

HIPERCAPNIA POR ADIÇÃO DE ESPAÇO MORTO NA AVALIAÇÃO DA
REATIVIDADE DO FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL EM RECÉM-NASCIDOS

Flor Roxana Ñahui Bravo

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS
PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM CIÊNCIAS EM
ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Aprovada por:

Prof. Jurandir Nadal, D.Sc.

Prof. Antonio Giannella Neto, D.Sc.

Prof. José Maria de Andrade Lopes, Ph.D.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

MAIO DE 2006

BRAVO, FLOR ROXANA ÑAHUI

Hipercapnia por Adição de Espaço Morto
na Avaliação da Reatividade do Fluxo San-
güíneo Cerebral em Recém-Nascidos
[Rio de Janeiro] 2006

X, 112, p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, M.Sc.,
Engenharia Biomédica, 2006)

Dissertação - Universidade Federal do Rio de
Janeiro, COPPE

1. Hipercapnia
2. Recém-Nascidos
3. Reatividade ao CO₂
4. Auto-regulação do Fluxo Sangüíneo Cerebral

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

“O homem superior é modesto em seu discurso, mas excede em suas ações”.

(Confúcio)

Dedicatória

Aos meus pais que me apoiaram sob as mais diversas formas, mesmo à distância, no decorrer da minha estadia no Rio de Janeiro. Suas palavras de incentivo, conselhos valiosos e apoio foram fundamentais.

Agradecimentos

Em primeiro lugar a Deus, por ter me concedido o dom da vida e me agraciado com um lar unido, família amorosa e saúde, um dos bens mais valiosos da vida.

Aos meus pais, cujo apoio foi fundamental para a realização do mestrado.

Ao meu orientador, Dr. Jurandir Nadal pela sua supervisão.

Ao Dr. David Simpson pela valiosa cooperação em diferentes etapas da elaboração da dissertação, pela solução de “pepinos” e pelas sugestões.

À Dra. Eloane pela ajuda na familiarização com os equipamentos de aquisição, *know-how* transmitido e também pela assistência prestada.

À Mônica Villar, pela sua enorme paciência na aquisição de sinais e amizade.

Aos amigos pelos momentos de descontração e ao meu namorado Leonardo pelo seu amor e compreensão.

HIPERCAPNIA POR ADIÇÃO DE ESPAÇO MORTO NA AVALIAÇÃO DA REATIVIDADE DO FLUXO SANGÜÍNEO CEREBRAL EM RECÉM-NASCIDOS

Flor Roxana Ñahui Bravo

Maio/2006

Orientador: Jurandir Nadal

Programa: Engenharia Biomédica

Para avaliação da reatividade do fluxo sangüíneo cerebral (FSC), um aumento do nível de pressão parcial de CO_2 (pCO_2) foi induzido com a inserção de um espaço morto de volume variável (4-12 ml), no circuito respiratório de 15 recém-nascidos (RNs) com idade gestacional de $(30,7 \pm 4,4)$ semanas e peso de nascimento (PN) de $(1590 \pm 910 \text{ g})$. Simultaneamente foram medidas a pCO_2 através de capnografia de corrente lateral, a pressão arterial através de cateter umbilical e a velocidade de fluxo sangüíneo cerebral (VFSC) com uso da ultra-sonografia transcraniana Doppler. A Pressão Expiratória Final de CO_2 (PefCO_2) e a VFSC foram avaliadas através de suas médias calculadas em trechos de 1 min de duração, antes e após a inserção do EM e também através de *boxplots*. Os RNs de muito baixo peso ($\text{PN} < 1000 \text{ g}$) não apresentaram mudanças significativas na VFSC, PA e PefCO_2 . Nos demais RNs ($\text{PN} > 1000 \text{ g}$), foi observada uma diferença significativa da PefCO_2 média após inserção do EM e uma maior correlação entre as variações de VFSC e PefCO_2 , quando analisado um trecho pós-inserção deslocado de mais de 4 min, indicando que o EM deve ser mantido alguns minutos para causar efeito. No entanto, a VFSC não mostrou aumento consistente e os valores da PefCO_2 foram sempre menores que a pCO_2 arterial, indicando que o EM utilizado pode ter sido sub-dimensionado e que a capnografia de corrente lateral não é adequada para estimar a PefCO_2 na avaliação de reatividade ao CO_2 em recém-nascidos.

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

HYPERCAPNIA INDUCED THROUGH DEAD-SPACE ADDITION IN THE
ASSESSMENT OF CEREBRAL BLOOD FLOW REACTIVITY IN NEWBORNS

Flor Roxana Ñahui Bravo

May/2006

Advisor: Jurandir Nadal

Department: Biomedical Engineering

For the assessment of cerebral blood flow reactivity, an increase in the partial pressure of CO₂ (pCO₂) level was provoked by inserting a varying volume (4-12 ml) dead-space (DS) in the respiratory circuit of 15 newborns with gestational age 30.7 ± 4.4 weeks and birth weight (BW) 1590 ± 910 g. Simultaneously the respiratory pCO₂ was measured with a side-stream capnograph, the arterial blood pressure (ABP) from an umbilical catheter, and the cerebral blood flow velocity (CBFV) with transcranial Doppler ultrasound. Mean end-tidal pCO₂ (etCO₂) and CBFV values were evaluated over a 1 min time-window before and after inserting the DS and also through boxplots. Very low weight (BW < 1000 g) patients did not show significant differences in CBFV, ABP and etCO₂. The remaining patients (BW > 1000 g) showed a significant difference in mean etCO₂ after DS insertion as well as a higher correlation between CBFV and etCO₂ changes, when considering an analysis windows at least 4 min after DS insertion, indicating the need to maintain the DS for some minutes in order to have effects. Nevertheless, CBFV did not show consistent increases and the etCO₂ values obtained were even lower than arterial pCO₂ levels, indicating that the DS could be underdimensioned and that side-stream capnography is not adequate for etCO₂ estimation during CO₂ reactivity assessment in newborns.

Índice

Capítulo 1. Introdução	1
1.1 Objetivos.....	3
1.2 Estrutura da dissertação	3
Capítulo 2.Revisão Bibliográfica	4
2.1 Auto-regulação do Fluxo Sangüíneo Cerebral	4
2.2 Auto-regulação do Fluxo Sangüíneo Cerebral Neonatal	6
2.2.1 Influência do CO ₂ na Circulação e ARFSC.....	7
2.4 Padrão Respiratório Neonatal	12
2.5 Morfologia do Sinal de pCO ₂	14
2.6 Capnografia	14
2.7 Análise Quantitativa da PefCO ₂ em Neonatos	16
2.8 Relação entre a PefCO ₂ e PaCO ₂	17
Capítulo 3. Materiais e Métodos	19
3.1 Aquisição de Sinais	19
3.2 Protocolo de Aquisição.....	20
3.3 Casuística.....	23
3.4 Processamento e Análise dos Sinais.....	24
3.4.1 Análise do Efeito de Inserção do Espaço Morto	24
3.4.1.1 Janela de Observação Próxima.....	24
3.4.1.2 Janela de Observação Deslocada.....	24
3.4.1.3 Retirada do EM.....	25
3.4.1.4 Segunda inserção do EM	25
3.4.2 Extração de Parâmetros do Sinal de pCO ₂	25
3.5 Análise dos Dados	26
Capítulo 4.Resultados	28
4.1 Morfologia do Sinal de pCO ₂	28
4.2 Mudanças após inserção do EM	31
4.2.1 Análise do Efeito de Inserção de Espaço Morto.....	31
4.2.2 Variação da pCO ₂	35
4.2.3 Reatividade ao CO ₂	38
4.2.4 Variabilidade da VFSC.....	40

4.2.5 Variabilidade da PefCO ₂	41
4.3 Mudanças após a Segunda Inserção do EM	42
4.3.1 Variação da pCO ₂	43
4.3.2 Reatividade ao CO ₂	43
4.3.3 Variabilidade da VFSC.....	44
4.3.4 Variabilidade da PefCO ₂	45
4.4 Correlações	46
4.4.1 Grupo I.....	46
4.4.2 Grupo II	47
Capítulo 5. Discussão	48
5.1 Dificuldades de Aquisição.....	48
5.2 Mudanças no pCO ₂ após inserção do EM	49
5.3 Reatividade ao pCO ₂	51
Capítulo 6. Conclusão	54
6.1 Sugestões para continuidade do estudo	54
Referências Bibliográficas	56
Apêndice 1- Especificações Técnicas	62
Apêndice 2- Consentimento Livre e Esclarecido	66
Apêndice 3 – Ficha do Paciente	68
Apêndice 4- Sinais dos Pacientes	73
Apêndice 5- Séries de Sinais	87
Apêndice 6- <i>Boxplots</i> da PefCO ₂	100

Glossário

^{133}Xe	Radioisótopo xenônio
ACM	Artéria cerebral Média
ARFSC	Auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral
CV	Capacidade vital
EM	Espaço morto
FSC	Fluxo sanguíneo cerebral
HbO₂	Oxi- hemoglobina
IG	Idade gestacional
IMV	Ventilação mandatória intermitente
NIRS	Espectroscopia por Luz Perto do Infravermelho
PA	Pressão arterial sistêmica
PAM	Pressão arterial média
PaCO₂	Pressão arterial parcial de CO ₂
PACO₂	Pressão alveolar de CO ₂
pCO₂	Pressão parcial de CO ₂
PCrF	Pressão crítica de fechamento
PefCO₂	Pressão Expiratória Final de CO ₂
PIC	Pressão intra-craniana
pminCO₂	Pressão mínima de CO ₂
PO₂	Pressão parcial de O ₂
PPC	Pressão de perfusão cerebral
PRA	Produto Resistência área
RN	Recém-nascido
SNC	Sistema nervoso central
US	Ultra-som
VFSC	Velocidade de fluxo sanguíneo cerebral

Capítulo 1

Introdução

A auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral (ARFSC) é um sofisticado mecanismo de regulação da circulação cerebral que atua de forma a manter um fluxo sanguíneo constante dentro de uma variada faixa de pressões de perfusão cerebral (Tiecks *et al.*, 1996).

Há aproximadamente dez anos, ela tem sido objeto de investigação em recém-nascidos, por parte de pesquisadores e alunos da pós-graduação do Programa de Engenharia Biomédica da UFRJ e do Instituto Fernandes Figueira (IFF) da Fundação Osvaldo Cruz (FIOCRUZ), em cooperação com a Leicester Royal Infirmary (University of Leicester, UK) e, mais recentemente, a University of Southampton, UK. Esta linha de pesquisa é liderada na Inglaterra por D.H.Evans, R.B. Panerai e D.M. Simpson, que vêm há 15 anos investigando os mecanismos de auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral em adultos e recém-nascidos de alto risco.

Estatísticas referentes à mortalidade neonatal no Estado do Rio de Janeiro, entre 1997-1993, indicaram um aumento no número de óbitos cujas causas são relacionadas ao aparelho respiratório, incluindo o grupo “hipóxia, asfixia ao nascer e outras afecções respiratórias”(Leal e Szwarcwald, 1996).

A presença da asfixia severa é importante causa de óbito ou de danos cerebrais irreversíveis, geralmente associados à isquemia profunda ou hemorragia intraventricular secundária. Tais danos podem estar relacionados a uma ARFSC prejudicada, provocando a perda da proteção do sistema circulatório cerebral contra variações na pressão arterial média ou na concentração de O₂ e CO₂ arterial (Milligan, 1980).

Diante deste contexto, a disponibilidade de técnicas de identificação de alterações no FSC neonatal e sua auto-regulação possuem alta relevância clínica, uma vez que permitirão identificar precocemente quais recém-nascidos prematuros são mais suscetíveis a seqüelas neurológicas e contribuir para que um procedimento terapêutico diferenciado seja tomado.

Estudos realizados em adultos constataram que a ARFSC é melhor explicada quando se considera duas entradas no sistema de controle: pressão arterial (PA) e pressão parcial de CO₂ (pCO₂) (Simpson *et al.*, 2000). A realização dos estudos em

recém-nascidos requer a adoção de modificações no protocolo experimental. Em adultos, variações na PA podem ser induzidas através da administração de drogas, mudanças posturais bruscas, hipotermia, cirurgia, utilização de manobras (Valsalva, por exemplo), estudos do sono. Outros estudos, por sua vez, se baseiam na observação de repostas a variações espontâneas da PA (Panerai *et al.*, 2000). Em adultos a monitoração da PA pode ser efetuada de forma não-invasiva, com algumas limitações, através de monitores baseados no método de compressão de volume arterial (Finapres Medical System, Amsterdam). No entanto, em recém-nascidos, este método se encontra em fase de pesquisa e possui limitações na estimativa do valor absoluto da PA (Andriessen *et al.*, 2004). Desta maneira, a monitoração da PA de forma contínua é obtida de forma invasiva por meio de um monitor de pressão, com cateter intravascular situado na aorta, a partir da artéria umbilical, limitando os estudos recém-nascidos com indicação clínica do cateterismo.

A mudança da $p\text{CO}_2$ arterial em adultos tem sido obtida através de respiração de misturas gasosas com diferentes concentrações de CO_2 (Panerai *et al.*, 1999). No entanto, poucos estudos têm sido realizados em recém-nascidos pela dificuldade de alteração da pressão parcial arterial de CO_2 (PaCO_2). Algumas alternativas utilizadas têm sido mudanças nos parâmetros do ventilador (Ambalavanan e Carlo, 2001) e inserção de espaço morto (EM) em circuito (Fenton *et al.*, 1992), sendo a monitoração da PaCO_2 efetuada usualmente de forma não-contínua.

Para avaliação da reatividade ao CO_2 em recém-nascidos sob terapia ventilatória, no presente estudo foi induzida hipercapnia através da inserção de um espaço morto no circuito respiratório com medição do sinal de $p\text{CO}_2$ por meio de capnografia de corrente lateral. A partir do mesmo, foram extraídos diferentes parâmetros capnográficos: PefCO_2 (pressão expiratória final de CO_2), pressão mínima de CO_2 (pminCO_2) e $p\text{CO}_2$ médio. Paralelamente à medição do sinal de $p\text{CO}_2$ e da PA, o fluxo sanguíneo cerebral foi estimado através da velocidade do fluxo sanguíneo cerebral (VFSC), monitorado através de velocimetria por ultra-som Doppler, para verificação da influência da inserção de espaço morto nos resultados observados.

Parte dos dados analisados foi objeto de uma tese de mestrado (Marinatto, 2005), onde os efeitos da inserção de espaço morto sobre $p\text{CO}_2$, PA e VFSC, considerando-se os valores médios dos sinais imediatamente antes e após a inserção do espaço morto. Tal estudo permitiu constatar um aumento na primeira variável, sem efeitos consistentes nas demais. No presente estudo, há um pequeno aumento da

casuística e é efetuada uma análise exploratória ampliada dos sinais, incluindo as etapas de inserção e retirada do espaço-morto.

1.1 Objetivos

Este trabalho tem como finalidade a avaliação da reatividade ao CO₂ em recém-nascidos, prematuros e a termo, sob terapia ventilatória, em resposta a uma hipercapnia induzida através de uma inserção de espaço morto em seu circuito respiratório. Procura-se verificar se a manobra proposta consegue realmente provocar uma hipercapnia significativa nos pacientes e verificar a influência de fatores tais como a pressão arterial, idade gestacional e peso de nascimento.

1.2 Estrutura da dissertação

O capítulo 2 será dedicado à revisão bibliográfica compreendendo a ARFSC em adultos e recém-nascidos, técnicas de medição do fluxo sanguíneo cerebral, tópicos de fisiologia respiratória relevantes ao tema em pesquisa e capnografia.

O capítulo 3 descreverá materiais e métodos utilizados, sendo seguido dos resultados, no capítulo 4, discussão, no capítulo 5, e conclusão, no capítulo 6.

No apêndice 1 encontram-se especificações técnicas de equipamentos utilizados, no apêndice 2 o termo de esclarecimento livre e consentido utilizado neste estudo, seguido de modelo de ficha do paciente e parâmetros ventilatórios no apêndice 3. Os apêndice 4, 5 e 6 contêm sinais coletados dos pacientes assim também como gráficos *boxplots* da PefCO₂ e séries da VFSC, PefCO₂ e PA.

