloqueio duplo é o que apresenta o maior desvio padrão, ou seja, a maior variabilidade no defasamento RR-VP (Tabela 5.3). Assim, esta diferença em relação a SAUL *et al.* (1991) pode ser decorrente do pequeno número de voluntários, diferente interação entre os bloqueadores utilizados ou diferença de exatidão dos métodos utilizados.

Houve grande disparidade em relação às medidas realizadas com o DFR. No método originalmente proposto, KOTANI *et al.* (2008) realiza a promediação dos ciclos respiratórios de todo o registro, geralmente de 7 minutos. Neste trabalho, realizou-se a promediação a cada 10 ciclos respiratórios para se ter um acompanhamento do defasamento em menores intervalos. Baseado nos resultados obtidos, o DFR parece ser mais susceptível às variações de amplitude e coerência relatadas por SANTOS (2010). Por esta razão, a avaliação de defasamento nos registros de pacientes foi realizada com o MCD.

Durante os procedimentos cirúrgicos (pós-intubação/VM), a amplitude RR de todos os pacientes foi reduzida quando comparada ao controle. Comportamento similar foi observado por KEYL *et al.* (2000), RIZNIK *et al.* (2005), KANAYA *et al.* (2003) e MÄENPÄÄ *et al.* (2007). No entanto, para dois pacientes, esta queda na amplitude foi pequena (Tabela 5.7), podendo isto estar relacionado ao fato do volume inspirado ter sido estabelecido de forma voluntária por cada paciente durante a etapa de controle tal que o mesmo pudesse respirar ritmicamente de forma confortável. Conforme mencionado na Seção 2.8, o volume inspirado influencia a amplitude do RSA. Em função deste protocolo, observou-se uma grande variabilidade interindividual e, em alguns casos, intraindividual, da amplitude RR. Além disto, o número de pacientes investigado foi pequeno; assim, não se realizou a comparação estatística da amplitude RR entre estas duas etapas.

Para os pacientes durante cirurgia, as medidas de defasamento RR-VP (Tabelas 5.9 e 5.10) abrangeram todos os quadrantes do círculo trigonométrico (Figura 5.16a), apresentando grande variabilidade interindividual e intraindividual. Um dos pacientes (p030401) apresentou defasamento IPWTT-VP estável durante VM, porém sem migrar do 4° para o 1° quadrante, como observado para outros pacientes (Figura 5.17a e Tabela 5.11). Este resultado não era esperado, sendo discordante do observado por VAN DE LOUW *et al.* (2008); tal comportamento pode ser justificado pela ocorrência de hipovolemia, volume anormalmente baixo de sangue circulante no corpo. A hipovolemia ocorre com certa frequência durante a indução de anestesia devido ao jejum, uso de diuréticos e vasodilatadores (CARLOS *et al.*, 2005).

O volume sistólico do ventrículo esquerdo é o principal determinante da pressão arterial. A variação do volume sistólico durante um ciclo respiratório mecânico, depende da contratilidade miocárdica, do volume corrente gerado pelo ventilador e pelo aumento da pressão no interior do tórax e da volemia. Na ventilação mecânica, a transmissão do volume sistólico direito reduzido durante a inspiração para o ventrículo esquerdo sofre um retardo nos vasos pulmonares de aproximadamente 2 segundos (MICHARD, 2005).

Tais fatores explicam o inesperado defasamento IPWTT-VP de -66,05° (Tabela 5.11) observado neste paciente, ou seja, VP adiantado de 66,05° em relação ao IPWTT. Como o IPWTT é correlacionado com a PAS, este defasamento indica que o pico da PAS ocorre durante a expiração.

Sob as condições mais bem controladas deste estudo, obteve-se defasamento IPWTT-VP estável para todos os pacientes, devendo-se observar que a PA é preponderantemente influenciada pelo efeito mecânico da VM à pressão positiva, bem como, pela complacência e compressibilidade da veia cava e do átrio direito. Assim como em outros estudos, as medidas de defasamento RR-VP mostraram reversão de fase em 2 de 9 pacientes (com fase estável +/- 10 graus); tal resultado sugere diferentes níveis de atuação do sistema nervoso autônomo.

6.2 TÉCNICAS DE ANÁLISE DE SISTEMAS MULTIVARIÁVEIS

Esta seção analisa os resultados obtidos com base nos trabalhos de MULLEN *et al.* (1997) e CHEN *et al.* (2008) que empregaram mode-

lamento cardiovascular MV para avaliar os efeitos da mudança de postura e do bloqueio autonômico nas respostas ao impulso.

Deve-se observar que estes pesquisadores utilizaram como variáveis do sistema multivariado, o RC, a pressão arterial e o volume pulmonar (VP). A PA foi medida invasivamente com cateter inserido na artéria radial. Para ampliar a banda de frequência dos sinais sob análise, o paciente respirou, acompanhando avisos sonoros, em ciclos de período irregular (distribuição de Poisson) em torno de 12 resp/min (0,2 Hz). Este protocolo foi seguido para os pacientes sem bloqueio (controle) e sob bloqueio autonômico. Estes autores empregaram atropina para realizar bloqueio vagal; propranolol para bloqueio simpático e a combinação destas drogas para bloqueio duplo.

As variáveis utilizadas neste trabalho foram a série RR (60/RC) (FAES *et al.* 2004 e 2006; FAES e NOLLO, 2010 a e b), o IPWTT e a forma de onda do volume pulmonar (VP). Durante a etapa de controle, a respiração foi espontânea rítmica na taxa de 12 resp/min (0,2 Hz). Sob anestesia por propofol, os pacientes foram ventilados mecanicamente à taxa de 12 resp/min.

Cabe salientar que a validação do emprego do IPWTT em substituição ao sinal de PA como entrada de modelo autorregressivo multivariáveis está sendo realizado por outro pesquisador do laboratório GPq-Com (EEL – UFSC).

O emprego da série RR faz com que as respostas ao impulso sejam invertidas em relação àquelas que envolvem o RC nos trabalhos mencionados. Com isto em vista, juntamente com as demais considerações realizadas, as respostas ao impulso obtidas neste trabalho durante controle (Figura 5.19) são similares àquelas encontradas por estes pesquisadores.

BERGER *et al.* (1989) em experimentos com cães mostraram que as latências e constantes de tempo para a ação simpática sobre o coração são consideravelmente maiores do que aqueles para o parassimpático; a resposta ao impulso do sistema simpático está atrasada, aproximadamente, 2s em relação à resposta ao impulso do sistema parassimpático. Assim, as respostas ao impulso VP→RC (ou VP→RR) e PA→RR (ou IPWTT→RR) podem ser modeladas como a superposição de um componente parassimpático de rápida atuação com um componente simpático atrasado e de lenta atuação (CHEN *et al.*, 2008).

Baseando-se em CHEN *et al.* (2008), a resposta ao impulso típica em controle VP→RR (Figura 5.19) indica que um aumento do VP no instante zero, gera redução da série RR (aumento do RC) devido a uma

rápida atuação parassimpática e, posteriormente, seu aumento (redução do RC) devido a uma ação β -simpática atrasada e lenta. Os componentes vagais e simpáticos da resposta ao impulso VP→RR atuam em direções opostas, estando o simpático atrasado em relação ao parassimpático. Assim, postula-se que o componente vagal corresponde à porção compreendida entre o início da resposta ao impulso VP→RR, estendendo até o primeiro cruzamento por zero após o pico de amplitude que ocorre nos primeiros 5s. O componente simpático é a parte restante da resposta ao impulso VP→RR (CHEN *et al.*, 2008).

A resposta ao impulso IPWTT→RR típica em controle obtida neste trabalho (Figura 5.19) indica que, em resposta a aumento na PAS, no instante zero, os intervalos RR aumentam rapidamente devido a ativação vagal; com a recuperação da PAS a níveis normais, os intervalos RR diminuem.

De acordo com MULLEN *et al.* (1997), durante o controle, a resposta ao impulso VP→PA típica inicia-se com valor negativo seguida de um aumento da PA dentro de 1 ou 2 batimentos. Durante a inspiração, há uma rápida e transitória redução da PA devido à transmissão da pressão intratorácica negativa ao sistema arterial; a subsequente elevação da PA deve-se ao aumento do volume diastólico decorrente da pressão intratorácica negativa. Portanto, a resposta ao impulso VP→IPWTT obtida para o paciente p230401 durante controle (Figura 5.19) é similar à esperada.