Capítulo 2

Revisão Bibliográfica

2.1 Auto-regulação do Fluxo Sangüíneo Cerebral

A auto-regulação pode ser definida como a capacidade intrínseca de um órgão manter um fluxo sangüíneo constante independente de mudanças em sua pressão de perfusão. As respostas auto-regulatórias são encontradas em diferentes graus e locais sendo de elevada importância na circulação renal, coronária e cerebral (Berne e Levy, 2000).

Entre todos os tecidos corporais, o cérebro é o que menos tolera a isquemia. A interrupção do fluxo sangüíneo cerebral, por apenas 5 s, resulta em perda da consciência, enquanto a isquemia com duração de apenas poucos minutos resulta em dano tecidual irreversível (Berne e Levy, 2000), ressaltando a importância de uma ARFSC eficiente.

A ARFSC pode ser definida como o mecanismo responsável pela manutenção do FSC aproximadamente constante apesar das alterações na pressão de perfusão cerebral, cuja faixa em adultos está entre 50-150 mm Hg arterial (Paulson *et al.*, 1990). O seu funcionamento pode ser explicado, em parte, pela relação estreita entre o fornecimento de oxigênio e a demanda cerebral. Com a demanda metabólica constante, alterações na pressão de perfusão cerebral (PPC) ou na PA que poderiam aumentar ou diminuir o FSC são compensadas por ajustes do tônus vasomotor, de forma a manter um suprimento constante de oxigênio e FSC. Tais ajustes se dão através de variações na resistência vascular cerebral (RVC) que é inversamente proporcional ao FSC e diretamente proporcional à pressão efetiva de perfusão (Paulson *et al.*, 1990), dada pela diferença entre a PA e a pressão intra-craniana (PIC), geralmente baixa, podendo ser aproximada pela PA corrigida para peso e altura .

Os limites da auto-regulação (L1 e L2) são os pontos onde os ajustes vasomotores estão esgotados e a RVC não pode mais aumentar ou diminuir para regulação do FSC. Fora desta faixa o FSC varia passivamente em função da PA (Figura 2.1).

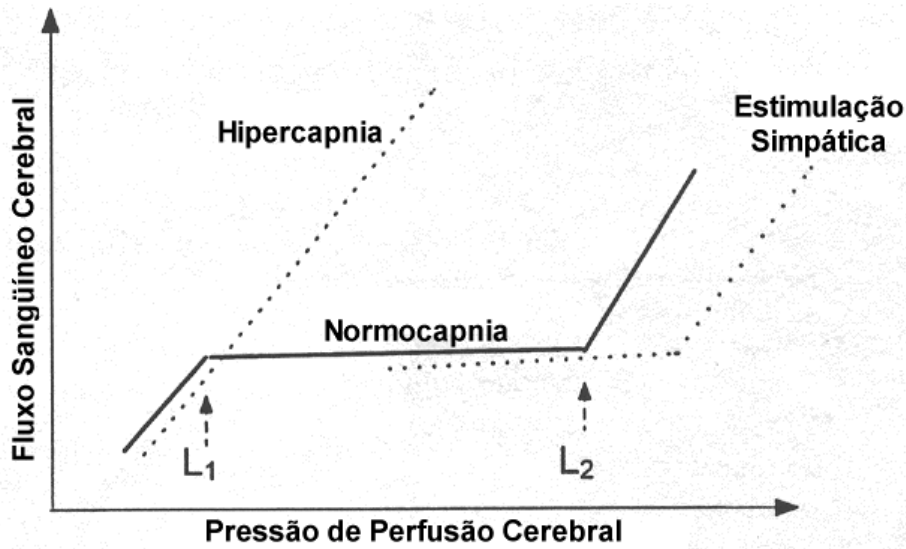


Figura 2.1- Curva característica da ARFSC contra pressão de perfusão cerebral
Adaptada de Panerai (1998)

Outros fatores também influenciam o FSC tais como $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, estímulos químico-metabólicos (íons H^+ , Mg^{++} , Ca^{++}), neurotransmissores e administração de anestésicos (Paulson *et al.*, 1990). O efeito vasodilator da PaCO_2 é bem conhecido nos vasos cerebrais. Desta forma o aumento da PaCO_2 (hipercapnia) provoca o deslocamento da curva de AR para cima, levando à sua extinção (Figura 2.1).

A atuação da ARFSC é atribuída a diferentes mecanismos, compreendendo o miogênico, o metabólico, o das células endoteliais e o neural, os quais contribuem simultaneamente para a efetiva auto-regulação.

A hipótese miogênica está relacionada à atuação da musculatura lisa dos vasos sangüíneos. Durante o aumento da pressão intravascular, a musculatura lisa se contrairia de forma a restaurar o diâmetro e a resistência dos vasos. Por analogia, uma redução na pressão intravascular resultaria no relaxamento da musculatura lisa e conseqüente vasodilatação (Klabunde, 2003). No caso da ARFSC este mecanismo estaria relacionado às alterações na disposição das moléculas de actina e miosina (Paulson *et al.*, 1990).

A hipótese metabólica está relacionada ao aumento do fluxo sangüíneo devido ao aumento da atividade metabólica. Segundo esta hipótese, um aumento na atividade neuronal, por exemplo, acarretaria um aumento no fluxo sangüíneo (Klabunde, 2003).

Este aumento estaria relacionado à liberação de substâncias vasoativas (Paulson *et al.*, 1990).

A hipótese das células endoteliais propõe que as mesmas liberariam um fator relaxante derivado do endotélio, causando a contração ou relaxamento da musculatura lisa cerebral. Desta forma, haveria incremento do FSC mesmo sem mudança na pressão transmural. Um fator já conhecido é óxido nítrico (NO), um potente vasodilatador cerebral sintetizado no endotélio vascular, em nervos perivasculares e células neurais (Brian *et al.*, 1996). Uma indicação favorável a esta hipótese é a observação de que a remoção do endotélio em seções de vasos isolados provoca a abolição da vasodilatação (Paulson *et al.*, 1990). Tanto a remoção do endotélio quanto a inibição da síntese de NO aumentam a vasoconstrição em artérias cerebrais isoladas, sugerindo ser este um fator importante para a ARFSC (Brian *et al.*, 1996).

A hipótese neural leva em conta que ha inervação por neurônios centrais em toda a vasculatura cerebral, possivelmente incluindo os vasos de resistência, havendo atuação de diferentes neurotransmissores. Como a remoção da ação autonômica altera o estado da auto-regulação, tem-se evidência de que o sistema nervoso autônomo tem um papel relevante na ARFSC (Zhang *et al.*, 2002).

2.2 Auto-regulação do Fluxo Sangüíneo Cerebral Neonatal

A presença de platô auto-regulatório logo após o nascimento tem sido observada em diferentes animais, tais como em cães, ovelhas e ratos. No entanto, em seres humanos os estudos são mais limitados, sobretudo pela dificuldade de manipulação controlada da PA. Os limites de auto-regulação estática não são bem estabelecidos, especialmente em relação ao limite superior, mas há evidências (Greisen, 2005) de que o limite inferior seja menor ou igual a 30 mmHg (Figura 2.2). Abaixo desse limiar, ocorre a pressão crítica de fechamento (PCrF), que pode ser definida como a pressão sob a qual o fluxo sangüíneo cessa, sendo de aproximadamente 23 mmHg em recém-nascidos (Panerai *et al.*, 1995).

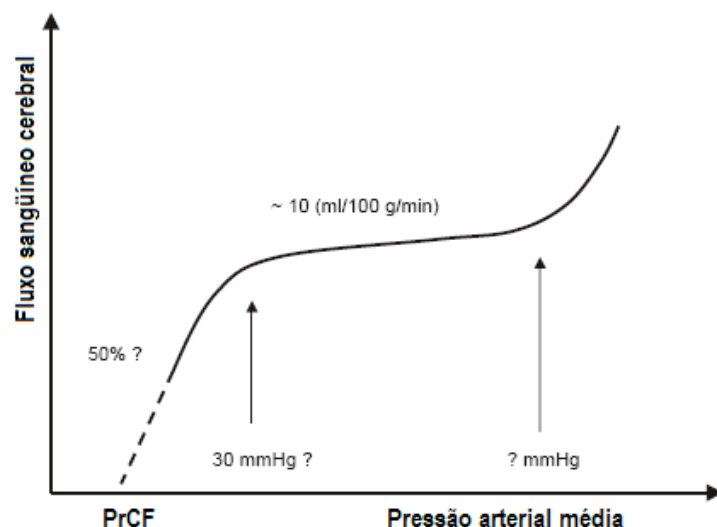


Figura 2.2 -Curva de auto-regulação para recém-nascido prematuro humano
Adaptada de Greisen (2005)

Estudos anteriores, no entanto, indicam uma faixa aproximada de AR entre 25 e 50 mmHg de PA (Volpe, 1981). Esta faixa de atuação limitada aumenta a susceptibilidade às lesões isquêmicas cerebrais e hemorrágicas. Este achado pode ser explicado pela existência de uma circulação cerebral que não é capaz de compensar as mudanças da PA que ocorrem durante a terapia intensiva, caracterizando uma auto-regulação prejudicada, quer por imaturidade do sistema regulatório, quer por um quadro patológico. Orientações clínicas mais recentes assumem a presença de AR em recém-nascidos a termo e em pacientes prematuros que não sofreram hipóxia ou isquemia cerebral (Greisen, 2005). Segundo este autor, recém-nascidos com suspeita de AR deficiente devem ter sua PA estabilizada na faixa de 35 a 55 mmHg.

2.2.1 Influência do CO₂ na Circulação e ARFSC

A PaCO₂ é um importante regulador da circulação cerebral, agindo como potente agente vasodilatador. Por outro lado, as reduções na PaCO₂, que podem ser causadas por hiperventilação, reduzem o fluxo sanguíneo cerebral. O CO₂ acarreta essas modificações por alterar o pH perivascular que, conseqüentemente, altera a resistência arterial (Berne e Levy, 2000).

Em adultos e mamíferos neonatos, uma redução progressiva da pressão de perfusão cerebral devido à hipotensão hemorrágica diminui a resposta da circulação

cerebral ao dióxido de carbono e, caso esta pressão seja menor que os limites inferiores da auto-regulação cerebral, a resposta ao CO₂ é abolida (Brian, 1998). A auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral também é abolida pela hipercapnia ou por qualquer outro vasodilator potente.

A mudança do FSC, durante a variação de PaCO₂, está relacionada a diferentes fatores tais como a linha de base, pressão de perfusão cerebral e uso de drogas anestésicas. Estudos sugerem que nos indivíduos em vigília, a hipercapnia severa pode aumentar o FSC através de dois mecanismos; um deles está diretamente relacionado ao efeito vasodilator do CO₂ e o outro consiste em um efeito indireto, acelerando o metabolismo cerebral e o fluxo sanguíneo (Berne e Levy, 2000).

A PaCO₂ é um potente regulador do FSC em adultos saudáveis, duplicando o FSC após um aumento de 40 para 80 mmHg. Estudos com Doppler em adultos mostraram um aumento similar da VFSC com uma reatividade mediana de 25 % por kPa de aumento na PaCO₂ (Rennie, 1997).

Em recém-nascidos (RNs), a reatividade acentuada a PaCO₂ foi observada durante as primeiras horas de vida de neonatos respirando espontaneamente, mas não aparece até o segundo dia em neonatos pretermos sob ventilação mecânica (Volpe, 1981). A ausência ou enfraquecimento da reatividade a PaCO₂ em neonatos a termo com asfixia severa e em neonatos sob terapia ventilatória antecede a ocorrência de hemorragia intracraniana severa, mostrando a importância de estudos sobre a reatividade ao CO₂ (Volpe, 1981).

Em um estudo com 19 RNs ventilados, foi observado um aumento de 1 kPa na PaCO₂ induzido através da inserção de um pequeno espaço morto no circuito do ventilador (Levene *et al.*, 1988). Os resultados mostraram um aumento mediano na VFSC de 44 % por kPa de PaCO₂. No segundo dia de vida dos recém-nascidos houve um aumento para 53 % que foi reduzido através da administração de indometacina. No entanto, outros estudos produziram resultados variados. O uso do método de depuração de Xenônio para medição do FSC, mostrou uma reatividade reduzida de apenas 11 % por kPa em recém-nascidos prematuros (Pryds *et al.*, 1989). Os mesmos autores relataram uma reatividade de 30 % kPa em estudo subsequente (Pryds *et al.*, 1990).

Um estudo mais extenso realizado com 94 RNs prematuros sob ventilação, com uso de ultrassonografia Doppler para medição da VFSC, em resposta ao aumento da PaCO₂ induzida por inserção de espaço morto em circuito respiratório, mostrou uma forte dependência da pressão arterial, durante as primeiras 24 horas de vida do paciente

(Fenton *et al.*, 1992). A inclusão de outra variável de estudo, a PO_2 foi efetuada em outro estudo com recém-nascidos prematuros (N = 16, IG < 33 semanas). A reatividade mais expressiva foi de 32,7 %, correspondendo a um aumento de (-8,1- 79,5%) na VFSC/ 1kPa de aumento na pCO_2 (Menke *et al.*, 1993) . No entanto, a pCO_2 e PO_2 foram medidas por via transcutânea e não foram efetuadas manobras para os testes de reatividade, senão apenas a observação da mudança espontânea dos parâmetros estudados.

Um estudo mais recente mostrou que recém-nascidos prematuros com hipotensão demonstram uma ARFSC atenuada ou até mesmo inexistente, com reatividade ao CO_2 reduzida ou abolida. Mesmo alguns pacientes normotensos, com ARFSC intacta, apresentaram uma resposta reduzida em respostas às mudanças de $PaCO_2$ (Jayasinghe *et al.*, 2003). É importante salientar que a técnica para medição de FSC utilizada foi a de depuração por Xe, que segundo os autores, se mostra mais precisa que o método de ultrassonografia Doppler.

A presença de apnéia em recém-nascidos prematuros também tem sugerido a existência de uma resposta cerebrovascular e respiratória prejudicada, que poderia ser explicada pela imaturidade da inervação autonômica (Koons *et al.*, 2003).

Em estudo recente, considerando os sinais de 12 dos recém-nascidos do presente estudo (Marinatto, 2005), verificou-se que ocorrem mudanças significativas na $PaCO_2$ em 10 destes casos 1 min após a inserção do espaço-morto, porém sem efeitos consistentes na PA e na VFSC.

Foram utilizadas diferentes técnicas para medição do FS, medição da $PaCO_2$ e desafio de CO_2 dificultando a comparação de diferentes estudos sobre reatividade ao CO_2 (Tabela 2.1)

Uma relação exponencial entre a $PaCO_2$ e FSC, com reatividade de 30% por kPa, foi reportada, mostrando que flutuações espontâneas na $PaCO_2$ podem causar grande variabilidade no FSC (Greisen, 2005). Segundo este autor, a reatividade do FSC ao CO_2 é mais robusta em comparação à reatividade à PA, pois alguns RNs a termo apresentaram a primeira intacta mesmo após asfixia severa.

Tabela 2.1- Quadro comparativo de estudos de reatividade ao CO₂

Autores	Técnica de medição do FSC	Técnica de aumento da PaCO₂	Técnica de medição da PaCO₂	Amostra	Reatividade ao CO₂ (ΔVFSC /Δp CO₂)
(Levene <i>et al.</i> , 1988)	Ultrassonografia Doppler	inserção de EM	gasometria arterial	N =159 RNs pretermos sob ventilação mecânica	1º dia de vida 44% mediano / kPa PaCO ₂ 2º dia de vida 53% mediano / kPa PaCO ₂
(Pryds <i>et al.</i> , 1989)	Depuração por Xe ¹³³	ajuste de parâmetros ventilatórios	transcutânea	N= 57, RNs pretermos sob ventilação mecânica, paralisado e sedados	1º dia de vida, 11,2%-11,8% médio/kPa PaCO ₂ 2º dia de vida 32,6 % médio/kPa PaCO ₂
(Pryds <i>et al.</i> , 1990)	Depuração por Xe ¹³³	flutuação espontânea	transcutânea	N= 18, RNs pretermos respirando espontaneamente	28,9% / kPa PaCO ₂
(Fenton <i>et al.</i> , 1992)	Ultrassonografia Doppler	adição de EM ao circuito respiratório	transcutânea, e gasometria arterial	N= 94 RNs pretermos sob ventilação mecânica, alguns paralisados	1º dia de vida 33% médio/kPa PaCO ₂ 2º dia de vida 53% médio/ kPa PaCO ₂
(Menke <i>et al.</i> , 1993)	Ultrassonografia Doppler	flutuação espontânea	transcutânea	N= 16 RNs pretermos sob ventilação mecânica	reatividade ao pCO ₂ de 32,7% (-8.1 a 79.5%) VFSC/ kPa pCO ₂

Tabela 2.1- Quadro comparativo de estudos de reatividade ao CO₂ (cont.)

Autores	Técnica de medição do FSC	Técnica de aumento da PaCO₂	Técnica de medição da PaCO₂	Amostra	Reatividade ao CO₂ (ΔVFSC /Δp CO₂)
(Mosca <i>et al.</i> , 1999)	espectroscopia infra-vermelha	adição de EM ao circuito respiratório	transcutânea	N = 14 RNs pretermos sob ventilação mecânica, administração de ibuprofeno	<i>sem ibuprofeno</i> (5,31± 2,61) μ mol/L/kPa, p=0,2 <i>com ibuprofeno</i> (5,18 ±2,69) μ mol/L/kPa, p=0,2
(Jayasinghe <i>et al.</i> , 2003)	Depuração por Xe ¹³³	variação espontânea ou após administração de drogas para tratamento de hipotensão	gasometria arterial	N= 16 RNs pretermos, normotensos e hipotensos, sedados ou paralisados	11,1% (6,8 %-15,5%)/kPa Δ PaCO ₂ (normotensos) 4,1 % (-5,0 %-14,1%)/kPa Δ PaCO ₂ (hipotensos)
(Koons <i>et al.</i> , 2003)	Ultrassonografia Doppler	diminuição do índice de pulsatilidade e aumento da VFSC anterior; inspiração de mistura de ar com CO ₂ (RN s prematuros)	analisador de PefCO ₂ para adultos	N = 16 RNs, N=7 a termo N= 9 pretermos	RN s pretermos com apnéia apresentam resposta vascular prejudicada à hipercapnia
Marinatto, 2005	Ultrassonografia Doppler	adição de EM ao circuito respiratório	gasometria arterial e capnografia	N = 12 RNs pretermos sob ventilação mecânica	Sem aumento consistente de VFSC

2.3 Técnicas de Medição do FSC

Existem diferentes técnicas de medição do FSC ou da VFSC, tais como: *ultra-som Doppler transcraniano*, depuração por Xe^{133} , espectroscopia infra-vermelha (NIRS), Doppler-fluxometria a laser e angiografia por ressonância magnética (Panerai *et al.*, 2001).

O ultra-som Doppler transcraniano possui como principal vantagem elevada resolução temporal e medição não-invasiva, sendo utilizado em recém-nascidos. Seu funcionamento está baseado no deslocamento da frequência que ocorre quando o ultra-som é refletido pelos glóbulos vermelhos em movimento. Esse deslocamento é proporcional à VFSC, fornecendo assim, uma estimativa indireta e proporcional ao FSC. No entanto, tal estimativa pressupõe que o diâmetro do vaso insonado se mantenha constante ou sofra variações desconsideráveis, sendo esta uma das principais críticas ao método. A maioria dos estudos realizados, no entanto, utilizou a artéria cerebral média (ACM), cujo diâmetro em humanos permanece relativamente constante apesar de alterações de PA e dos gases sanguíneos.

Outro método bastante utilizado é a depuração por ^{133}Xe que é administrado via artéria carótida, intravenosa ou por inalação de gás, sendo totalmente difundido e depois removido do cérebro, retornando para o sangue. Possui como principal desvantagem a baixa resolução temporal.

O método da espectroscopia infra-vermelha envolve a transmissão de luz com diferentes comprimentos de onda através de um feixe de fibras ópticas na cabeça do paciente, onde alguns fótons são absorvidos por compostos pigmentados presentes no tecido. A HbO_2 absorve a luz próxima ao infravermelho e um aumento de sua concentração é detectado pela NIRS.

2.4 Padrão Respiratório Neonatal

O padrão respiratório neonatal é caracterizado pela sua irregularidade e presença de mudanças espontâneas que se alternam entre a eupnéia, apnéia, respiração periódica e taquipnéia (Abu-Shaweesh, 2004). Tal irregularidade dos sinais respiratórios em neonatos prematuros pode ser atribuída imaturidade do SNC. Mesmo RNs a termo não

conseguem manter um volume corrente constante durante ciclos respiratórios consecutivos (Polin, 2001).

A resposta ventilatória ao CO₂ é intensificada com a idade pós-natal e gestacional em RNs humanos prematuros, sendo prejudicada, tanto quantitativamente como qualitativamente, em comparação com RNs a termo e adultos. Adultos e recém-nascidos a termo aumentam a sua ventilação através de um aumento tanto do volume corrente como da frequência, porém recém-nascidos prematuros não são capazes de aumentar sua frequência respiratória em resposta ao CO₂ (Abu-Shaweesh, 2004).

Sob ventilação mecânica, o padrão respiratório do RN se torna mais variável ainda, apresentando cinco diferentes tipos de interações entre o ventilador e a respiração espontânea: (1) apnéia – ausência de atividade respiratória do RN durante a ventilação artificial; (2) sincronia – as inspirações espontâneas do RN se sincronizam com o ventilador; (3) reflexo de Hering-Breuer – a respiração espontânea do RN é inibida pela insuflação do respirador; (4) expiração ativa durante a insuflação do ventilador; e (5) inspirações profundas, estimuladas pelo ventilador (Greenough *et al.*, 1983). Segundo estes autores, este tipo de esforço respiratório provocado pela ventilação artificial depende da frequência respiratória.

Hering e Breuer descreveram que o aumento de volume do pulmão (em cães), num determinado ciclo respiratório, retardava o início da próxima respiração. Estudos posteriores levaram à conclusão de que impulsos inibitórios produzidos no pulmão e transmitidos pelo vago podem terminar a respiração. Este reflexo é conhecido como Hering-Breuer e é facilmente reconhecível no RN (Kopelman, 1998)

RNs ventilados com frequência respiratória acima de 50 ipm entram em apnéia ou em sincronia com o ventilador, fenômeno este conhecido como *entrainment*, o qual implica em um reajuste do ritmo respiratório de tal forma que haja uma relação temporal entre o início da atividade inspiratória e o início da respiração mecânica (Simon *et al.*, 1999). As inspirações profundas apenas são observadas em frequências menores que 15 ipm. RNs ventilados com frequências intermediárias são apnéicos, apresentam o reflexo de Hering-Breuer ou um esforço expiratório. Mudanças de parâmetros ventilatórios implicam em mudanças de padrões respiratórios. A condição clínica do RN também constitui um fator importante, uma vez que os recém-nascidos prematuros em estado grave quase não apresentam esforços respiratórios (Greenough *et al.*, 1983).

2.5 Morfologia do Sinal de $p\text{CO}_2$

A forma do sinal de $p\text{CO}_2$ depende de diferentes fatores, tais como: idade do recém-nascido (Schibler e Frey, 2002), taxa de ventilação do respirador e tempo de resposta do capnógrafo.

Ao contrário dos adultos, recém-nascidos apresentam ausência de platô e um crescimento menos acentuado em comparação com semelhantes de seis meses de idade (Figura 2.4). Esta diferença pode ser atribuída aos gradientes longitudinais de concentração de gás dentro da via aérea e à interação entre a convecção de gás e a difusão molecular, à geometria da via aérea e à difusão de gás do sangue (Schibler e Frey, 2002).

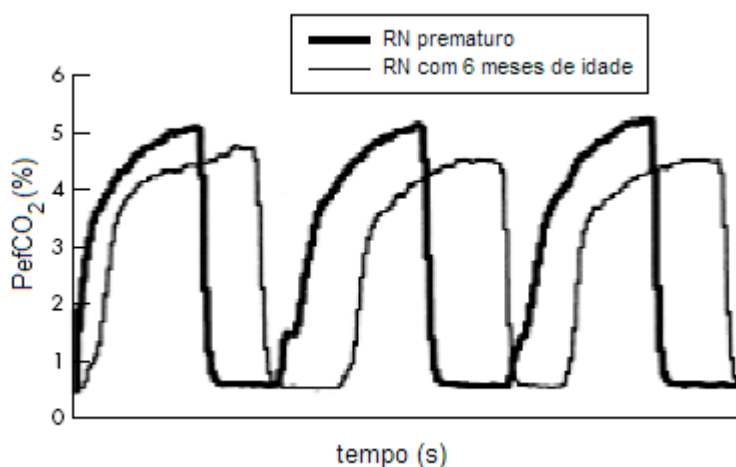


Figura 2.4- $P_{\text{ef}}\text{CO}_2$ em um RN prematuro comparado com outro de 6 meses de idade.

Adaptada de Schibler e Frey (2002)

2.6 Capnografia

A capnometria consiste na medição da pressão parcial de CO_2 expirado que é fornecido numericamente em mmHg ou % CO_2 (Bhende e Lacovey, 2001). A capnografia, por sua vez, além do parâmetro numérico, fornece um gráfico da pressão parcial do CO_2 expirado durante cada ciclo respiratório.

Durante a expiração, o capnograma de adultos (Soubani, 2001) é dividido em três fases (Figura 2.5): a primeira fase é zero e representa o gás advindo do espaço

morto anatômico (traquéia) que está livre de CO_2 . Na segunda fase a curva cresce rapidamente à medida que o gás alveolar que contém CO_2 se mistura com o espaço morto. À medida que a expiração prossegue, mais alvéolos são esvaziados e a concentração de CO_2 prossegue crescendo lentamente até que um platô, que representa essencialmente gás alveolar, é atingido (fase 3). Quando a inspiração inicia, o nível de CO_2 diminui rapidamente e há uma queda rápida da curva para zero. O ponto onde o platô termina imediatamente antes da inspiração é conhecido como a pressão expiratória final de CO_2 (PefCO_2). A PefCO_2 é comumente utilizada para estimar a pressão alveolar de CO_2 (PaCO_2) quantitativamente, porém normalmente há uma diferença entre a PaCO_2 e a PefCO_2 em adultos, da ordem de 2 e 5 mmHg.

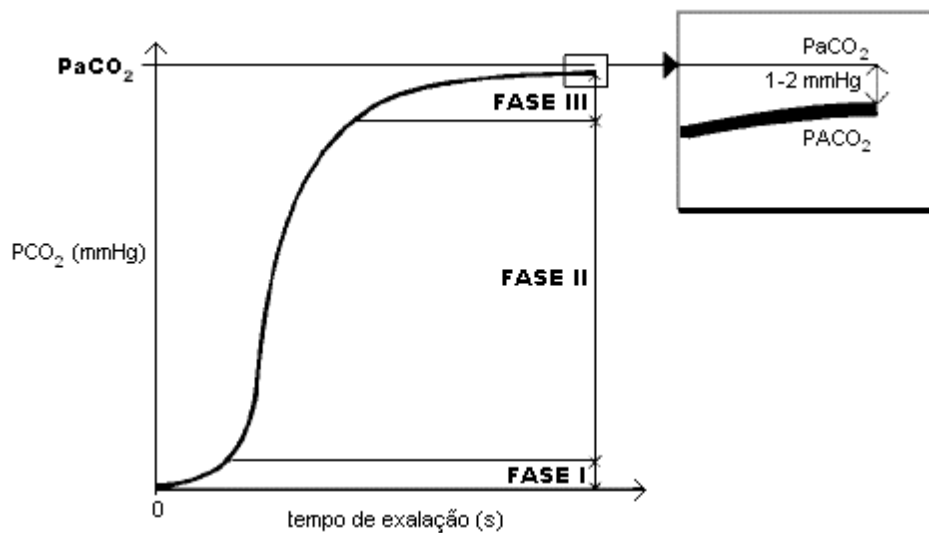


Figura 2.5 – Sinal de pCO_2 , PaCO_2 - pressão alveolar de CO_2
Adaptado de Soubani (2003)

Um dos principais usos da capnografia é a verificação do posicionamento do tubo endotraqueal em pacientes sob ventilação mecânica e também na ressuscitação cardiopulmonar (Bhende e Lacovey, 2001). A capnometria geralmente utiliza a espectroscopia infravermelha ou de massa, ambos confiáveis e precisos (Anderson e Breen, 2000).

Há dois tipos de capnógrafos: de corrente principal (*mainstream*) e de corrente lateral (*sidestream*). A principal diferença entre ambos está no posicionamento do sensor de CO_2 . Nos capnógrafos de corrente principal, o mesmo está situado dentro do próprio circuito respiratório. Um capnógrafo de corrente lateral possui uma linha de

amostragem que se conecta a um adaptador T no circuito respiratório. Desta forma o ar é continuamente aspirado para a análise do CO₂.

A principal vantagem da capnografia de corrente principal é a sua resposta rápida, porém seu sensor é mais volumoso e pode introduzir espaço morto indesejado, principalmente no estudo com RNs. A capnografia de corrente lateral, por usar apenas um adaptador T ao circuito respiratório, pode ainda ser utilizada em pacientes não-entubados. Uma de suas desvantagens é o possível acúmulo de líquidos tais como secreções na linha de amostragem e uma resposta mais lenta que o de corrente principal.

2.7 Análise Quantitativa da PefCO₂ em Neonatos

A maior parte das aplicações clínicas da capnografia utiliza a PefCO₂ como um único parâmetro numérico, ao invés de considerar todo o ciclo respiratório. Um estudo realizado com 25 crianças que necessitavam de ventilação mecânica, após terem sido submetidas a cirurgias para correção de doenças cardíacas congênitas, analisou quantitativamente as curvas de PefCO₂ em três diferentes fases (Hsieh *et al.*, 2001). A primeira era correspondente ao período pós-operatório, a segunda a um período intermediário e a terceira ao período que precedia o desmame ventilatório. Foram observados três diferentes padrões de respiração. Na primeira fase, cada ciclo respiratório consistia em uma onda maior, correspondente ao ventilador, e ondas menores referentes à respiração espontânea do paciente. A segunda fase possuía ondas de maior amplitude intercaladas com ondas menores que mostravam claramente a respiração espontânea. A fase final continha curvas similares consecutivas, mostrando que a respiração espontânea do paciente se assemelhava à respiração assistida por ventilador, indicando que a mesma propiciava uma eliminação de CO₂ tão eficiente quanto a induzida mecanicamente. Diferentes parâmetros foram estimados para as três fases estudadas: o valor de pico da PefCO₂ (P), a área sob cada curva (A) e a taxa média de subida da pCO₂ durante a expiração (R). Um outro parâmetro também calculado foi a razão de valores referentes a respiração espontânea e respiração assistida pelo ventilador (S/V). A análise quantitativa das curvas de pCO₂ mostrou mudanças na mecânica respiratória em diferentes etapas da terapia ventilatória e poderia ser usada como outro critério para o desmame ventilatório (Hsieh *et al.*, 2001).

2.8 Relação entre a PefCO₂ e PaCO₂

A monitoração de valores de PefCO₂ em adultos, através da capnografia, é uma prática rotineira no tratamento intensivo e na anestesia. A correlação entre PaCO₂ e PefCO₂ encontrada em pacientes entubados e ventilados, portadores de doenças respiratórias de origem pulmonar e/ou cardíaca, foi estatisticamente insignificante (Prause *et al.*, 1997). Isto poderia ser explicado pelo fato de que falhas cardiorespiratórias provocam modificações na razão ventilação-perfusão, dificultando a eliminação do CO₂ (Prause *et al.*, 1997). Um estudo semelhante, porém realizado com pacientes respirando espontaneamente, encontrou coeficientes de correlação significativos entre a PaCO₂ e a VC-ETCO₂ ($r = 0,91$, $P < 0,0001$), onde a VC-ETCO₂ é a PefCO₂ obtida através de um manobra de capacidade vital. Mesmo no caso de pacientes com comprometimento pulmonar, o coeficiente de correlação encontrado foi significativo, sendo $r = 0,88$, $P < 0,0001$ em pacientes com menos de 70% de FEV_{1,0%} (relação entre volume expiratório forçado em 1 s sobre capacidade vital) e $r = 0,89$, $P < 0,0001$ em pacientes abaixo de 80% da CV (Takano *et al.*, 2003).