Durante a etapa de pós-intubação/VM, observa-se que o paciente p230401 teve a sua resposta ao impulso VP→IPWTT (Figura 5.21), mecanicamente mediada, invertida quando comparada ao controle (Figura 5.19). A reversão da pressão intratorácica durante a VM (pressão intratorácica positiva durante a inspiração) é transmitida ao sistema arterial tal que a resposta ao impulso VP→IPWTT inicie com um valor transitório positivo que se recupera (diminui) dentro de 1 ou 2 batimentos. Isto ocorre, pois o VP está atrasado em relação à pressão positiva aplicada (ou seja, ao fluxo respiratório); a PAS diminui quando a pressão positiva aplicada cessa. Este paciente teve as suas respostas ao impulso mediadas pelo parassimpático praticamente anuladas, sendo similares àquelas obtidas em bloqueio por atropina (TRIEDMAN *et al.*, 1995). As respostas ao impulso dos pacientes p030401 e p080502 (pacientes que apresentaram medidas de defasamento estáveis (Seção 6.1)) foram diferentes daquelas obtidas para o paciente p230401.

Comparando as respostas ao impulso mediadas pelo SNA durante pós-intubação/VM entre os pacientes p030401 (Figura 5.23) e p080502

(Figura 5.24) e p230401 (Figura 5.21), observa-se que todas as VP→RR são significativamente atenuadas em relação ao controle. Contudo, as respostas VP→IPWTT e IPWTT→RR apresentam diferenças.

Para o paciente p030401 (Figura 5.23), a resposta ao impulso VP→IPWTT não foi invertida como o esperado e observado para o paciente p230401 (Figura 5.21), sendo similar à resposta obtida durante o controle (Figura 5.19). Este comportamento tinha sido já evidenciado pela medida de defasamento com o MCD (Seção 6.1) que mostra valor similar ao controle. Isto pode ocorrer durante hipovolemia em pacientes sob VM. A resposta ao impulso VP→IPWTT deve-se ao fato que, após a aplicação de pressão positiva, a PAS atinge seu máximo ao redor de 2s após o VP; quando a pressão positiva cessa ambos caem, mantendo este mesmo atraso. A resposta ao impulso IPWTT→RR (Figura 5.23) indica que o aumento da PAS no instante 0s provoca estimulação parassimpática, prolongando os intervalos RR (diminuição do RC); segue-se redução dos intervalos RR (aumento do RC) com a recuperação da PAS.

Em outros pacientes (p200401, p250401 e p300501) que apresentaram a típica resposta ao impulso VP→IPWTT durante VM (Figura 5.21), observou-se uma resposta ao impulso IPWTT→RR similar ao p030401. Assim, apenas a análise qualitativa da resposta ao impulso mostra-se insuficiente.

Quando duas variáveis não relacionadas (por exemplo, A e B) interagem com uma terceira (C), a coerência ordinária mostra não apenas as relações (A/C) e (B/C), mas também (A/B). A coerência parcial é mais específica, excluindo a interação indireta entre A e B; constitui-se portanto, em uma representação mais clara das relações mútuas entre as variáveis do que a coerência ordinária. Assim, a coerência parcial pode ser utilizada como uma medida do acoplamento direto entre duas variáveis.

A análise quantitativa mostra baixa coerência parcial IPWTT↔RR na banda HF, indicando desacoplamento entre as variáveis, diferentemente do que ocorre com o paciente p030401 (Tabela 5.18). Portanto, nestes casos, a transferência de energia IPWTT→RR não foi efetiva em produzir mudanças significativas no RC (Tabela 5.17).

Para o paciente p080502 (Figura 5.24), a resposta ao impulso IPWTT→RR consiste de uma onda lenta (baixa frequência), compatível com uma estimulação simpática (CHEN *et al.*, 2008) tal que o barorreflexo reduza os intervalos RR em resposta a uma queda da PAS. Esta

percepção é reforçada pela medida de coerência parcial que é significativa apenas na banda LF.

Do exposto, a estabilidade de fase observada nos pacientes p030401 e p080502 deve-se a atuação do barorreflexo, indicando que o anestésico não foi efetivo no seu bloqueio.

Além das respostas ao impulso, este trabalho buscou avaliar a adequação do método proposto por GIGI e TANGIRALA (2010) para a análise das interações entre as diferentes variáveis. Seguindo proposta de outro pesquisador deste laboratório, quantificou-se neste trabalho, os índices em bandas de frequência nas quais a coerência ordinária não é inferior a 0,5; de outra forma, as medidas não são significativas.

Comparando-se a banda LF da etapa de pós-intubação/VM (Tabela 5.16) com a de controle (Tabelas 5.14), as transferências de energia direta e indireta mediadas mecanicamente $VP \rightarrow IPWTT$ não apresentaram diferença significativa ($p > 0,2$). Na banda HF (Tabelas 5.15 e 5.17), observa-se que as transferências de energia direta mediadas autonomicamente ($VP \rightarrow RR$ e $IPWTT \rightarrow RR$) foram significativamente reduzidas ($p < 0,02$); a transferência de energia indireta $VP \rightarrow RR$ apresentou diferença significativa ($p = 0,04$), sendo as interferentes ($VP \rightarrow IPWTT$ e $VP \rightarrow RR$) não foram significativas ($p > 0,1$).

Para a maioria dos pacientes (Tabelas 5.14 e 5.16), houve transferência de energia $VP \rightarrow RR$ na banda LF durante a etapa de controle. Segundo PINNA *et al.* (2006), a respiração espontânea rítmica em 0,25 Hz (15 resp/min) reduz a fuga espectral da banda HF para a banda LF para uma mediana de 2,3%, em indivíduos com respiração espontânea regular na banda HF (Figura 2.10-a), e para 11% em indivíduos com respiração irregular (Figura 2.10-b). Portanto, a presença de energia $VP \rightarrow RR$ na banda LF, durante controle, é decorrente desta fuga espectral.

O paciente p030401 é o único a apresentar coerência parcial $IPWTT \leftrightarrow RR$ na banda HF maior que 0,5 (Figura 5.34 e Tabela 5.18). Isto sugere que o barorreflexo atua, com predominância do parassimpático, estabilizando o defasamento $RR-VP$ deste paciente.

O paciente p080502 é o único que apresenta coerência parcial $IPWTT \leftrightarrow RR$ na banda LF maior que 0,5 (Figura 5.35 e Tabela 5.18). Isto indica atuação do barorreflexo com predominância do simpático, contribuindo para manter o defasamento $RR-VP$ estável.

GIGI e TANGIRALA (2010) propuseram índices para quantificar o acoplamento entre variáveis de sistemas MV em termos de magnitude e direção do fluxo de energia direta, indireta e interferente entre proces-

sos de um sistema MV. As observações realizadas neste estudo para um pequeno espaço amostral (Tabelas 5.14 a 5.17) indicam que, mesmo restringindo a medição de energia para as frequências em que a coerência ordinária é superior a 0,5, os índices não permitem uma clara interpretação. Estes índices são mais úteis para análise qualitativa das contribuições do acoplamento, ainda sim, com o auxílio da coerência ordinária.

VAN DE LOUW *et al.* (2010b) avaliaram, além do defasamento RR-VP e PA-VP, a sensibilidade barorreflexa na banda HF em pacientes LPA-VM, com PEEP de 5 e 10 cm H₂O. Para tal, empregaram método não paramétrico para obter a função de transferência (FT) e a coerência ordinária entre RR e a PA. Estes autores concluíram que pacientes com defasamento RR-VP estável apresentam maior coerência ordinária na banda HF e menor ganho barorreflexo, ou seja, redução da sensibilidade barorreflexa. Além disto, observaram que maior valor de PEEP reduz a sensibilidade barorreflexa.

Além dos aspectos já comentados na introdução deste capítulo, deve-se ressaltar que a FT obtida com o método não paramétrico usado para calcular a coerência ordinária entre o RR e a PA não é capaz de distinguir a influência neural da mecânica, ou seja, a causalidade do acoplamento (MULLEN *et al.*, 1997; CHEN *et al.*; 2008). Portanto, é possível questionar se os resultados obtidos por estes autores não se devem, apenas, a uma maior influência mecânica do RC sobre a PA em alguns pacientes do que em outros.

O método de modelamento paramétrico multivariado possibilita separar os componentes neurais e mecânicos pela imposição de causalidade. O PEEP usado foi 0 cm H₂O, não alterando, portanto, a sensibilidade barorreflexa. A coerência parcial menor que 0,5 encontrada para os pacientes com defasamento RR-VP não estáveis apontam que o barorreflexo está suprimido, ocasionando o desacoplamento.

Tendo em vista as limitações deste estudo que são discutidas na próxima seção, uma maior variabilidade do defasamento RR-VP encontrada durante bloqueio autonômico fornece indício de desacoplamento, enquanto a maior estabilidade no defasamento RR-VP constitui-se em indício de barorreflexo ativo.

6.3 LIMITAÇÕES

O número de pacientes envolvidos neste estudo não é suficiente para uma avaliação estatisticamente significativa dos resultados.

Em relação à etapa de controle, deve-se mencionar que os valores basais dos sinais de VRC e respiratórios podem estar alterados em função do estado emocional do paciente; por exemplo, a apreensão em função da cirurgia iminente pode elevar a energia na banda HF (JÓNSSON e HASSON-SANDSTEN, 2008).

Tal fator associado à dificuldade do paciente em respirar no padrão estabelecido, não colaboração dos pacientes em restringir seus movimentos, necessidade de abreviar a coleta dos dados durante o controle devido às contingências de um centro cirúrgico podem contribuir para medidas inadequadas durante a etapa de controle.

Em estudos que buscam quantificar os efeitos de um determinado agente anestésico, como também, comparar os efeitos entre diferentes anestésicos, discrepâncias encontradas sobre índices da VRC podem estar relacionadas ao emprego de diferentes parâmetros ventilatórios: relação inspiração/expiração, PEEP e outros (PINNA *et al.*, 2006). Neste estudo, os sinais dos pacientes foram captados para VM com relação inspiração/expiração: 1/2, PEEP = 0 cmH₂O, taxa de 12 resp/min no modo volume controlado e volume corrente: 8 ml/kg.

As medidas de defasamento RR-VP e IPWTT-VP foram obtidas de voluntários sob bloqueio com atropina e esmolol e de pacientes submetidos à anestesia geral sob propofol. Salienta-se ainda, que a avaliação durante cirurgia foi sob anestesia geral profunda monitorada com BIS (37,58±7,77). Portanto, a extensão destes resultados a outros níveis de profundidade anestésica, bem como com outras drogas ou combinações destas devem ser efetuadas com cautela.

Todos os aspectos acima mencionados podem influir na análise, contribuindo para os resultados diferenciados e/ou inconsistentes quando comparados a dados disponibilizados na literatura.

6.4 TRABALHOS FUTUROS

Segundo RIZNKY *et al.* (2005), 50 pacientes é um número adequado para avaliar o efeito de um agente anestésico sobre VRC. Portanto, seria desejável estender este estudo para mais pacientes.

Caso seja confirmado para um número maior de pacientes que a instabilidade do defasamento RR-VP é um indicativo de bloqueio do estado do SNA, seria interessante implementar sistema com o método MCD para obtenção, com baixa latência (tempo real), do defasamento RR-VP de forma a auxiliar a estimação da profundidade anestésica.

Segundo GIGI e TANGIRALA (2010), faz-se ainda necessário o desenvolvimento de intervalos de confiança e/ou níveis de confiança para quantificar transferências de energia direcionadas direta, indireta e interferente estimadas. A investigação destes índices para um maior número de pacientes pode possibilitar seu melhor aproveitamento.

O BIS correlaciona-se bem com o nível de sedação/hipnose; não avalia a analgesia que é um dos componentes da anestesia. Assim, a metodologia proposta pode ser utilizada para avaliar os efeitos de outros agentes anestésicos sobre o defasamento RR-VP e PA-VP e, assim, a correlação do BIS com o bloqueio autonômico produzido, ou não, pelas drogas.

Como técnicas para quantificar acoplamento entre variáveis vêm sendo propostas, talvez seja possível, a partir de novas técnicas, vir a estratificar o nível de sensibilidade barorreflexa e, assim, comparar a eficiência dos anestésicos em relação à profundidade anestésica.

7 CONCLUSÃO

Este trabalho apresenta parâmetros obtidos de sinais de pacientes anestesiados visando melhor compreender os efeitos do anestésico sobre a VRC.

A motivação deveu-se a informações contraditórias existentes na literatura, bem como, às características do espaço amostral empregado em alguns estudos, demandando pesquisas adicionais.

A disponibilização de informações consistentes pode permitir que parâmetros da VRC venham a ser utilizados de forma complementar em monitores de profundidade anestésica.

Com tal objetivo, pesquisou-se diversas técnicas propostas na literatura para avaliar a atuação do sistema autonômico em pacientes sem doenças sistêmicas graves (ASA-I e ASA-II). O nível de profundidade anestésica foi monitorado com BIS.

Após a investigação de diversas ferramentas disponibilizadas na literatura, optou-se pelo uso do MCD em conjunto com o SPWVD para caracterizar o defasamento VP-RR em anestesia; de acordo com estudos anteriores, este poderia estar relacionado à atuação do SNA.

Para compreender as interações entre as variáveis envolvidas para a estabilidade do defasamento observado em alguns pacientes, utilizou-se modelamento de sistema multivariáveis. Assim, foi possível analisar qualitativamente as influências neurais e mecânicas envolvidas no controle autônomo da VRC.

O modelamento permite também definir a estrutura do processo, a magnitude e a direção do fluxo de energia entre as variáveis do processo. Portanto, estabelece mais adequadamente as relações qualitativas e quantitativas das interações entre VP→RR, IPWTT→RR e VP→IPWTT. No entanto, ferramentas para quantificar a causalidade das interações entre as variáveis constituem-se em objeto de investigação. Neste trabalho utilizou-se coerência parcial e coerência ordinária em conjunto com índices proposto por GIGI e TANGIRALA (2010). Os índices propostos por GIGI e TANGIRALA (2010) não se mostraram úteis para a interpretação quantitativa dos dados, portanto, estes devem ser avaliados para um maior número de pacientes.

A análise qualitativa das respostas ao impulso e da coerência parcial indicam que a estabilidade do defasamento RR-VP encontrada em dois pacientes resulta da atuação do reflexo barorreceptor. Isto sugere que, nestes dois casos, o reflexo barorreceptor não foi bloqueado pelo

anestésico. Nos pacientes em que o defasamento não foi estável, o bloqueio ocorreu.

Devido ao pequeno número de pacientes investigados, há a necessidade de realizar experimentos adicionais para confirmar estas observações.

A constatação destas observações permitirá que medidas de estabilidade de defasamento RR-VP sejam relacionadas com o bloqueio autonômico do barorreflexo, podendo assim, ser incorporadas a monitores de profundidade anestésica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AKSELROD, S.; PINHAS, I.; DAVRATH, L. R.; DAVRATH, L.; SHINAR, A.; TOLEDO, E.; 2006. Heart Rate Variability (HRV). In: AKAY, M. Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering. Hoboken: Wiley, v.3, p.1794-1805.
- BACALLA L. A.; SAMESHIMA, K.; BALLESTER, G.; VALLE, A. C.; TIMO-LARIA, C; 1998. Studying the Interaction Between Brain Structures via Directed Coherence and Granger Causality. *Applied Signal Processing*, v. 5, p. 40-48.
- BACALLA L. A.; SAMESHIMA, K.; 2001. Partial Directed Coherence: A New Concept in Neural Structure Determination. *Biological Cybernetics*, v. 84, p. 463-474.
- BÄCKLUND, M.; TOIVONEN, L.; TUOMINEN, M.; PERE, P.; LINDGREN, L; 1999. Changes in heart rate variability in elderly patients undergoing major noncardiac surgery under spinal or general anesthesia. *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, v. 24, n. 5, p. 386-392.
- BADRA, L. J.; COOKE, W. H.; HOAG, J. B.; GROSSMAN, A. A.; KUUSELA, T. A.; TAHVANAINEN, K. U. O.; ECKBERG, D. L.; 2001. Respiratory Modulation of Human Autonomic Rhythms. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, v. 280, p. 2674-2688.
- BAGGIO, J. F. R., 2011. Processamento de Sinais Fisiológicos para Investigação de Síncope Reflexa. Tese (Dr.) – Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis.
- BAILÓN, R.; LAGUNA, P.; MAINARDI, L.; SÖRNMO, L.; 2007. Analysis of Heart Rate Variability Using Time-Frequency Bands Based on Respiratory Frequency. In: *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society - EMBS (29.: Aug. 2007: Lyon - France)*. *Proceedings*. p., 6674-6677.
- BASELLI, G.; PORTA, A.; FERRARI, G.; 1995. Models for the analysis of cardiovascular variability signals. In: MALIK M.; CAMM A.J. *Heart Rate Variability*. Armonk: Futura. p. 135-145.
- BERGER, R. D.; SAUL, P.; COHEN, R. J.; 1989. Assessment of Autonomic Response by Broad-Band Respiration. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v.36, n.11, p. 1061-1065.