Estudos para verificação da correlação entre PaCO₂ e PefCO₂ também foram realizados com neonatos. Um deles, que incluiu neonatos de diferentes idades gestacionais, pesos de nascimento e portadores de doenças tais como Síndrome de Aspiração de Mecônio (SAM), Asfixia Severa (AS), Apnéia Recorrente e Síndrome da Membrana Hialina, encontrou coeficiente de correlação entre $0,55 \leq r \leq 0,96$, $P < 0,001$, sendo que os portadores desta última doença apresentaram a menor correlação. Foi encontrada uma boa correlação entre a PefCO₂ e a PaCO₂, em bebês a termo e pretermos com idade gestacional entre 32 -36 semanas, em bebês com peso >2,5 kg e entre 1,5-2,5 kg e em bebês com SAM, AS e apnéia recorrente. O estudo indica o uso da capnografia nas UTIs neonatais de nível III em RNs sob ventilação (Nangia *et al.*, 1997).

Um outro estudo realizado no mesmo ano concluiu que não há uma boa correlação entre o PefCO₂ e a PaCO₂ em neonatos portadores de doenças respiratórias graves e indicou o seu uso apenas em RNs com relação a/A O₂ $\geq 0,3$ e desmame ventilatório. Outra conclusão apresentada foi de que a diferença PaCO₂ – PefCO₂ mostra de forma precisa a mudança na relação de ventilação-perfusão (Garcia Canto *et al.*, 1997).

Um estudo mais recente encontrou uma boa correlação entre a $P_{ef}CO_2$ e a $PaCO_2$ para neonatos a termo ($N = 44$, $r = 0,779$, $P < 0,0001$) e inclusive pré-termos ($N = 86$, $r = 0,849$, $P < 0,001$), entubados e sob ventilação, em sua maioria portadores da Síndrome da Angústia Respiratória e doenças cardíacas congênitas. O uso da capnografia de corrente principal foi recomendando para monitorar a $P_{ef}CO_2$ ao invés da $PaCO_2$, evitando o risco de futuras complicações devido à presença de catéteres, sobretudo em neonatos prematuros (Wu *et al.*, 2003). Os resultados deste estudo foram mais positivos do que os anteriormente citados e são atribuídos pelos autores ao uso da capnografia de corrente principal e um grupo amostral maior. Um fato a ser levado em consideração, entretanto, é que esse estudo foi realizado com neonatos com 13 dias de vida, ao contrário dos demais que foram realizados com neonatos nos primeiros dias de vida.

Diante da falta de um consenso geral diante desta questão, é importante cautela na interpretação dos sinais obtidos através da capnografia.

Capítulo 3

Materiais e Métodos

3.1 Aquisição de Sinais

Um esquema geral da instrumentação utilizada para a coleta dos sinais é apresentado na Figura 3.1. O sinal de pressão arterial (PA) foi coletado por meio de um cateter posicionado na artéria umbilical e conectado à saída analógica do monitor Digimax 500 (Digicare, Boynton Beach) e digitalizado com uma taxa de amostragem de 200 Hz.

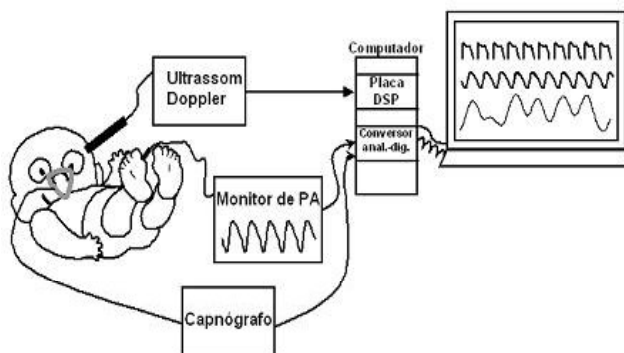


Figura 3.1 – Esquema de aquisição de sinais completo, adaptado de (Ramos, 2004)

O sinal de VFSC foi obtido através de ultra-som Doppler com onda pulsátil de 4 MHz (desenvolvido no Departamento de Física Médica do Leicester Royal Infirmary). O probe utilizado, construído sob encomenda para o Departamento de Física Médica do Leicester Royal Infirmary, tem formato esférico e é acondicionado dentro de um dispositivo com ajuste com rosca (Figura 3.2). Este invólucro é afixável no sítio da coleta com banda adesiva, permitindo ao médico fixar o probe após assegurar que está insonando adequadamente a artéria cerebral média através da fontanela lateral (Figura 3.2). A saída de áudio do velocímetro Doppler foi processada por uma placa DSP (Loughborough Sound Images, Loughborough) com software de aquisição

também desenvolvido pelo departamento de Física Médica da University of Leicester, o qual calcula um espectro de frequência a cada 5 ms e extrai o envelope de máxima frequência, fornecendo a VFSC com taxa de amostragem de 200 Hz e sincronizando-a com a PA.



Figura 3.2- Probe de ultra-som Doppler afixado por banda adesiva em RN.

O sinal de $p\text{CO}_2$ foi obtido com o uso do capnógrafo Capnocheck Plus 9004 (SIMS-BCI, Wauskesha), de corrente lateral. O capnógrafo possui sensibilidade suficiente para registrar corretamente frequências respiratórias de até 150 incursões por minuto (vide especificações no Apêndice 1). Por ser um modelo de corrente lateral, o mesmo não insere resistência significativa à passagem de fluxo respiratório. A conexão original do capnógrafo foi substituída por adaptadores específicos para neonatos, minimizando o espaço morto introduzido, assim também como a resistência ao fluxo respiratório. O sinal de $p\text{CO}_2$ também foi sincronizado com os demais sinais.

3.2 Protocolo de Aquisição

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética de Pesquisa com seres humanos do Instituto Fernandes Figueira. A inclusão dos recém-nascidos no estudo foi precedida de consentimento livre e esclarecido (Apêndice 2) de um dos pais.

A primeira aquisição de sinais foi realizada com o recém-nascido hemodinamicamente estável, e sempre que possível, dentro das primeiras 48 horas de

vida. Os procedimentos de coleta foram efetuados com o recém-nascido em repouso e preferencialmente após todas as intervenções clínicas necessárias de forma a evitar qualquer movimentação do paciente. Após aplicação do gel condutor na cabeça do paciente, a médica neonatologista responsável pela aquisição de sinais buscava a fontanela lateral e o melhor ângulo de insonação para obtenção de um sinal de VFSC de boa qualidade. Em seguida o probe era fixado na posição pressionando-se a rosca do dispositivo de fixação. No entanto, em alguns casos, pequenos movimentos ocasionavam a perda do sinal de VFSC e o próprio gel condutor provocava o descolamento da banda adesiva.

Uma amostra de sangue para realização de gasometria arterial era coletada ao início da aquisição de sinais, na maioria dos pacientes. Em alguns casos, esse procedimento era contra-indicado porque outra coleta já tinha sido efetuada anteriormente pelo corpo clínico. Logo a seguir, era gravado um arquivo de calibração que consistia de degraus de pressão (0-80 mmHg) e $p\text{CO}_2$ (0-100 mmHg) produzidos através do uso do esfigmomanômetro e comandos do capnógrafo, respectivamente.

Os pacientes eram ventilados no modo de ventilação mandatória intermitente (IMV) com uso do respirador Inter 3[®] (Intermed, vide especificações no Apêndice 1). Informações clínicas relevantes, parâmetros ventilatórios (pressão inspiratória e expiratória, pressão média em vias aéreas, frequência de ventilação e fração inspirada de oxigênio), uso de medicações e resultados das gasometrias arteriais coletadas foram registrados em uma ficha de aquisição própria (Apêndice 3).

Após a calibração, eram gravados arquivos referentes à realização do teste de reatividade ao CO_2 no qual um pequeno aumento da P_{efCO_2} era induzido através da inserção manual de um espaço morto (Figura 3.3) no circuito inspiratório do respirador com volume de acordo com o PN do RN (Tabela 3.1). O instante da inserção do EM era assinalado no próprio arquivo de dados por meio de um marca gerada através do programa de aquisição de sinais.

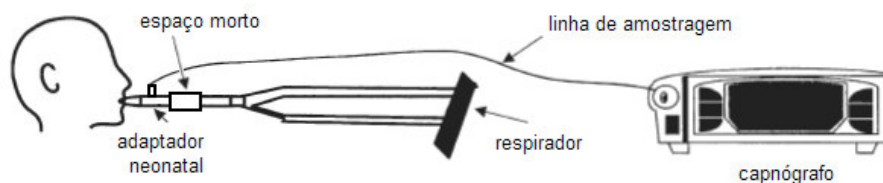


Figura 3.3 – Esquema do circuito respiratório (adaptado de *Capnography, A Clinical Complement*, Smiths Medical PM)

Tabela 3.1 – Espaço morto inserido no circuito respiratório do RN

Peso de Nascimento (g)	EM inserido (ml)
PN < 1000	4
1000 < PN < 2000	8
PN > 2000	12

Sempre que possível eram gravados quatro arquivos por paciente da seguinte forma: no primeiro arquivo, o espaço morto era inserido após 2 min de aquisição basal, seguido de mais 10 min de aquisição; no próximo arquivo o espaço morto era retirado aos 2 min e o sinal era coletado por mais 10 min; o terceiro e o quarto arquivos correspondiam à repetição da inserção e retirada do EM (Figura 3.4).

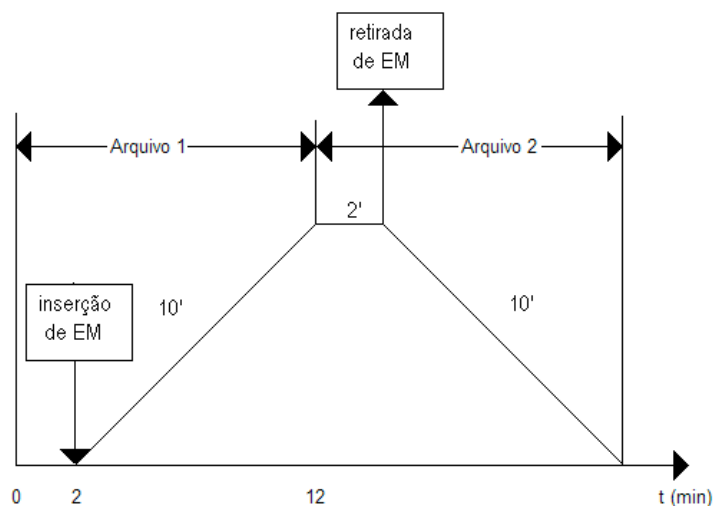


Figura 3.4 – Protocolo de aquisição de sinais

No entanto, nem sempre era possível a inserção do EM aos dois minutos devido à dificuldade de obtenção de um sinal de VFSC de boa qualidade, portanto alguns pacientes apresentam o momento de inserção aos cinco minutos ou mais.

Após o término da aquisição de sinais, era coletada uma nova amostra de sangue para realização de gasometria arterial e comparação com os parâmetros pré-inserção de espaço morto. A aquisição de sinais era repetida no dia seguinte, desde que o recém-nascido (RN) continuasse com cateter umbilical e sob ventilação mecânica.

3.3 Casuística

Foram coletados sinais de PA, VFSC e pCO₂ de 16 RNs (Tabela 3.2), internados nas UTIs neonatais do Instituto Fernandes Figueira/FIOCRUZ (IFF) e da Clínica Perinatal de Laranjeiras, no período compreendido entre 17/11/03 e 07/04/05. Três pacientes estudados anteriormente em uma tese desenvolvida na ARFSC também foram adicionados. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a massa corporal no nascimento. O grupo I inclui os de muito baixo peso (PN < 1000 g) e o grupo II os demais pacientes (Tabela 3.2)

Foram incluídos no estudo RNs de qualquer idade gestacional, com cateter umbilical para monitorização invasiva da PA e sob respiração mecânica no modo de ventilação mandatória intermitente (IMV). Os critérios de exclusão estabelecidos foram: malformação do Sistema Nervoso Central ou Cardiovascular ou instabilidade clínica que não permitisse o manuseio do RN determinado pela equipe médica assistente.

Tabela 3.2- Pacientes estudados

RN	Grupo	PN (g)	IG (sem)	1º dia	2º dia	3º dia
1	I	630	30		PA, VFSC, pCO ₂	
2	I	650	27,1		PA, VFSC, pCO ₂	
3	I	730	25,1		PA, VFSC, pCO ₂	PA, VFSC
4*	I	790	26,7	PA, VFSC, pCO ₂		
5	II	1050	27		PA, VFSC, pCO ₂	PA, VFSC, pCO ₂
6 *	II	1050	27	PA, VFSC, pCO ₂		
7	II	1060	32			PA, VFSC, pCO ₂
8*	II	1080	27,7	PA, VFSC, pCO ₂		
9	II	1330	?		VFSC, pCO ₂	
10	II	1590	32,3		VFSC, pCO ₂	
11	II	1890	33,4	PA, VFSC, pCO ₂		
12	II	2490	?		PA, VFSC, pCO ₂	
13	II	2840	36			PA, VFSC, pCO ₂
14	II	3070	37,4		PA, VFSC, pCO ₂	
15	II	3080	38			PA, VFSC, pCO ₂
16	II	3740	?		pCO ₂	
17	II	3190	40,3		pCO ₂	
18	II	3125	39		PA, VFSC, pCO ₂	
19	II	1140	?			VFSC, pCO ₂

(*) pacientes adicionados

3.4 Processamento e Análise dos Sinais

A edição e o processamento de sinais foram realizados através de programas desenvolvidos com o aplicativo Matlab (The Mathworks, Natick). Os sinais de PA e pCO₂ eram calibrados e em seguida, após inspeção visual, editados para remoção de picos espúrios, trechos com perda de sinal de VFSC e/ou PA, assim como trechos excessivamente ruidosos.

3.4.1 Análise do Efeito de Inserção do Espaço Morto

O efeito da inserção do espaço morto foi avaliado em diferentes intervalos de tempo de forma a verificar a influência do tempo de resposta. A análise exploratória consistiu em avaliar a evolução dos valores médios dos sinais de pCO₂, VFSC e PA minuto a minuto. Para uma avaliação quantitativa, foram consideradas duas janelas de observação.

3.4.1.1 Janela de Observação Próxima

Foram delimitados dois segmentos de 1 min de duração cada, com o primeiro encerrando-se 50 s antes e o segundo iniciando-se 50 s após a inserção do espaço morto no circuito respiratório do RN (Figura 3.5). Os valores médios dos sinais de pCO₂, VFSC e PA referentes a esses trechos foram calculados para os pacientes estudados. Foi utilizada apenas a primeira inserção do EM, de modo a preservar as condições fisiológicas iniciais do RN.

3.4.1.2 Janela de Observação Deslocada

Para efeito de análise pós inserção de EM, foi escolhido um intervalo de duração de 1 min, referente ao penúltimo minuto do arquivo de inserção do EM, sempre que possível. Caso a qualidade do sinal de VFSC não fosse satisfatória seria escolhido o minuto imediatamente anterior. A janela de sinal escolhida para ser analisada foi deslocada para avaliar a possibilidade dos efeitos da inserção do EM serem retardados.

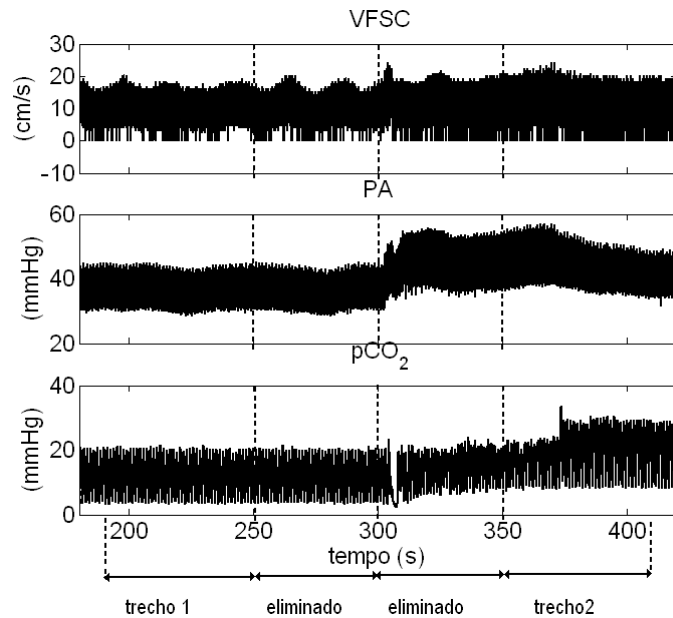


Figura 3.5 – Sinais coletados (VFSC, PA e $p\text{CO}_2$). Os sinais estão compactados na escala de tempo para ilustrar o efeito da inserção do espaço morto, nesse caso aos 300 s de aquisição, RN 3 .