- BERNARDI, L.; PORTA, C.; GABUTTI, A.; SPICUZZA, L.; SLEIGHT; 2001. Modulatory effects of respiration. *Autonomic Neuroscience: Basic & Clinical*. V.90, p. 47-56.
- BIANCHI, A.; SCHOLZ, U.; KUBICKI, S.; CERUTTI, S.; 1991. Heart Rate Variability and Sleep States. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, v. 13, p. 658-659.
- BIANCHI, D. A.; 2000. Atualidades na Monitorização da Consciência em Anestesia. In: *Temas de Anestesia Pediátrica*. Buenos Aires: v.5, cap. 70, p. 957-966.
- BENITEZ, D. S.; GAYDECKI, P. A.; FITZPATRICK, A. P.; 2000. A new QRS detection algorithm based on the Hilbert transform. *Computers in Cardiology*; v.27, p.379-382.
- BERNTSON, G. G.; CACIOPPO, J. T.; QUIGLEY, K. S.; 1993. Respiratory Sinus Arrhythmia: Autonomic Origins, Physiological Mechanisms, and Psychophysiological Implications. *Psychophysiology*, v. 30, p. 183-196.
- BERNTSON, G. G.; BIGGER JR, T.; ECKBERG, D. L.; GROSSMAN, P.; KAUFMANN, P. G.; MALIK, M.; NAGAJARA, H. N.; PORGES, S. W.; SAUL, J. P.; STONE, P. H.; VAN DER MOLEN, M. W.; 1997. Heart Rate Variability: Origins, Methods, and Interpretative Caveats. *Psychophysiology*, v. 34, p. 623-648.
- BEYEA, S. C.; 2005. Addressing the Trauma of Anesthesia Awareness. *Patient Safety First*, v. 81, n. 3, p. 603-606.
- BLINOWSKA, K. J.; 2011. Review of the methods of determination of directed connectivity from multichannel data. *Med Biol Eng Comput*, v.49, p521-529.
- BLOOMFIELD, P. **Fourier Analysis of Time Series. An Introduction**. New York: John Wiley & Sons, 2000.
- BOARDMAN, A.; SCHLINDWEIN, F. S.; ROCHA, A. P.; ARGENTINA, L.; 2002. A Study on the Optimum Order of Autoregressive Models for Heart Rate Variability. *Physiological Measurement*, v. 23, p. 325-336.
- BOASHASH, B.; 1992. Estimating and Interpreting The Instantaneous Frequency of a Signal-Part 1: Fundamentals. *PROCEEDINGS OF THE IEEE*, v. 80, n. 4, p. 520-538.
- BONHOMME, V.; HANS, P.; 2004. Monitoring Depth of Anaesthesia: Is it Worth the Effort?. *European Journal of Anaesthesiology*, v. 21, p. 423-428.

- BUHRE, W.; ROSSAINT, R.; 2003. Perioperative Management and Monitoring in Anaesthesia. *The Lancet*, v.362, p. 1839-1846.
- CARVALHO, N. C.; BEDA, A.; ABREU, M. G.; SPIETH, P. M.; GRANJA FILHO, P.; GIANNELA-NETO, A.; 2009. Comparison of objective methods to classify the pattern of respiratory sinus arrhythmia during mechanical ventilation and paced spontaneous breathing. *Physiological Measurement*, v.30, p.1151-1162.
- CARLOS, R. V.; BITTAR, C. S.; LOPES, M. R.; AULER JR, J. O. C.; 2005. Variação da Pressão Sistólica como Método Diagnóstico da Hipovolemia durante Anestesia para Cirurgia Cardíaca. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, v. 55, n. 1, p. 3-18.
- CHEN, X.; MUKKAMALA, R.; 2008. Selective quantification of the cardiac sympathetic and parasympathetic nervous systems by multisignal analysis of cardiorespiratory variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v. 294, p.362–371.
- CHIU, Y. C.; ARAND, P. W.; SHROFF, S. G.; FELDMAN, T.; CARROL, D.; 1991. Determination of Pulse Wave Velocities with Computerized Algorithms. *American Heart Journal*, v. 121, n. 5, p. 1460-1470
- CHON, K. H.; MUKKAMALA, K. T.; TOSKA, K. et al.; 1997. Linear and Nonlinear System Identification of Autonomic Heart Rate Modulation. *IEEE Engineering in Medicine and Biology*, p. 96-105.
- CLIFFORD, G. D.; 2002. Signal Processing Methods for Heart Rate Variability. Michaelmas Term, Thesis (Doctor of Philosophy) – Department of Engineering Science, University of Oxford.
- CLIFFORD, G. D., AZUAJE, F., McSHARRY, P. E.; 2006. *Advanced Methods and Tools for ECG Data Analysis*. 1. ed. Norwood: Artech House.
- COHEN, L.; 1989. Time-Frequency Distribution – A Review. *Proceedings of the IEEE*, v. 77, n. 7, p. 941-981.
- COOPER, J. B.; GABA, D.; 2002. No Myth: Anesthesia is a Model for Addressing Patient Safety. [Editorial Views]. *Anesthesiology*, v. 97, n. 6(2002), p. 1335-1337.
- COTTIN, F.; MÉDIGUE, C.; LEPRÊTE, P.; PAPELIER,; KORALSZTEIN, J.; BILLAT, V.; 2004. Heart Rate Variability during Exercise Performed below and above Ventilatory Threshold. *Medicine & Science in Sport & Exercise*, p. 594-600.

- DANGELO, J. G.; FATTINI, C. A.; 1998. Anatomia Básica dos Sistemas Orgânicos: Com a Descrição dos Ossos, Juntas, Músculos, Vasos e Nervos. São Paulo: Editora Atheneu.
- DE BOER, R. W.; KAREMAKER, J. M.; STRACKEE, J.; 1985. Relationships Between Short-Term Blood-Pressure Fluctuations and Heart-Rate Variability in Resting Subjects I: A Spectral Analysis Approach. *Med. & Biol. Eng. & Comput.*, v. 23, p. 352-358.
- DINH, T. P.; PERRAULT, H.; CALABRESE, P.; EBERHARD, A.; BENCHETRIT, G.; 1999. New Statistical Method for Detection and Quantification of Respiratory Sinus Arrhythmia. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v.46, n.9; p.1161-1165.
- DRUMMOND, J. C.; 2000. Monitoring Depth of Anesthesia. With Emphasis on the Application of the Bispectral Index and the Middle Latency Auditory Evoked Response to the Prevention of Recall. *Anesthesiology*, v. 93, n. 3(2000), 876-882.
- ECKBERG, D. L.; 1983. Human Sinus Arrhythmia as an Index of Vagal Cardiac Outflow. *J. Appl. Physiol.*, v. 54, p. 961-966.
- ECKBERG, D. L.; 2003. Topical Review. The Human Respiratory Gate. *J. Physiol.*, v. 548.2, p. 339-352.
- FAES, L.; PORTA, A.; ANTOLINI, R.; NOLLO, G.; 2004. Role of Causality in the Evaluation of Coherence and Transfer Function between Heart Period and Systolic Pressure in Humans. *Computers in Cardiology*, v.31, p.277-280.
- FAES, L.; WIDESOTT, L.; GRECO, M. D.;ANTOLINI, R.; NOLLO, G.; 2006. Causal Cross-Spectral Analysis of Heart Rate and Blood Pressure Variability for describing the Impairment of the Cardiovascular Control in Neurally Mediated Syncope. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v.53, n.1; p.65-73.
- FAES, L.; NOLLO, G.; 2010a. Assessing Frequency Domain Causality in Cardiovascular Time Series with Instantaneous Interactions. *Methods Inf Med*, v.5, p.453-457.
- FAES, L.; NOLLO, G.; 2010b. Extended causal modeling to assess Partial Directed Coherence in multiple time series with significant instantaneous interactions. *Biological Cybernetics*, v.103, p.387-400.
- FOTIADIS, D. I.; LIKAS, A.; MICHALIS, L. *et al.*; 2006. Electrocardiogram (ECG): Automated Diagnosis. In: AKAY, M. Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering. Hoboken: Wiley, v.2, p. 1259-1275.

- FRANASZCZUK, P. J.; BLINOWSKA, K. J.; KOWALCZYK, M.; 1985. The Application of Parametric Multichannel Spectral Estimates in the Study of Electrical Brain Activity. *Biological Cybernetics*, v. 51, p.239-247.
- GHONEIM, M. M.; 2001. Awareness During Anesthesia. *Anesthesiology*, v.92, p.597-602.
- GIASSI JR., P., BAGGIO, J. R. B., MORAES, R. AND OLIVEIRA, M. G., (2011). Wireless Device for Noninvasive Recordings of Cardio-Respiratory Signals. In: *Proceedings of the International Conference on Biomedical Electronics and Devices*, p.363-367.
- GIGI, S.; TANGIRALA, K.; 2009. Quantification of directed influences in multivariate systems by time-series modeling. In: *Proceedings of the international conference INCACEC-2009*, v.2, p.1017-1023.
- GIGI, S.; TANGIRALA, K.; 2010. Quantitative analysis of directional strengths in jointly stationary linear multivariate processes. *Biological Cybernetics*, v.103, p.119-133.
- GILAD, O.; SWENNE, C. A.; DAVRATH, L. R.; AKSELROD, S.; 2005. Phase-Averaged Characterization of RSA Pattern. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v.288, p.504-510
- GOREN, Y.; DAVRATH, L. R.; PINHAS, I.; TOLEDO, E.; AKSELROD, S.; 2006. Individual Time-Dependent Spectral Boundaries for Improved Accuracy in Time-Frequency Analysis of Heart Rate Variability. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 53, n. 1 (Jan.), p. 35-42.
- GONZÁLEZ, M. A. G.; 1998. Estudio de la Variabilidad del Ritmo Cardíaco Mediante Técnicas Estadísticas, Espectrales y No Lineales. Catalunya.Tese (Ph.D.), Universitat Politècnica de Catalunya.
- GUIGNARD, B.; 2006. Monitoring Analgesia. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, v. 20, n.1, p. 161-180.
- GUYTON, A. C.; HALL, J. E.; 1997. *Tratado de Fisiología Médica*. 9 ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan S. A.
- HAN, K.; NAGEL, J. H., HURWITZ, B. E.; SCHNEIDERMAN, N.; 1991. Decomposition of Heart Rate Variability by Adaptive Filtering for Estimation of Cardiac Vagal Tone. In: *Proceedings of Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*, p., 660-661, 31 Oct -3 Nov.
- HAYANO, J.; TAYLOR, J. A.; YAMADA, A.; MUKAI, S.; HORI, R.; ASAKAWA, T.; YOKOYAMA, K.; WATANABE, Y.;

- TAKATA, K.; FUJINAMI, T.; 1993. Continuous Assessment of hemodynamic Control by Complex Demodulation of Cardiovascular Variability. *American Physiological Society*, v.75, p.333-340.
- HAYANO, J.; TAYLOR, J. A.; MUKAI, S.; OKADA, A.; WATANABE, Y.; TAKATA, K.; FUJINAMI, T.; 1994. Assessment of Frequency Shifts in R-R Interval Variability and Respiration with Complex Demodulation. *American Physiological Society*, v.77, p.2879-2888.
- HENEGHAN, C. H. P.; THORNTON, C.; NAVARATNARAJAH; JONES, J. G.; 1987. Effect of isoflurane on the auditory evoked response in human. *British Journal of Anaesthesia*, v. 59, n. 3, p. 277-282.
- HIRSCH, J. A.; BISHOP, B.; 1981. Respiratory Sinus Arrhythmia in Humans: How Breathing Pattern Modulates Heart Rate. *Am. J. Physiol.*; v. 241, p. H620-H629.
- HUANG, H. H.; CHAN, H. L.; LIN, P. L.; WU, C. P.; HUANG, C. H.; 1997. Time-Frequency Spectral Analysis of Heart Rate Variability During Induction of General Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, v. 79, n. 6, p. 754-758.
- HYTTI, H.; TAKALO, R.; IHALAINEN, H.; 2006. Tutorial on Multivariate Autoregressive Modeling. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, v.20, p.101-108.
- IFEACHOR, E. C.; JERVIS, B. J.; 1993. *Digital Signal Processing. A Practical Approach*. Addison-Wesley Publishing Company.
- JACINTHO, P. D. E.; 2009. Efeitos da pressão Positiva Expiratória na Arritmia Sinusal Respiratória. Rio de Janeiro, Dissertação (Mestrado) COPPE/UFRJ.
- JONES, J. G.; 1994. Perception and Memory During General Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, v. 73, p.31-37.
- JÖNSSON, P.; HANSSON-SANDSTEN, M.; 2008. Respiratory Sinus Arrhythmia in Response to Fear-Relevant and Fear-Irrelevant Stimuli. *Scandinavian Journal of Psychology*, v. 49, p. 123-131.
- KAMATH M. V., FALLEN E. L.; 1995. Correction of the Heart Rate Variability Signal for Ectopics and Missing Beats, In: MALIK M.; CAMM A.J. *Heart Rate Variability*. Armonk: Futura. p. 75-85.
- KALKMAN, C. J.; DRUMMOND, J. C.; 2002. Monitors of Depth of Anesthesia, Quo Vadis? *Anesthesiology*, v. 96, p. 784-787.

- KANAYA, N.; HIRATA, N.; KUROSAWA, S.; NAKAYAMA, M.; NAMIKI, A.; 2003. Differential Effects of Propofol and Sevoflurane on Heart Rate Variability. *Anesthesiology*; v. 98 (Jan.), n. 1, p. 34–40.
- KEYL, C.; SCHNEIDER, A.; DAMBACHER, M.; WEGENHORST, U.; INGENLATH, M.; GRUBER, M.; BERNARDI, L.; 2000. Dynamic Cardiocirculatory Control During Propofol Anesthesia in Mechanically Ventilated Patients. *Anesth Analg.*, v.91, p.1188–1195.
- KLEIGER, R. E.; BOSNER, M. S.; ROTTMAN, J. N.; STEIN, P. K.; 1993. Time Domain Measurements of Heart Rate Variability. *Journal of Ambulatory Monitoring*, v. 6, p. 1-18.
- KOTANI, K.; HIDAKA, I.; YAMAMOTO, Y.; OZONO, S.; 2000. Analysis of Respiratory Sinus Arrhythmia with Respect to Respiratory Phase. *Methods of Information in Medicine*, v.39, p. 153–6.
- KOTANI, K.; TACHIBANA, M.; TAKAMASU, K.; 2007. In: *Proceedings of the Fifth International Workshop on Biosignal Interpretation*, September 6-8, Tokyo, Japan
- KOTANI, K.; TAKAMASU, K.; JIMBO, Y.; YAMAMOTO, Y.; 2008. Postural-induced phase shift of respiratory sinus arrhythmia and blood pressure variations: insight from respiratory-phase domain analysis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v.294, p. H1481–H1489.
- LAGASSE, R. S.; 2002. Anesthesia Safety: Model or Myth? A Review of the Published Literature and Analysis of Current Original Data. *Anesthesiology*, v. 97, n. 6 (2002), P. 1609-1617.
- LARSEN, P. D.; TRENT, E. L.; GALLETLY, D. C.; 1999. Cardiovascular Coupling: Effects of IPPV. *British Journal of Anaesthesia*, v. 82, n. 4, p. 546-550.
- LASS, J.; MEIGAS, K.; KARAI, D.; KATTAL, R.; KAIK, J.; ROSSMANN, M.; 2004. In: *Proceedings of the 26th Annual International Conference of the IEEE EMBS*, San Francisco, CA, USA • September 1-5, 2004.
- LISKA, J. M.; 2002. *Silenced Screams, Surviving Anesthetic Awareness During Surgery: A True-life Account*. Park Ridge, Ill: American Association of Nurse Anesthetists.
- LIPPING, T.; JÄNTTI, V.; YLI-HANKALA, A.; 2006. Monitoring in Anesthesia. In: AKAY, M. *Wiley Encyclopedia of Medical Devices and Instrumentation*. 2. ed. Hoboken: Wiley, v.4, p.555-565. The American Physiological Society