3.4.1.3 Retirada do EM

Foram analisados os arquivos referente à retirada do EM nos pacientes que possuíam tais arquivos.

3.4.1.4 Segunda inserção do EM

Em seis pacientes o teste de reatividade foi repetido. Devido à casuística pequena, tais sinais não foram subdivididos em grupos.

3.4.2 Extração de Parâmetros do Sinal de $p\text{CO}_2$

Através da interpolação dos picos e vales do sinal de $p\text{CO}_2$, efetuou-se a extração da pressão efetiva de CO_2 (P_{efCO_2}) e da pressão mínima de CO_2 (p_{minCO_2}), respectivamente (Figura 3.6). Os valores máximos e mínimos foram detectados através de um algoritmo que escolhia o maior e menor valor, respectivamente, dentro de uma janela de tempo pré-determinada. Deste modo a incidência de falsos picos ou vales era reduzida.

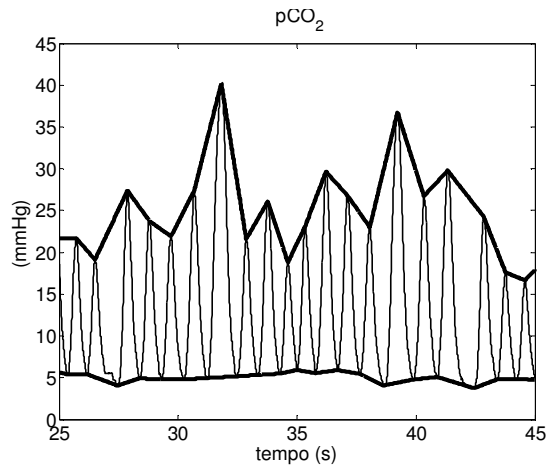


Figura 3.6 – Sinal de pCO_2 com envelope superior correspondendo à $P_{ef}CO_2$ e o inferior referente à $p_{min}CO_2$ de um recém-nascido sob ventilação

Os valores medianos dos sinais de pCO_2 , VFSC e PA foram extraídos através de um filtro mediana-móvel de sete amostras e em seguida submetidos à uma filtragem passa-baixa Butterworth bidirecional de terceira ordem com frequências de corte de 1,5 Hz (VFSC e PA) e 15 Hz (pCO_2), respectivamente.

Nos intervalos selecionados, foram calculados a média dos sinais extraídos pelo filtro mediano e dos sinais de $P_{ef}CO_2$ e $p_{min}CO_2$.

3.5 Análise dos Dados

Devido ao emprego de uma casuística reduzida e à assimetria das distribuições dos valores das variáveis, o teste não-paramétrico de Wilcoxon ($\alpha = 0,05$) foi empregado para avaliação das variações da VFSC, PA e $P_{ef}CO_2$ após inserção do espaço morto nos pacientes, na primeira inserção do EM.

O mesmo teste foi aplicado para a comparação dos parâmetros obtidos com a análise de janela próxima e janela deslocada, visando detectar diferenças devidas ao tempo de exposição do RN ao CO_2 aumentado com o espaço morto.

Foram também calculadas as correlações entre as diferenças de VFSC, $P_{ef}CO_2$, PA, IG e peso de nascimento.

Foram construídos gráficos *boxplot* referentes aos trechos pré- e pós-inserção do EM para avaliação da VFSC e $P_{ef}CO_2$. Cada *boxplot* foi construído a partir do valor mínimo, mediano, máximo e de quartis referentes a um trecho de 1 min de duração. Os

boxplots foram divididos de acordo com o tipo de janela de análise e grupo de paciente estudado. Em seguida, foram analisados através do teste-t pareado por paciente ($\alpha = 0,05$). Este procedimento foi realizado para os pacientes com primeira inserção do EM.

De forma análoga foram construídos gráficos *boxplot* minuto a minuto da P_{efCO_2} dos pacientes acompanhando o seu comportamento durante inserção e/ou retirada do EM.

No estudo da segunda inserção do EM realizada em alguns RNs, os *boxplots* foram divididos apenas de acordo com primeira e segunda inserção do EM. Novamente o teste-t foi aplicado para análise estatística de cada paciente.

Capítulo 4

Resultados

4.1 Morfologia do Sinal de $p\text{CO}_2$

Foram observados três tipos de padrões ventilatórios nos sinais de $p\text{CO}_2$: um sinal regular, determinado pelo ventilador, praticamente sem presença de respiração espontânea (Figura 4.1 a); um sinal misto com a presença de picos menores referentes à respiração espontânea do RN, intercalados com picos maiores, referentes aos ciclos comandados pelo ventilador (Figura 4.1 b); e um sinal caracterizado pela presença de um pico duplo, denominado bifásico (Figura 4.1 c).

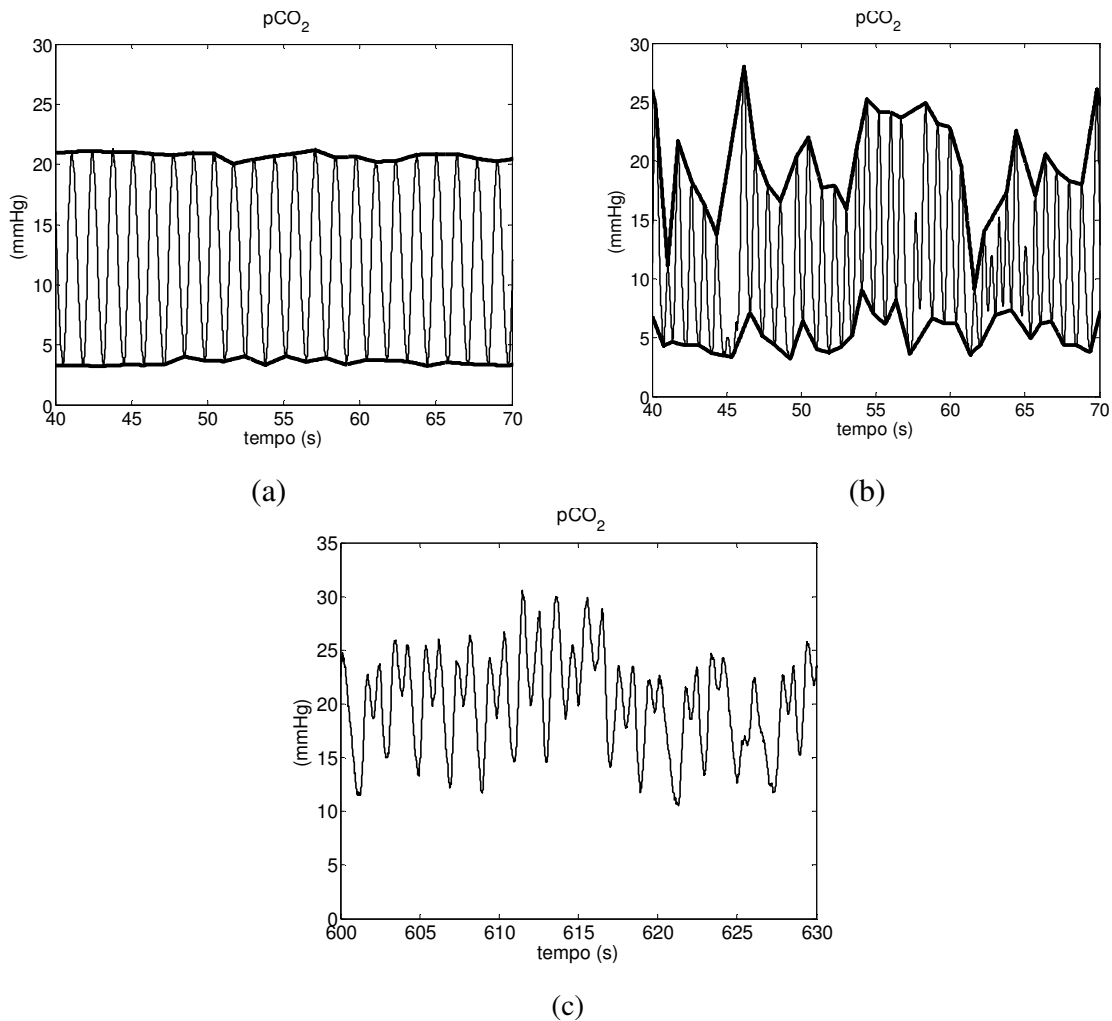


Figura 4.1 (a) Padrão de $p\text{CO}_2$ regular, RN 11; (b) Padrão misto, RN 3;
(c) Padrão bifásico, RN 6.

O envelope superior dos sinais corresponde à P_{efCO_2} e o inferior à p_{minCO_2} .

Alguns pacientes apresentavam combinações de padrões, como do bifásico com o regular. Em alguns casos os padrões respiratórios dos pacientes sofreram modificações após as manobras de inserção e/ou retirada do EM (Figura 4.2) com aumento da linha de base, enquanto outros apresentaram aumento da frequência do sinal de pCO_2 (Figura 4.3).

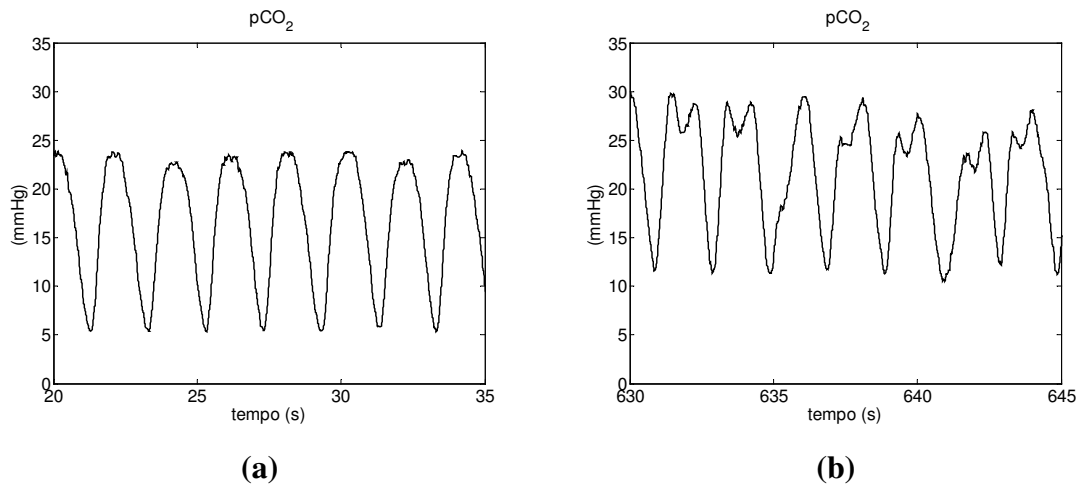


Figura 4.2 – Trechos de sinal de pCO_2 antes (a) e após (b) inserção de EM, RN 8

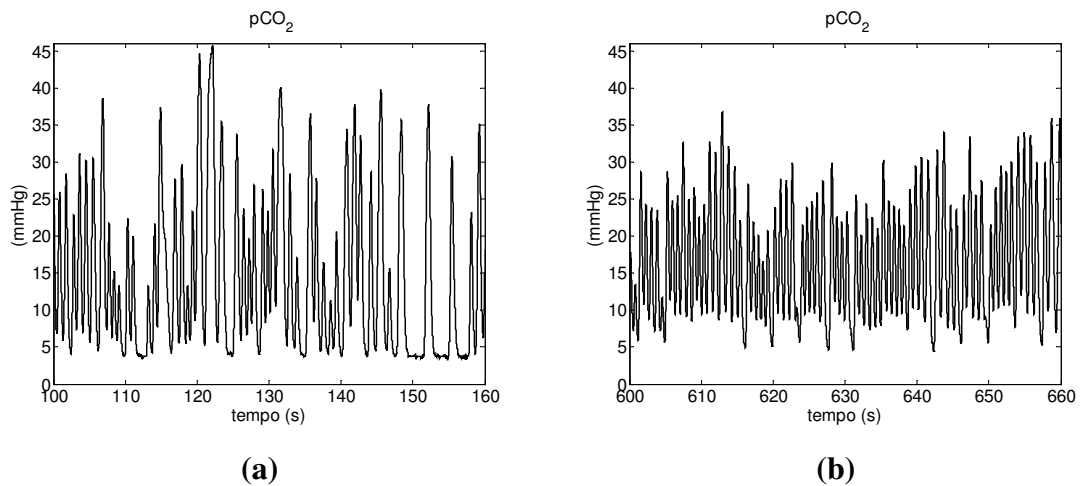


Figura 4.3– Trechos de sinal de pCO_2 antes (a) e após (b) inserção de EM, RN 11

As mudanças do sinal de pCO_2 dos pacientes estão resumidas na Tabela 4.1 baseados em trechos antes e após inserção/retirada do EM dos pacientes (Apêndice 4). O trecho antes da inserção do EM foi retirado do início do arquivo correspondente, assim como o trecho após inserção foi retirado próximo do final do arquivo.

Tabela 4.1- Mudanças do pCO₂ dos pacientes após inserção/retirada do EM

RN	aumento de frequência	padrão	linha de base	IMV*	f pCO ₂ **
1	não	misto/regular mudança padrão (ins)		20	62=>16
2	não	misto	↓ (ret)	25	19=>50
3	não	misto		15	15=>15
4	não	misto (ins) misto/bifásico (ret)	↓ (ret)	35	25=>36
5	não	bifásico	↑ (ins)	70	32=>32
6	não	misto	↑ (ins)	35	28=>36
7	sim (ins)	misto/apnéia	↓ (ret)	50	50=>75
8	não	regular => bifásico (ins)		20	30=>30
9	não	misto => mudança padrão (ins)	↑ (ins)	20	17=>20
10	não	-----		?	?
11	não	regular	↑ (ins) ↓ (ret)	50	45=>45
12	não	misto/regular	↑ (ins) ↓ (ret)	20	60=>60
13	sim (ins)	regular => misto (ins)		40	44=>64
14	não	misto/regular/platô discreto	↑ (ins) ↓ (ret)	20	37=>35
15	não	bifásico	↑ (ins) ↓ (ret)	60	52=>52

↑ aumento
↓ queda
(ins) inserção
(ret) retirada

* frequência ajustada no ventilador no modo IMV
** mudança de frequência do sinal de pCO₂ observada após EM

4.2 Mudanças após inserção do EM

4.2.1 Análise do Efeito de Inserção de Espaço Morto

Inicialmente, a variação de PefCO₂, PA e VFSC foi analisada através de segmentos de sinal (ou janelas de observação) próximos à inserção do EM (Tabela 4.2) e segmentos deslocados (Tabela 4.3), como descrito no capítulo anterior.

Tabela 4.2- Reatividade ao CO₂ no trecho próximo à inserção do espaço morto

Grupo I							
RN	Dia de vida	VFSC (cm/s)		PefCO ₂ (mmHg)		PA (mmHg)	
		Sem EM	Com EM	Sem EM	Com EM	Sem EM	Com EM
1	2º	16,9	17,2	23,7	20,9	40,7	39,5
2	2º	32,0	36,0	20,7	20,4	32,3	32,6
3	2º	10,2	8,7	20,3	20,3	28,6	28,9
4	2º	19,0	20,3	16,3	19,8	51,0	49,0
Média		19,5	20,6	20,3	20,4	38,2	37,5
Desvio Padrão		9,1	11,4	3,0	0,5	10,0	8,8
Grupo II							
RN	Dia de vida	VFSC (cm/s)		PefCO ₂ (mmHg)		PA (mmHg)	
		Sem EM	Com EM	Sem EM	Com EM	Sem EM	Com EM
5	2º	14,8	22,6	14,2	19,1	27,0	30,6
6	1º	16,2	13,1	14,0	22,3	38,4	39,8
7	3º	13,3	14,0	20,2	31,5	29,1	30,4
8	1º	10,0	10,7	22,2	27,0	33,1	33,6
9*	2º	13,3	12,5	26,0	22,8	—	—
10*	2º	19,8	23,7	30,6	27,4	—	—
11	1º	9,0	11,1	20,4	27,1	36,2	43,4
12	2º	17,2	14,8	18,7	20,7	38,8	38,6
13	3º	12,6	11,2	39,0	38,0	44,5	44,0
14	2º	17,4	17,5	30,9	33,3	54,7	55,2
15	3º	14,7	16,2	16,9	24,4	41,4	40,8
Média		14,4	15,2	23,0	26,7	38,1	39,6
Desvio Padrão		5,5	6,7	8,0	8,0	10,7	10,6

(*) pacientes sem sinal de PA

Tabela 4.3- Reatividade ao CO₂ no trecho distante da inserção do espaço morto

Grupo I							
RN	Dia de vida	VFSC (cm/s)		PefCO₂ (mmHg)		PA (mmHg)	
		Sem EM	Com EM	Sem EM	Com EM	Sem EM	Com EM
1	2 ^o	16,9	19,2	23,7	22,9	40,7	37,7
2	2 ^o	32,0	39,5	20,7	20,5	32,3	32,3
3	2 ^o	10,2	8,9	20,3	21,4	28,6	27,3
4	2 ^o	19,0	20,3	16,3	18,7	51,0	49,6
Média		19,5	22,0	20,3	20,9	38,2	36,7
Desvio Padrão		9,1	12,8	3,0	1,8	10,0	9,6
Grupo II							
RN	Dia de Vida	VFSC (cm/s)		PefCO₂ (mmHg)		PA (mmHg)	
		Sem EM	Com EM	Sem EM	Com EM	Sem EM	Com EM
5	2 ^o	14,8	18,7	14,2	20,1	27,0	29,5
6	1 ^o	16,2	20,8	14,0	24,9	38,4	42,9
7	3 ^o	13,3	12,6	20,2	26,9	29,1	29,6
8	1 ^o	10,0	15,5	22,2	28,7	33,1	36,7
9 *	2 ^o	13,3	11,8	26,0	22,6	—	—
10 *	2 ^o	19,8	20,1	30,6	27,4	—	—
11	1 ^o	9,0	12,9	20,4	25,4	36,2	43,8
12	2 ^o	17,2	13,7	18,7	20,4	38,8	39,4
13	3 ^o	12,6	10,8	39,0	39,7	44,5	44,6
14	2 ^o	17,4	18,7	30,9	34,8	54,7	55,8
15	3 ^o	14,7	16,0	16,9	24,3	41,4	41,6
Média		14,4	15,6	23,0	26,8	38,1	38,5
Desvio Padrão		3,2	3,5	7,8	5,9	8,4	6,1

(*) pacientes sem sinal de PA

Diferenças significativas foram observadas na PefCO₂ média após inserção do EM, independente da janela próxima ($p = 0,04$) ou deslocada ($p = 0,02$), assim como na PA média do grupo II com janela deslocada ($p = 0,004$). O deslocamento da janela não causou mudança significativa nas variações da Δ VFSC, Δ PefCO₂ e Δ PA em comparação com as variações observadas durante análise de janela próxima (Tabela 4.3).

Tabela 4.4- Sumário dos testes comparativos das mudanças das variáveis com inserção do espaço morto (Valores de p)

Janela	Próxima		Deslocada		Próxima x Deslocada	
	I	II	I	II	I	II
VFSC	0,62	0,56	0,25	p= 0,26	0,14	1
PefCO ₂	1,00	0,04*	0,62	0,02*	0,46	0,75
PA	0,62	0,12	0,13	0,004*	0,37	0,35

(*) valores significativos para $\alpha = 0,05$

Para a visualização dos efeitos da inserção do EM nos pacientes estudados foram construídos gráficos das variações dos valores médios pós-EM e pré-EM da PefCO₂ (Δ CO₂), PA (Δ PA) e VFSC (Δ VFSC), para análise de janela próxima e janela deslocada (Figura 4.4).

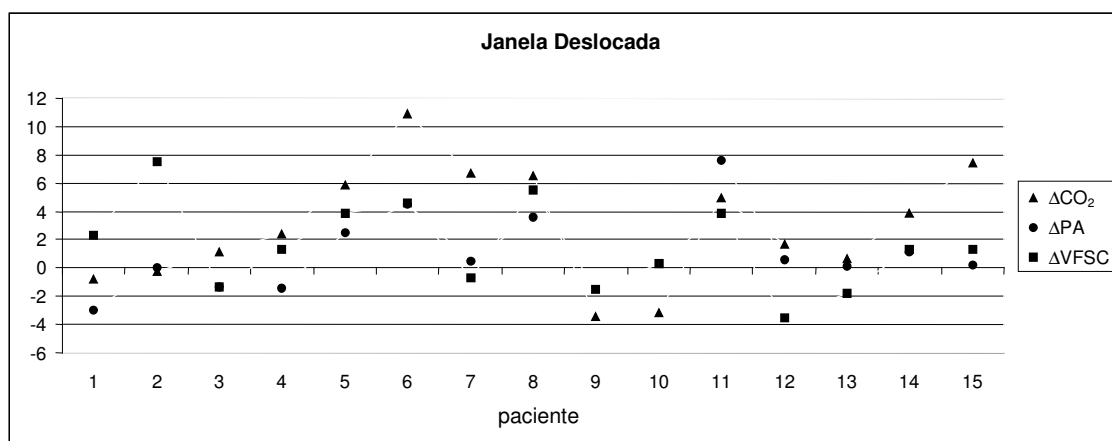
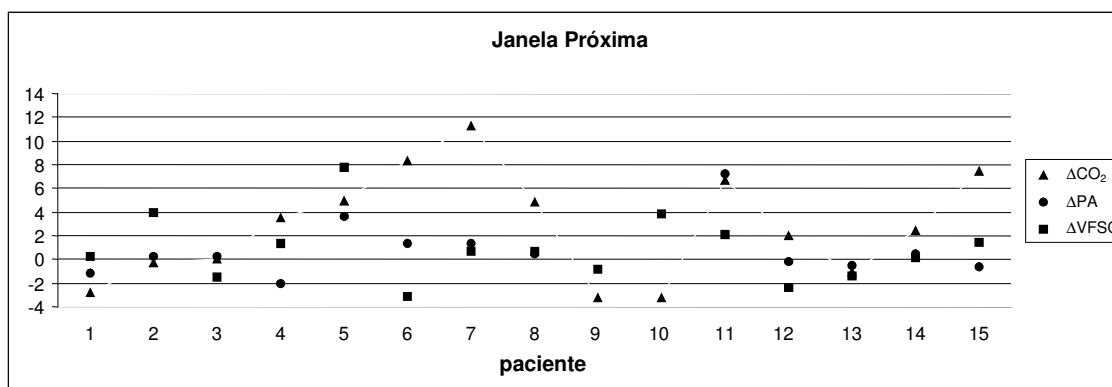
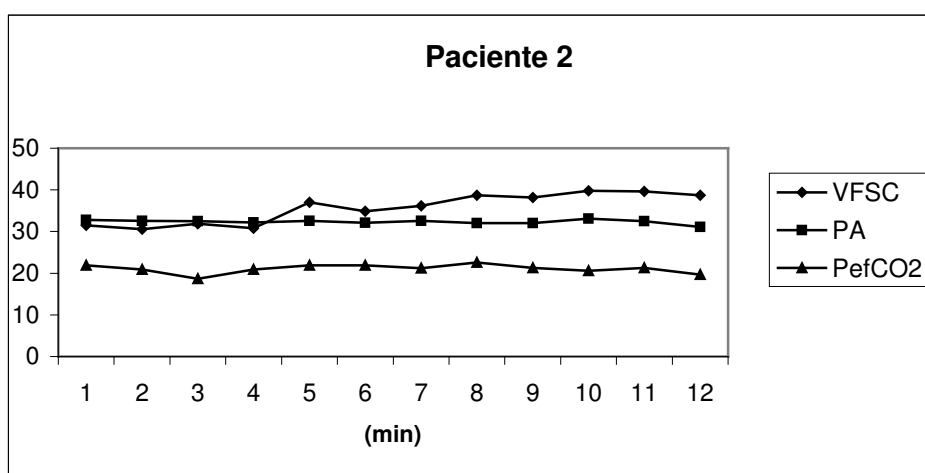


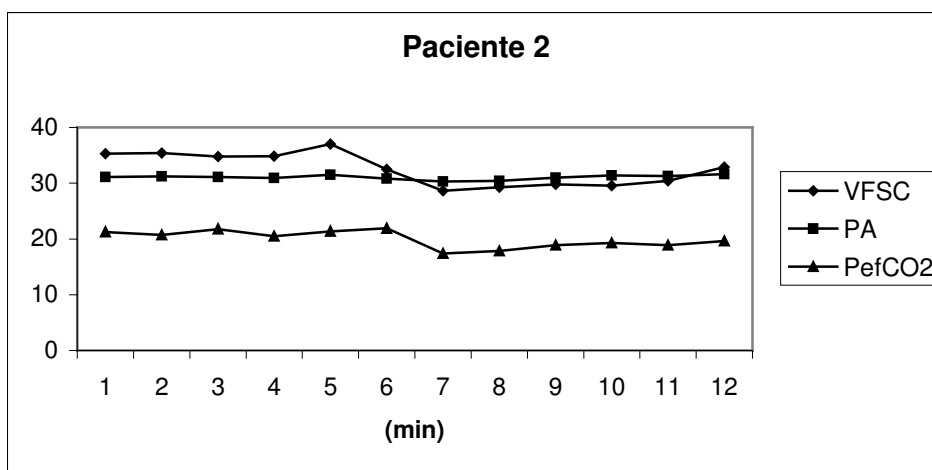
Figura 4.4- Sumário das variações induzidas com o espaço morto: pacientes 1-4: PN < 1000 g; pacientes 5-11: 1000 g < PN < 2000 g ; pacientes 12-15: PN > 2000 g.

Apenas seis RNs apresentaram aumento simultâneo das três variáveis, sendo todos pertencentes ao grupo II. Os pacientes geralmente apresentaram padrão ventilatório regular ou bifásico, enquanto que os pacientes do grupo I apresentam, predominantemente, o padrão misto.

Para avaliação da evolução temporal da PefCO₂, PA e VFSC foram construídas série minuto a minuto de cada paciente, em todos os sinais coletados, incluindo inserção e retirada do EM. Os respectivos gráficos são apresentados no Apêndice 5. Em alguns casos, é possível observar aumento e queda da VFSC e PefCO₂ após inserção/retirada do EM, respectivamente (Figura 4.5).



(a)



(b)

Figura 4.5- Séries temporais dos parâmetros analisados do RN 2, mostrando os efeitos da inserção (a), após 5 min e retirada (b), após 5 min do EM.

4.2.2 Variação da pCO₂

A PaCO₂ média através de gasometria arterial dos pacientes não apresentou aumentos relevantes após inserção do EM (Tabela 4.5), ao contrário da PefCO₂ (p = 0,03, $\alpha=0,05$, N=12). As diferenças medidas em PefCO₂ e PaCO₂ não apresentaram correlação (r <0).

Tabela 4.5- PaCO₂ e PefCO₂ antes e após inserção de EM

RN	PaCO ₂ antes (mmHg)	PaCO ₂ depois (mmHg)	Δ PaCO ₂ (mmHg)	PefCO ₂ antes (mmHg)	PefCO ₂ depois (mmHg)	Δ PefCO ₂ (mmHg)
1	33,8	45	11,2	23,7	20,9	-2,8
2	44,8	————	————	20,7	20,4	-0,3
3	26,3	30,4	4,1	20,3	20,3	0
4	57,9	————	————	16,3	19,8	3,5
6	37,4	————	————	14,0	22,3	8,3
7	28,7	44,4	15,7	20,2	31,5	11,3
8	38,6	————	————	22,2	27,0	4,8
11	42,1	34	-8,1	20,4	27,1	6,7
12	17	20	3	18,7	20,7	2
13	37,6	45,8	8,2	39,0	38,0	-1
14	44,4	41,2	-3,2	30,9	33,3	2,4
15	40,3	37,1	-3,2	16,9	24,4	7,5
média	37,4	37,2	3,5	21,9	25,5	3,5
desvio padrão	10,4	8,9	8,1	6,8	6,0	4,3

O efeito da inserção do EM sobre a pCO₂ nos pacientes foi inconsistente em termos qualitativos. Em alguns deles foi observado um degrau notável (Figura 4.6 a) e em outros houve pouca variação (Figura 4.6 b). Em particular, nenhum dos RNs de muito baixo peso (Grupo I) apresentou degrau evidente de CO₂ após inserção do EM. Nas Figuras 4.7 e 4.8, gráficos de barras mostram a variação da pCO₂ assim como do seu valor mínimo e máximo. Os pacientes estão separados de acordo com grupos e tipo de análise utilizada.

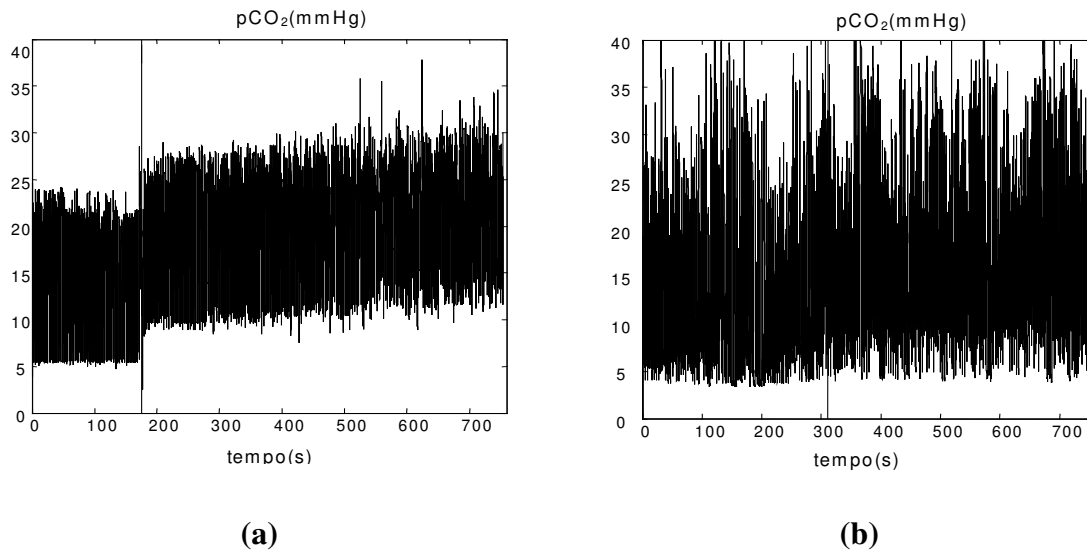


Figura 4.6- Mudança da pCO₂ após inserção do EM (linha pontilhada)

(a) Degrau de pCO₂ , RN 8 (b) não há degrau visível , RN 7

As maiores variações, na maioria dos pacientes, foram observadas na variável PefCO₂, seguido da pCO₂ média e da pminCO₂, independente do grupo de classificação. Entretanto, nos RNs 2, 10 e 13 (Figura 4.7), a PefCO₂ apresentou diferenças negativas, ao contrário das demais. Os resultados com a janela deslocada (Figura 4.8) são similares, com uma redução das diferenças no grupo I. No grupo II o padrão de variação da pCO₂ se manteve parecido à análise de janela próxima, com exceção do RN 13 que mostrou aumento da PefCO₂, ao contrário da queda observada anteriormente.