- LIPPMAN, N.; STEIN, K. M.; LERMAN, B. B.; 1994. Comparison of Methods for Removal of Ectopy in Measurement of Heart Rate Variability. *The American Physiological Society*, v.267, n. 1, p.411-418.
- LIPSITZ, L. A.; HAYANO, J.; SAKATA, S.; OKADA, A.; MORIN, R. J.; 1998. Complex Demodulation of Cardiorespiratory Dynamics Preceding Vasovagal Syncope. *Circulation*, v.98, p.977-983
- LJUNG, L.; 1987. *System Identification: Theory for the User*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall.
- LOPES, S.; 2002. *Bio 2*. São Paulo: Saraiva.
- MÄENPÄÄ, M.; PENTTILÄ, J.; LAITIO, T.; KAISTI, K.; KUUSELA, T.; HINKKA, S.; SCHEININ, H.; 2007. The Effects of Surgical Levels of Sevoflurane and Propofol Anaesthesia on Heart Rate Variability. *European Journal of Anaesthesiology*, v. 24, p. 626–633.
- MAKHOUL, J.; 1975. Linear Prediction: A Tutorial Review. *Proceedings of the IEEE*, v. 63, n. 4 (Apr.), p. 561-580.
- MANGIN, L.; MONTI, A.; MÉDIGUE, C.; 2002. Cardiorespiratory system dynamics in chronic heart failure. *The European Journal of Heart Failure*, v. 4, p. 617–625
- MARTIN, W.; FLANDRIN, P.; 1985. Wigner-Ville Spectral Analysis of Nonstationary Processes. *IEEE Transactions on Acoustics, Speech, and Signal Processing*, v. ASSSP-33, n 6, p. 1461-1470.
- MATEO, J. e LAGUNA, P; 2003. Analysis of Heart Rate Variability in the Presence of Ectopic Beats Using the Heart Timing Signal. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 50, n. 3 (Mar.), p. 334-343.
- MICHARD, F.; 2005. Changes in Arterial Pressure During Mechanical Ventilation. *Anesthesiology*, v. 103, n. 2, p. 419-428.
- MONTI, A.; MÉDIGUE, C.; MANGIN, L; 2002. Instantaneous Parameter Estimation in Cardiovascular Time Series by Harmonic and Time-Frequency Analysis. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 49, n. 12, p. 1547-1556.
- MULLEN, T. J.; APPEL, M. L.; MUKKAMALA, R.; MATHIAS, J. M.; COHEN, R. J.; 1997. System identification of closed-loop cardiovascular control: effects of posture and autonomic blockade. *American Physiological Society*, p.448 -461.
- NAKATSUKA, I.; OCHIAI, R.; TAKEDA, J.; 2002. Changes in Heart Rate Variability in Sevoflurane and Nitrous Oxide Anesthesia:

- Effects of Respiration and Depth of Anesthesia. *Journal of Clinical Anesthesia*, v. 14, p.196-200.
- NISKANEN, J.; TARVAINEN, M. P.; RANTA-AHO, P. O.; KARJALAINEN, P. A.; 2004. Software for Advanced HRV Analysis. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, v. 76, p. 73-81.
- NOLLO, G.; PORTA, A.; FAES, L.; DEL GRECO, M.; DISERTORI, M.; RAVELLI, F.; 2001. Causal linear parametric model for baroreflex gain assessment in patients with recent myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v.280, p.H1830–H1839.
- NUNES, R. R.; 2003. Componentes da Atividade Anestésica – Uma Nova Visão. *Rev. Bras. de Anestesiologia*, v. 53, n.2, p.145-149.
- O’CONNOR, M. F.; DAVES, S. M.; TUNG, A.; COOK, R. I; THISTED, R.; APFELBAUM, J.; 2001. BIS Monitoring to Prevent Awareness during General Anesthesia. *Anesthesiology*; v. 94 (Mar.), n. 3, p. 520–522.
- PARATI, G.; MANCIA, G.; DI RICO, M.; CASTIGLIONI, P.; TAYLOR, A.; STUDINGER, P.; 2006. Point:Counterpoint: Cardiovascular variability is/is not an index of autonomic control of circulation. *J Appl Physiol*, v.101, p.676-682,
- PATWARDHAN, A. R.; EVANS, J. M.; BRUCE, E. N.; ECKBERG, D. L.; KNAPP, C.F.; 1995. Voluntary Control of Breathing does Not Alter Vagal Modulation of Heart Rate. *J. Appl. Physiol.*, v.78, p2087–2094. abstract in <http://jap.physiology.org/cgi/content/abstract/78/6/2087> acessado em 06/02/2008.
- PATWARDHAN, A.; 2006. Respiratory Sinus Arrhythmia. In: AKAY, M. Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering. Hoboken: Wiley, v.5, p.2006. 3053.
- PENTTILÄ, J.; HELMINEN, A.; JARTTI, T.; KUUSELA, T.; HUIKURI, H. V.; TULPPO, M. P.; GOFFENG, R.; SCHEININ, H.; 2001. Time Domain, Geometrical and Frequency Domain Analysis of Cardiac Vagal Outflow: Effects of Various Respiratory Patterns. *Clinical Physiology*, v. 21, n. 3, p. 365-376.
- PERROT, M. H.; COHEN, R. J.; 1996. An Efficient Approach to ARMA Modeling of Biological Systems with Multiple Inputs and Delays. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering* v.43, n.1, p.1-14.

- PINNA, G. D.; MAESTRI, R.; LA ROVERE, M. T.; GOBBI, E.; FANFULLA, F.; 2006. Effects of Paced Breathing on Ventilatory and Cardiovascular Variability Parameters During Short-Term Investigations of Autonomic Function. *Am J Physiol – Heart and Circulatory Physiology*, v. 290, p. 424-433.
- POLA, S.; MACERATA, A.; EMDIN, M.; MARCHESI, C.; 1996. Estimation of the Power Spectral Density in Nonstationary cardiovascular Time Series: Assessing the Role of the Time-Frequency Representations (TFR). *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, v. 43, n. 1 (Jan.), p. 46-59.
- POMFRETT, C. J.; 1999. Heart Rate Variability, BIS and ‘Depth of Anaesthesia’. *British Journal of Anaesthesia*, v. 82, p.659-662.
- POMFRETT, C. J.; 2000. Monitoring Depth of Anaesthesia. *The Royal College of Anaesthetists*, Bulletin 4, p. 155-157.
- PÖYHÖNEN, M.; SYVÄOJA, S.; HARTIKAINEN, J. RUOKONEN, E.; TAKALA, J.; 2004. The Effect of Carbon Dioxide, Respiratory Rate and Tidal Volume on Human Heart Rate Variability. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v. 48, p. 93-101.
- PROAKIS, J. G.; MANOLAKIS, D. M.; 1996. *Digital Signal Processing. Principles, Algorithms, and Applications*. 3. ed. New Jersey: Prentice-Hall.
- RAMPIL, I. J.; 1998. A primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology*, v.89, p.980-1002.
- RIOUL, O.; VERTELLI, M.; 1991. Wavelets and Signal Processing. *IEEE SP Magazine*, p.14-38.
- RIZNYK, L.; FIJALKOWSKA, M.; PRZESM, YCKI, K.; 2005. Effects of Tiopental and Propofol on Heart Rate Variability During Fentanyl-based Induction of General Anesthesia. *Pharmacological Reports*, v. 57, p. 128-134.
- ROPELLA, K.M., IMAS, O.A.; 2006. Coherence, In: *Wiley Encyclopedia of Biomedical Engineering*. Ed.: M. Akay. Hoboken: Wiley, p. 914-925.
- SANTOS, F. S.; 2010. Arritmia Sinusal Respiratória Durante Anestesia sob Ventilação Mecânica. Rio de Janeiro, Dissertação (Mestrado) COPPE/UFRJ.
- SAUL, J. P.; BERGER, R. D.; ALBRECHT, P.; STEIN, P.; CHEN, M. H.; COHEN, R. J.; 1991. Transfer function analysis of the circulation: unique insights into cardiovascular regulation. *American Physiological Society*, p.H1231-H1245.