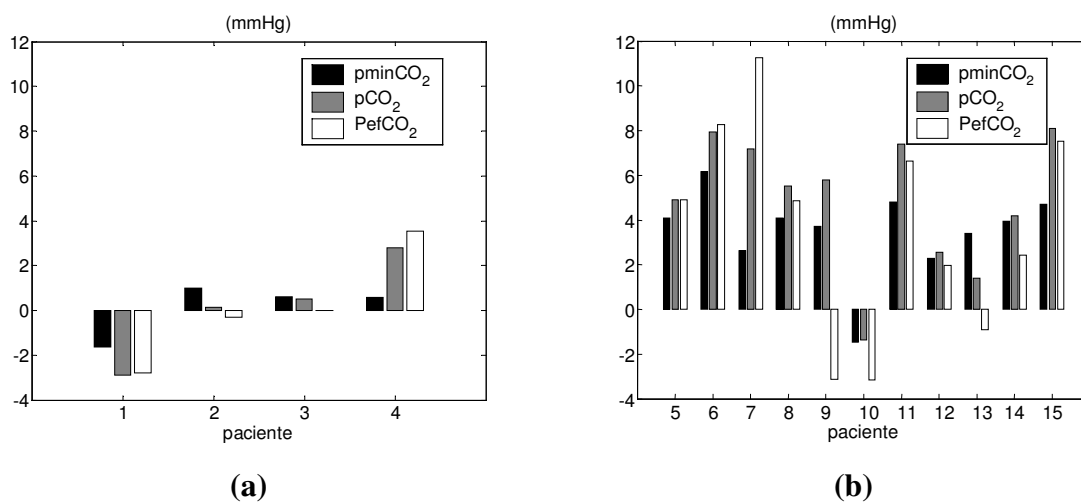


Figura 4.7- Aumento de pCO₂ mínimo, médio e máximo após inserção de EM, janela próxima: (a) Grupo I, (b) Grupo II.

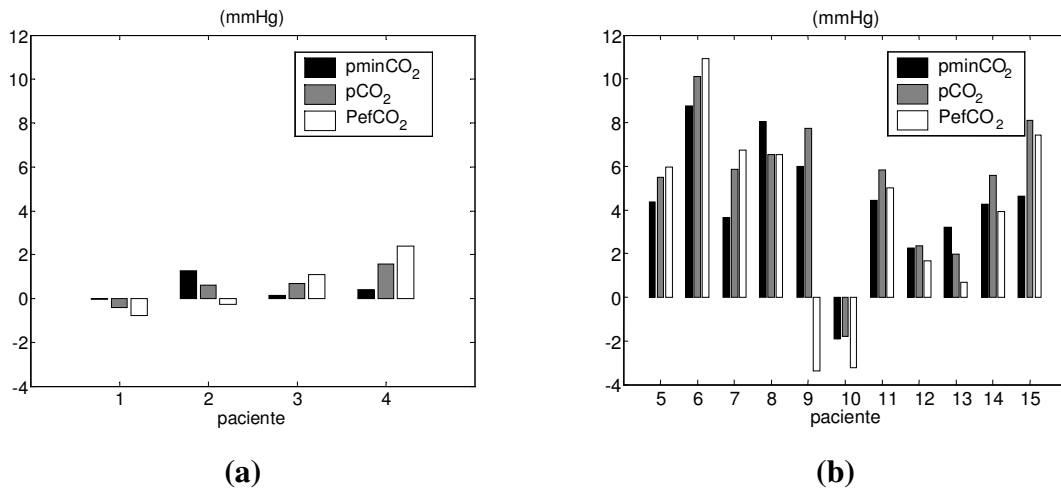


Figura 4.8- Aumento de pCO₂ mínimo, médio e máximo após inserção de EM, janela deslocada: **(a)** Grupo I, **(b)** Grupo II.

Além dos gráficos de barra, foram construídos *boxplots* da PefCO₂ minuto a minuto, que ilustram bem a evolução desta variável após inserção/retirada do EM dos pacientes. Alguns pacientes mostram um aumento/queda dos *boxplots* após inserção/retirada do EM (Figura 4.9), enquanto outros mostram pouca variação dos mesmos (Figura 4.10). Os gráficos dos pacientes são apresentados no Apêndice 6.

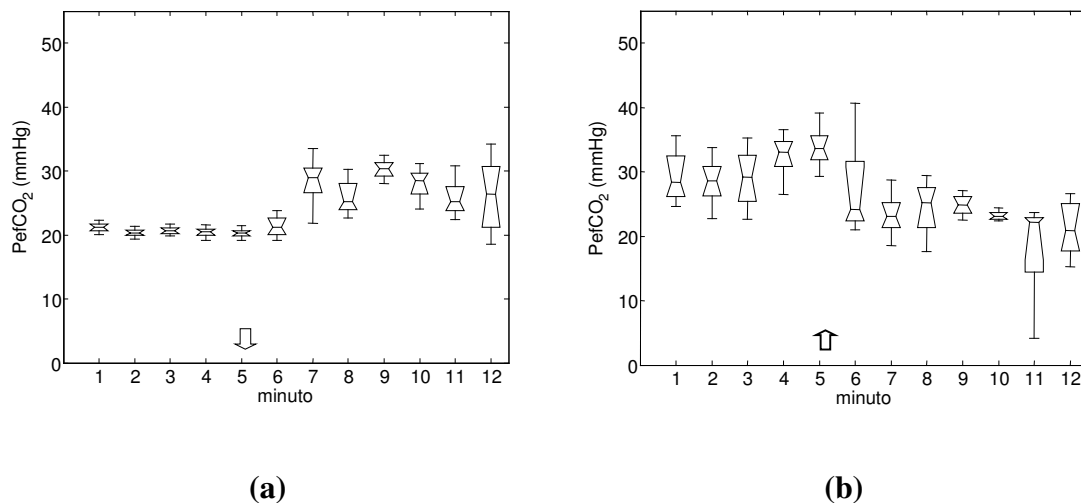


Figura 4.9- Boxplots minuto a minuto da PefCO₂, após inserção de EM no 5º minuto **(a)** e retirada do EM, no 5º minuto **(b)**, RN 3

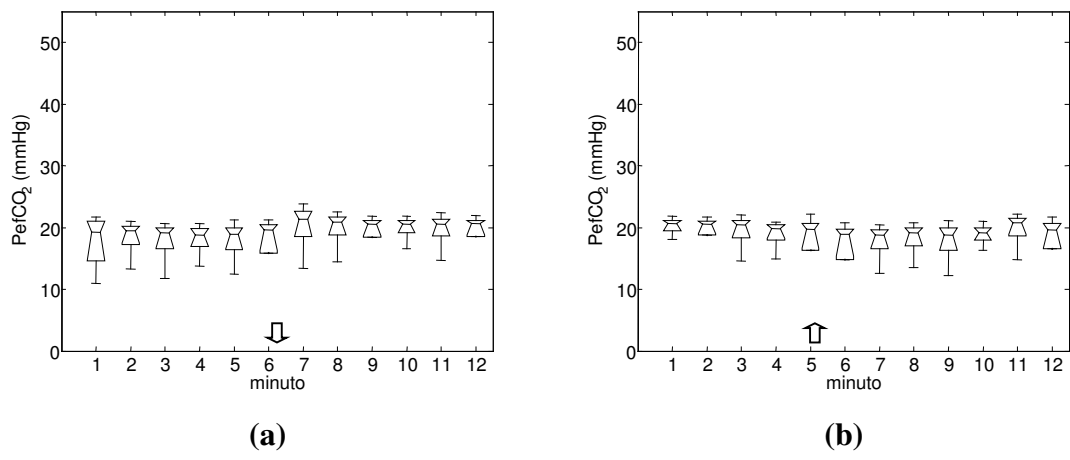


Figura 4.10- Boxplots minuto a minuto da PefCO₂, após inserção de EM no 6º minuto (a) e retirada do EM no 5º minuto (b), RN 12

4.2.3 Reatividade ao CO₂

Poucos RNs apresentaram aumentos de VFSC, sendo um dos casos mais acentuados o do RN 2 (Figura 4.11).

A reatividade ao CO₂ foi analisada graficamente, observando-se a variação da VFSC em função da variação da PefCO₂ (Figura 4.12 e Figura 4.13). O grupo I apresentou aumento da VFSC em todos os pacientes, com exceção do RN 3. O grupo II apresentou aumento absoluto da VFSC em seis dos pacientes. Em alguns casos o aumento da PefCO₂ veio acompanhado de queda na VFSC.

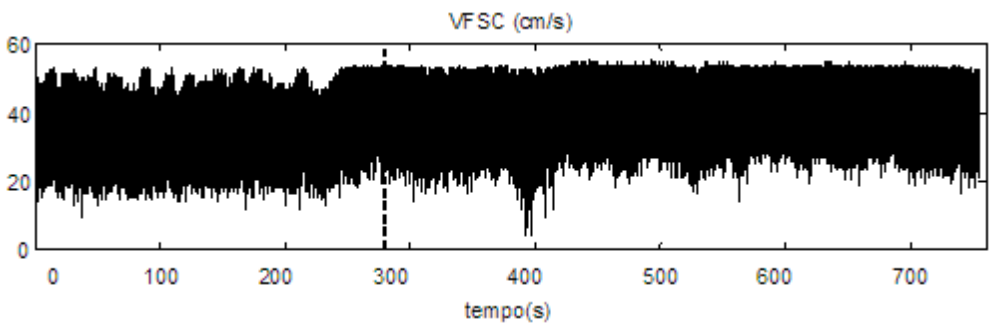
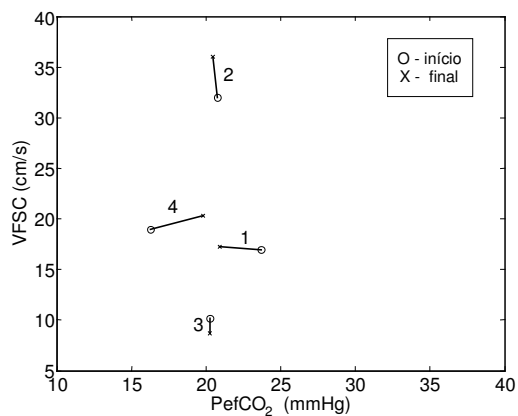
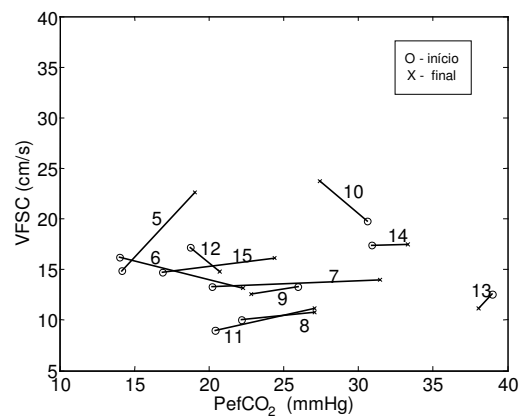


Figura 4.11 - Aumento da VFSC após inserção do EM (linha pontilhada), RN 2

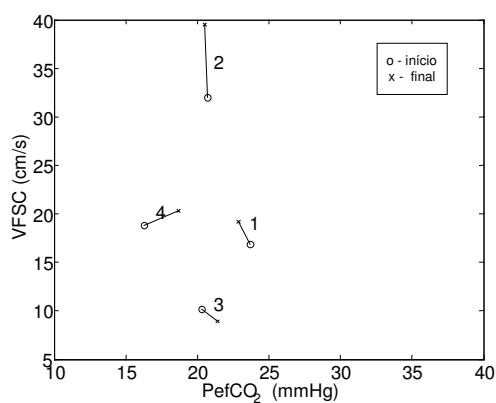


(a)

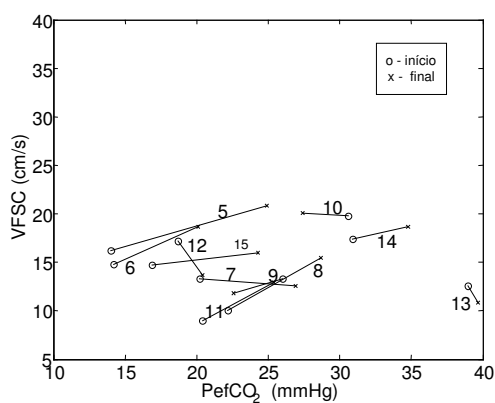


(b)

Figura 4.12-VFSC e PefCO₂ médios após inserção de EM (segundo e terceiro dias de vida, janela próxima): (a) Grupo I, (b) Grupo II.



(a)



(b)

Figura 4.13-VFSC e PefCO₂ médios após inserção de EM (segundo e terceiro dias de vida, janela deslocada): (a) Grupo I, (b) Grupo II.

A análise de janela deslocada (Figura 4.13) não trouxe mudanças subjetivas na reatividade dos pacientes de ambos os grupos em comparação com a reatividade observada na análise de janela próxima.

4.2.4 Variabilidade da VFSC

Como explicado no capítulo anterior, foram construídos *boxplots* correspondentes aos trechos analisados antes e após inserção do EM, respectivamente. Os gráficos estão divididos de acordo com análise de janela próxima (Figura 4.14) e janela deslocada (Figura 4.15). De um modo geral observou-se pouca mudança no padrão de variabilidade após inserção do EM na janela próxima (Figura 4.14 a), excetuando o RN 2 do grupo I e três pacientes do grupo II. A análise de janela deslocada não mostrou diferença aparente nos *boxplots* do grupo I (Figura 4.15 a). No grupo II o RN 6 mostrou um aumento da VFSC após inserção do EM, ao contrário do que tinha sido observado anteriormente (Figura 4.15 b).

A realização de teste-t ($\alpha = 0,05$) mostrou diferenças significativas entre os *boxplots* da VFSC em três pacientes do grupo I e quatro do grupo II na análise de janela próxima. No entanto, o deslocamento da janela de análise mostrou diferenças significativas em todos os pacientes do grupo I e em sete do grupo II. Entretanto, apenas parte das mudanças representaram aumentos da VFSC.

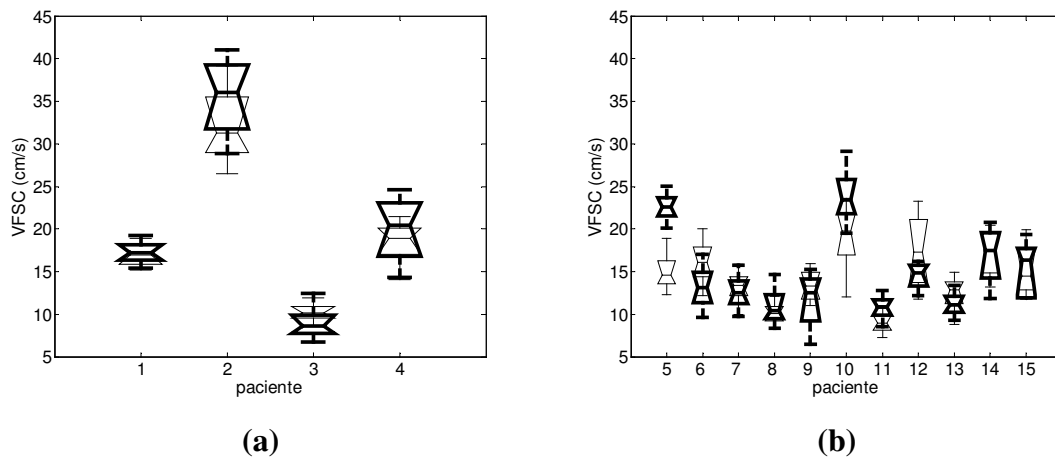


Figura 4.14- Variabilidade da VFSC antes e após (negrito) primeira inserção de EM (janela próxima): **(a)** Grupo I, **(b)** Grupo II.

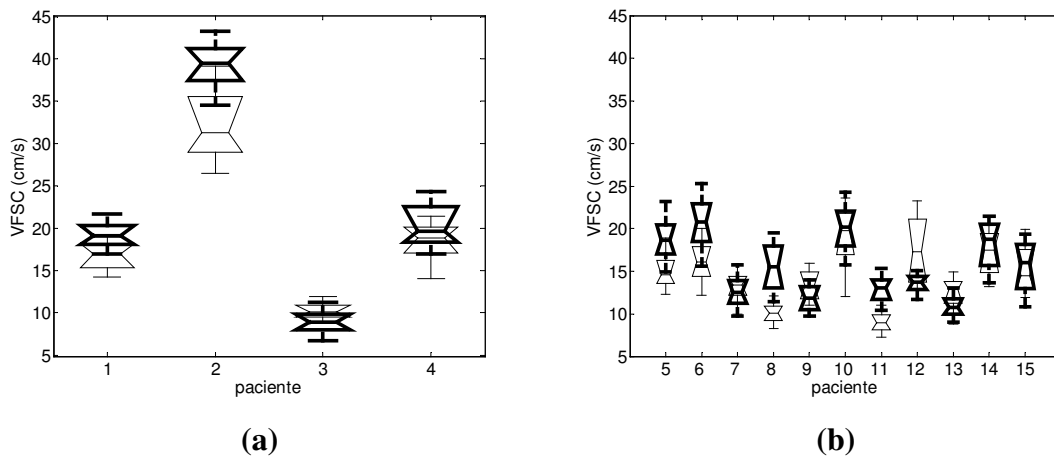


Figura 4.15- Variabilidade da VFSC antes e após (negrito) primeira inserção de EM (janela deslocada): **(a)** Grupo I, **(b)** Grupo II.