- SAYERS, B. McA; 1973. Analysis of Heart Rate Variability. *Ergonomics*, v.16, p. 17-32.
- SCHELTER, B.; WINTERHALDER, M.; TIMMER, J.; 2006. Handbook of Time Series Analysis. Recent Theoretical Developments and Applications. WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA.
- SCHUBERT, A. U.; Simanski, O.; Janda, M.; Hofmockel, R.; Lampe, B.; 2007. Monitoring the stress response during general anaesthesia. *Proceedings of the 15th Mediterranean Conference on Control & Automation*, Athens – Greece.
- SEBEL, P. S.; BOWDLE, T. A.; GHONEIM, M. M.; RAMPIL, I. J.; PADILLA, R. E.; GAN, T. J.; DOMINO, K. B.; 2004. The Incidence of Awareness During Anesthesia: A Multicenter United States Study. *Anesth. Analg.*, v.99, p. 8333-8339.
- SEITSONEN, E. R.; KORKHONEN, I. K.; VAN GILS, M. J.; HUIKU, M.; LÖTJÖNEN, J. M. P.; KORTILA, K. T.; YLIHANKALA, A. M.; 2005. EEG Spectral Entropy, Heart Rate, Photoplethysmography and Motor Responses to Skin Incision During Sevoflurane Anaesthesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v. 49, p. 284-292.
- SEMMLOW, J. L.; 2004. Biosignal and Biomedical Image Processing. Matlab- Based Applications. New York: Marcel Dekker.
- SHIN, S.; REISMAN, S. S.; TAPP, W. N.; NATELSON, B. H.; 1988. Assessment of Autonomic Regulation to Heart rate variability by the method of Complex Demodulation. *Proceedings: Computers in Cardiology 1988.* , p. 147-150.
- SLEIGH, J. W.; DONOVAN, J.; 1999. Comparison of Bispectral Index, 95% Spectral Edge Frequency and Approximate Entropy of the EEG, with Changes in Heart Rate Variability During Induction of General Anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*, v.82, p.666–671.
- SUNDKVIST, G.; ALMÉR, L-O; LILJA, B.; 1979. Respiratory Influence on Heart Rate in Diabetes Mellitus. *British Medical Journal*, v.1, p.924–925.
- TAKALO, R.; HYTTI, H.; IHALAINEN, H.; 2005. Tutorial on Univariate Autoregressive Spectral Analysis. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, v. 19, n. 6, p. 401–410.
- TARVAINEN, M.; RANTA-AHO, P.; KARJALAINEN, P.; 2002 An Advanced Detrending Method with Application to HRV Analysis, *IEEE Trans. Biomed. Eng.* v. 49 (Feb.), n.2., p. 172—175.

- TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY; 1996. Heart Rate Variability: Standards of Measurement, Physiological Interpretation, and Clinical use. *Circulation*, v. 93, p. 1043-1065.
- TAVARES, M. C.; 2003. *Aquisição e Processamento de Sinais Bioelétricos*. Florianópolis, Tese (Doutorado em Engenharia Elétrica) – Centro Tecnológico, Universidade Federal de Santa Catarina.
- TAYLOR, J. A.; MYERS, C. M. ; HALLIWILL, J. R. ; SEIDEL, H.; ECKBERG, D.L.; 2001. Sympathetic restraint of respiratory sinus arrhythmia: implications for vagal-cardiac tone assessment in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, v.280, p.H2804–H2814.
- TENG, X. F.; ZHANG, Y. T.; 2006. An Evaluation of a PTT-Based Method for Noninvasive and Cuffless Estimation of Arterial Blood Pressure. *Proceedings of the 28th IEEE EMBS Annual International Conference*. New York City, USA.
- TRIEDMAN, J. K.; PERROTT, M. H.; COHEN, R. J.; SAUL, J. P.; 1995. Respiratory sinus arrhythmia: time domain characterization using autoregressive moving average analysis. *American Physiological Society*, p.2232-2238.
- TRIPATHI, K. K.; 2004. Respiration And Heart Rate Variability: A Review With Special Reference To Its Application In Aerospace Medicine. *Ind J Aerospace Med*, v. 48, n.1, p. 65-75.
- TSUCHIYA, S; KANAYA, N.; HIRATA, N.; KUROSAWA, S.; KAMADA, N.; EDANAGA, M.; NAKAYAMA, M.; OMOTE, K.; NAMIKI, A.; 2006. Effects of Thiopental on Bispectral Index and Heart Rate Variability. *European Journal of Anaesthesiology*, v. 23, p. 454–459.
- TZENG, Y.; GALLETLY, D. C.; LARSEN, P. D.; 2005. Paradoxical respiratory sinus arrhythmia in the anesthetized rat. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*, v.118, p.25– 3.
- VAN DE LOUW, A.; MÉDIGUE, C.; PAPELIER, Y.; COTTIN, F.; 2008. Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, v. 295, p. R1934–R1940.
- VAN DE LOUW, A.; MÉDIGUE, C.; PAPELIER, Y.; LANDRAIN, M.; COTTIN, F.; 2010a. Role of brainstem centers in cardiorespiratory phase difference during mechanical ventilation. *Respiratory Physiology & Neurobiology*, v.174, p.119–127.

- VAN DE LOUW, A.; MÉDIGUE, C.; PAPELIER, Y.; COTTIN, F.; 2010b. Positive End-Expiratory Pressure may alter breathing cardiovascular variability and baroreflex gain in mechanically ventilated patients. *Respiratory*, v.11, n.38, p. 1-12.
- VERMEREIN, C.; ESCOURROU, P.; PAPELIER, Y.; VEL, G. L.; PRZYBYSZIEWSKI, A. W.; 1995. Assessment of the Phase Relationship between Breathing, Heart Rate and Blood Pressure by the Modified Complex Demodulation. *IEEE-EBMC and CMBEC*, p. 943-944.
- VIERTIO-OJA, H.; MAJA, V.; SÄRKELÄ, M.; TALJA, P.; TENKANEN, N.; TOLVANEN-LAAKSO, H.; PALOHEIMO, M.; VAKKURI, A.; YLI-HANKALA, A.; MERILÄINEN, P.; 2004. Description of the Entropy algorithm as applied in the Datex Ohmeda S5 Entropy Module. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, v. 48, p. 154-161.
- WONG, F. W.; 2007. Pulsus Paradoxus in Ventilated and Non-ventilated Patients. *Dynamics*, v. 18, n. 3, p.16-18. (abstract in <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17879762#>)
- XIAO, X.; MULLEN, T. J.; MUKKAMALA, R.; 2005. System Identification: a Multi-Signal Approach for Probing Neural Cardiovascular Regulation. *Physiological Measurement*, n. 26(2005), p. R41-R71.
- YILDIZ, M.; IDER, Y. Z.; 2006. Model based and experimental investigation of respiratory effect on the HRV power spectrum. *Physiological Measurement*, v.27, p. 973-988.
- YLI-HANKALA, A.; PORKKALA, S. K.; HÄKKINEN, V.; JÄNTTI, V.; 1991. Respiratory sinus arrhythmia is reversed during positive pressure ventilation. *Acta Physiol Scand*, v.141, p.399-407.

APÊNDICE A – Índices Estatísticos

A descrição dos índices estatísticos utiliza o intervalo normal a normal (NN), sendo este a diferença de tempo entre complexos QRS adjacentes.

SDNN – O Desvio Padrão dos Intervalos NN (Eq. 4.1) apresenta boa correlação com os eventos fisiológicos que definem a VRC. É um índice muito sensível a artefatos e *outliers* (TAVARES, 2003) como todo aquele baseado na métrica Raiz Quadrada da Média Euclidiana (CLIFFORD, 2002).

$$SDNN = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N [RR(n) - \overline{RR}]^2}{N - 1}} \quad (\text{A.1})$$

onde N é o número total de intervalos RR, RR(n) é o intervalo RR instantâneo e \overline{RR} é o intervalo RR médio.

RSA_{index} – O Índice de Arritmia Sinusal Respiratória é a diferença entre o intervalo RR máximo e o mínimo, dividida pelo valor médio dos intervalos RR. É também sensível a artefatos (TAVARES, 2003).

E/I – A relação entre Expiração e Inspiração é obtida pela divisão do intervalo RR máximo pelo intervalo RR mínimo (SUNDKVIST *et al.*, 1979). Sensível a artefatos, não é de utilidade quando os pacientes são ventilados mecanicamente (TAVARES, 2003).

pNN50 – É obtido, dividindo-se o número de vezes que as diferenças entre intervalos NN sucessivos são maiores que 50 ms pelo número total de intervalos NN (Eq. 4.2). O pNN50 reflete a atividade parassimpática, apresentando boa imunidade a ruídos. Porém, não quantifica o nível de variabilidade batimento a batimento (GONZALEZ, 1998). Além disto, este índice é significativamente afetado pelo padrão respiratório (PENTTILÄ *et al.*, 2001)

$$pNN50 = \frac{\sum_{n=2}^N V(n)}{N} \quad (\text{A.2})$$

onde:

N é o número total de intervalos RR.

Se $|RR(n) - RR(n-1)| \geq 50ms$, então $V(n) = 1$ (saturação do índice) e, se $|RR(n) - RR(n-1)| < 50ms$, então $V(n) = 0$.

RMSSD - Raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças de sucessivos intervalos NN (Eq. 4.3). Este índice reflete a atividade vagal, não sendo significativamente influenciado pela mudança no padrão respiratório (PENTTILÄ *et al.*, 2001), porém é muito sensível a artefatos (GONZALEZ, 1998).

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{n=1}^N [RR(n) - RR(n-1)]^2}{N-1}} \quad (A.3)$$

MIRR - Margem Interquartil da Sequência RR (GONZALEZ, 1998) correlaciona-se bem com o SDNN. Este índice é robusto frente a artefatos. O MIRR é calculado em três etapas:

a) ordenação em valor crescente dos N intervalos RR. A sequência assim obtida é denominada de SRR.

b) cálculo do primeiro quartil (Q1) e terceiro quartil (Q3):

$$Q_1 = SRR(N/4) \quad (A.4)$$

$$Q_3 = SRR(3N/4) \quad (A.5)$$

c) cálculo do MIRR.

$$MIRR = Q_3 - Q_1 \quad (A.6)$$

MDARR - A Mediana das Diferenças Absolutas da série RR (GONZALEZ, 1998) reflete a atividade vagal. Este índice correlaciona-se bem com o pNN50, porém não apresenta problema de saturação. É muito robusto na presença de artefatos e de rápido cálculo. O MDARR é obtido em três etapas:

- obter a sequência DARR a partir das diferenças absolutas entre os N intervalos RR consecutivos:

$$DARR(n) = |RR(n+1) - RR(n)| \quad \forall n \in \{1, N-1\}$$

(A.7)

- ordenação em valor crescente dos (N-1) intervalos DARR. A sequência assim obtida é denominada de SDARR.

- cálculo do MDARR:

$$MDARR = SDARR((N-1)/2) \quad (A.8)$$

ANEXO A – Classificação do Estado Físico do Paciente de Acordo com a American Society of Anesthesiologists

ASA I	Paciente saudável normal.
ASA II	Paciente com doença sistêmica branda.
ASA III	Paciente com doença sistêmica severa.
ASA IV	Paciente com doença sistêmica severa, incapacitante que é uma ameaça constante à vida.
ASA V	Paciente moribundo cuja sobrevivência não é esperada sem a cirurgia.
ASA VI	Paciente declarado com morte cerebral cujos órgãos serão removidos com o propósito de doação.

<http://www.asahq.org/clinical/physicalstatus.htm> acessado em 19/09/2008)

ANEXO B - Índice BIS Correlacionado ao Estado Clínico do Paciente.

BIS	ESTADO CLÍNICO
100	Paciente desperto ou sedação leve.
70	Efeito hipnótico leve; abaixo deste valor há pouca probabilidade de despertar no intra-anestésico.
60	Efeito hipnótico moderado, abaixo deste nível se realiza anestesia geral. É definido como o estado de inconsciência.
40	Anestesia profunda.
0	Supressão do EEG.

Referência: BIANCHI (2000).

ANEXO C – Aprovação do Protocolo pela Comissão de Ética em Pesquisa da Sociedade Portuguesa de Beneficência (Hospital Beneficência Portuguesa) de Pelotas, Rio Grande do Sul.



Beneficência
PORTUGUESA

COMISSÃO DE ÉTICA EM PESQUISA DA SOCIEDADE PORTUGUESA DE BENEFICÊNCIA

Pelotas, 13 de julho de 2019.

O projeto de pesquisa intitulado "Monitoramento da função autonômica durante anestesia geral através da variabilidade do ritmo cardíaco e de parâmetros hemodinâmicos, considerando a influência da respiração", de autoria da pesquisador, Dr. Gastão F. Duval Neto, PhD – Anestesiologista do Hospital Beneficência Portuguesa Professor Doutor Titular do departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da UFPel, foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa (CEP) da Sociedade Portuguesa de Beneficência de Pelotas/RS no dia 13 de junho de dois mil e dez, conforme registro em Ata, comprometendo o pesquisador de retornar com os resultados do estudo através de cópia impressa entregue a esta comissão.



Eni Caroline Vargas Rosa
COORDENADORA

Eni^{ca} Caroline Vargas Rosa
Coordenadora do CEP

Pesquisador:
Fone:

ANEXO D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

HOSPITAL DA BENEFICÊNCIA PORTUGUESA DE PELOTAS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA.

Dados de identificação

Título do Projeto: Monitoramento da função autonômica durante anestesia geral através da variabilidade do ritmo cardíaco e de parâmetros hemodinâmicos, considerando a influência da respiração

Pesquisador Responsável: Prof. D.Sc. Gastão Fernandes Duval Neto

Instituição a que pertence o Pesquisador Responsável: Professor Titular do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da UF-Pel

Telefones para contato:()

Dados explanativos ao potencial voluntário

O Sr.(a) esta sendo convidado a participar do projeto de pesquisa “Monitoramento da função autonômica durante anestesia geral através da variabilidade do ritmo cardíaco e de parâmetros hemodinâmicos, considerando a influência da respiração” de responsabilidade do pesquisador Prof. Dr. Gastão Fernandes Duval Neto, D.Sc., Professor Titular do Departamento de Cirurgia Geral da Faculdade de Medicina da UFPel.

O referido projeto esta baseado somente na colheita de dados hemodinâmicos (frequência cardíaca, pressão sistólica, diastólica e média, além de plestimografia da onda de pulso arterial), ventilatórios (frequência respiratória, volume corrente, fluxos ins e expiratórios) e eletroencefalográficos (Eletroencefalograma Bi-Espectral (BIS), borda espectral (SEF) e índice de supressão (IS), durante a indução anestésica convencional com a utilização de Propofol (agente indutor as sono) administrado por bomba de infusão alvo controlada e modelo farmacocinético de Schnider em dose de 3,5 mcg em sítio efetor, durante n cirurgia videolecistectomia. É importante salientar que nenhuma das observações requerem procedimentos invasivos e que o procedimento de captação dos dados acima descritos não acarreta nenhuma possibilidade de dano físico ou psíquico ao Sr.(a).

É salientado que, a sua participação é totalmente voluntária, sendo a possibilidade de sua negativa em participar do Projeto em pauta com um direito totalmente procedente e aceito pelo pesquisador.

O projeto não acarreta nenhum tipo de despesa para os voluntários participantes do mesmo e seus familiares.