4.2.5 Variabilidade da PefCO₂

Gráficos *boxplots* foram obtidos para a PefCO₂, tanto para a análise de janela próxima (Figura 4.16) como janela deslocada (Figura 4.17), de forma análoga aos gráficos *boxplot* da VFSC.

A variabilidade da PefCO₂ foi superior à variabilidade correspondente da VFSC tanto no intervalo pré- quanto pós-inserção do EM em ambos os grupos de pacientes. A realização de teste-t ($\alpha = 0,05$) mostrou aumentos estatisticamente significativos entre os *boxplots* da PefCO₂ em dois pacientes do grupo I e em seis pacientes do grupo II na análise de janela próxima. O deslocamento da janela de análise não aumentou a quantidade de diferenças significativas nos pacientes em ambos os grupos.

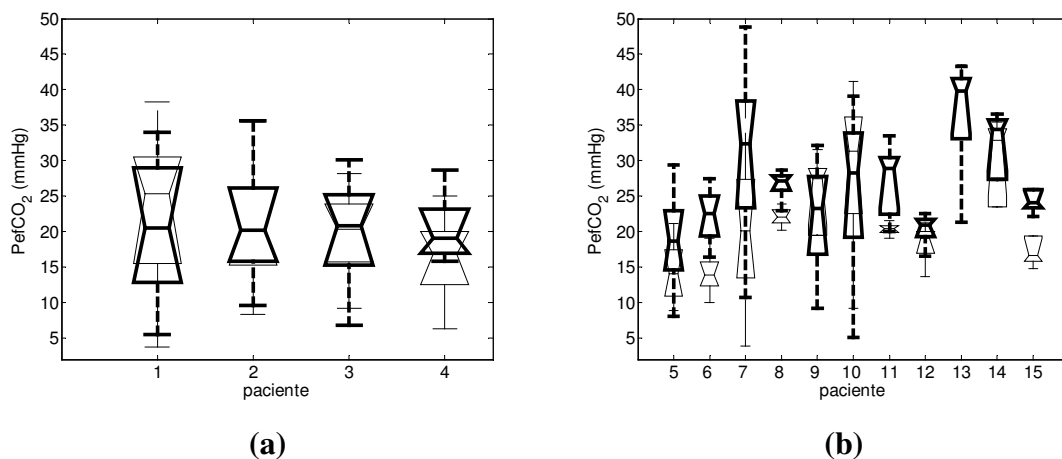


Figura 4.16- Variabilidade da PefCO₂ antes e após inserção de EM (em negrito), pacientes no segundo e terceiro dias de vida (janela próxima): **(a)** Grupo I, **(b)** Grupo II.

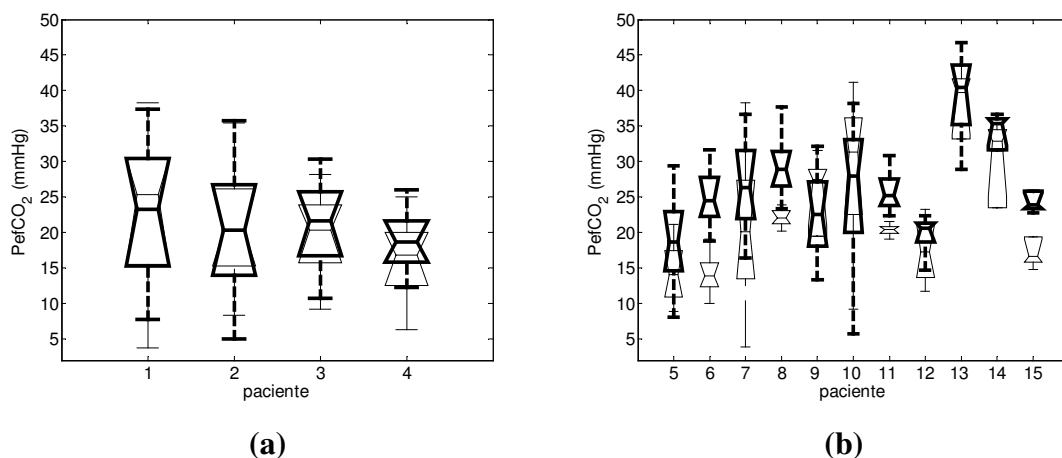


Figura 4.17- Variabilidade da PefCO₂ antes e após inserção de EM (em negrito), RNs no segundo e terceiro dias de vida (janela deslocada): **(a)** Grupo I, **(b)** Grupo II.

4.3 Mudanças após a Segunda Inserção do EM

O teste de reatividade ao CO₂ incluía uma segunda inserção do espaço morto nos pacientes como parte do protocolo de aquisição, mas somente foi possível realizá-lo em seis pacientes (Tabela 4.6 e Tabela 4.7).

Devido à baixa casuística, os pacientes com arquivos de segunda inserção de EM foram analisados desconsiderado a divisão em grupos, tanto na análise de janela próxima (Tabela 4.6) como de janela deslocada (Tabela 4.7). A análise estatística mostrou diferenças significativas da PefCO₂ tanto na análise de janela próxima e janela deslocada (Tabela 4.8).

Tabela 4.6- Efeitos da segunda inserção de EM, análise de janela próxima

RN	Dia de vida	VFSC (cm/s)		PefCO ₂ (mmHg)		PA (mmHg)	
		Com EM	Sem EM	Com EM	Sem EM	Com EM	Sem EM
1	2 ^o	28,9	23,8	25,0	31,7	41,5	33,7
2	1 ^o	31,3	30,7	20,1	22,7	31,6	31,8
5	1 ^o	16,1	12,9	24,3	27,2	38,6	39,7
7	2 ^o	17,9	12,6	24,5	25,2	39,0	37,0
11	1 ^o	9,4	11,0	22,9	30,4	36,6	40,0
15	2 ^o	22,5	23,2	18,4	27,2	43,2	41,8
Média		21,0	19,0	22,5	27,4	38,4	37,3
Desvio padrão		8,2	8,0	2,7	3,3	4,1	3,9

Tabela 4.7- Efeitos da segunda inserção de EM, análise de janela deslocada

RN	Dia de vida	VFSC (cm/s)		PefCO ₂ (mmHg)		PA (mmHg)	
		antes de EM	após EM	antes de EM	após EM	antes de EM	após EM
1	2º	28,9	23,82	25,0	31,70	41,5	33,65
2	1º	31,3	31,80	20,1	22,70	31,6	32,14
5	1º	16,1	16,52	24,3	29,47	38,6	41,65
7	2º	17,9	14,11	24,5	26,40	39,0	29,96
11	1º	9,4	11,82	22,9	29,68	36,6	37,55
15	2º	22,5	24,03	18,4	27,22	43,2	43,10
Média		21,0	20,35	22,5	27,86	38,4	36,34
Desvio padrão		8,2	7,52	2,7	3,16	4,1	5,31

Tabela 4.8- Sumário dos testes comparativos das mudanças das variáveis com a segunda inserção do espaço morto (Valores de p)

	Janela Próxima	Janela Deslocada
VFSC	p = 0,31	p= 1
PefCO₂	p= 0,03	p= 0,03
PA	p= 0,68	p= 0,84

4.3.1 Variação da pCO₂

As variações provocadas pela segunda inserção do EM foram maiores em alguns pacientes do que os observados na primeira inserção, porém o padrão se manteve similar ao da inserção anterior com menor variação referente ao pminCO₂ (Figura 4.18). Na segunda inserção do EM, todos os valores de pCO₂ tiveram acréscimos, ao contrário do observado na primeira inserção. Em particular, o RN 1 mostrou elevação de pCO₂ e de seus parâmetros mínimos e máximos.

4.3.2 Reatividade ao CO₂

A segunda inserção do EM mostrou uma diminuição da VFSC (Figura 4.19 a) em quatro pacientes, ao contrário do aumento observado durante a primeira inserção (Figura 4.19 b), durante análise de janela próxima.

4.3.3 Variabilidade da VFSC

A segunda inserção do EM provocou a queda da VFSC em três pacientes (Figura 4.20 a) e uma maior variabilidade inter-paciente do que a primeira inserção do EM (Figura 4.20 b), considerando-se a análise de janela próxima.

A realização de teste t ($\alpha = 0,05$) mostrou diferenças estatisticamente significativas nos *boxplots* da VFSC referentes à segunda inserção do EM em quatro pacientes em comparação com cinco pacientes na primeira inserção do EM. Novamente, nem todas as mudanças representaram aumentos.

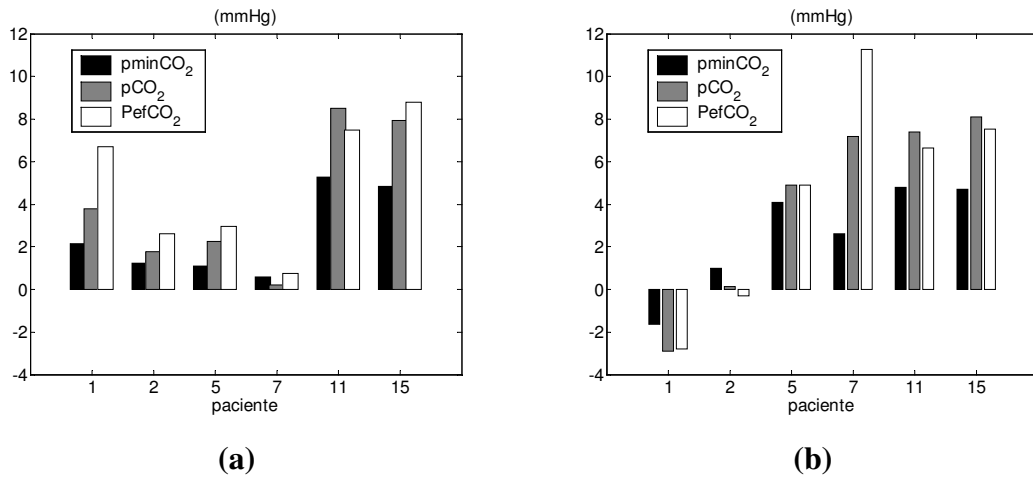


Figura 4.18- (a) Aumento de pCO₂ mínimo (pminCO₂), médio (pCO₂) e máximo (PefCO₂) na segunda inserção de EM, (b) mudança provocada pela primeira inserção

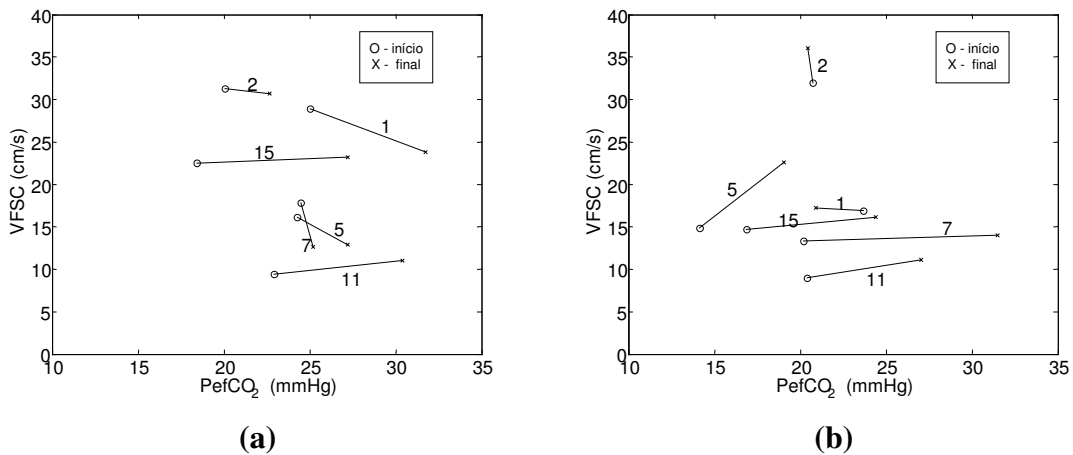


Figura 4.19 - VFSC e PefCO₂ médios após EM (a) segunda inserção, (b) primeira inserção

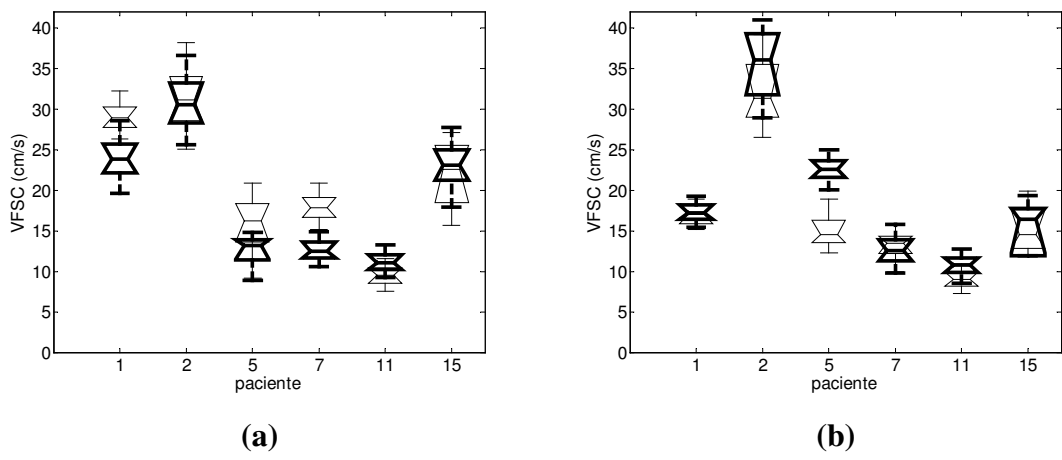


Figura 4.20- Variabilidade da VFSC antes e após (negrito) EM, **(a)** segunda inserção, **(b)** primeira inserção

4.3.4 Variabilidade da PefCO₂

A segunda inserção do EM não causou mudanças consistentes nos *boxplots* da PefCO₂ (Figura 4.21 a), considerando-se a análise de janela próxima. Em alguns casos, as distribuições se distanciaram um pouco na segunda inserção, em outros se aproximaram (Figura 4.21 b).

A realização de teste *t* ($\alpha = 0,05$) mostrou aumentos estatisticamente significativos nos *boxplots* da PefCO₂ referentes à segunda inserção do EM em dois pacientes em comparação com quatro pacientes na primeira inserção do EM.

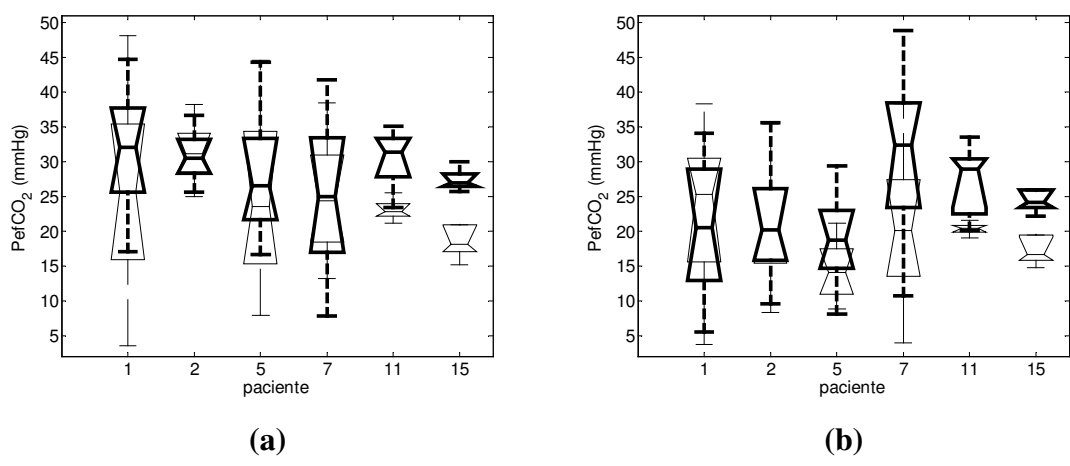


Figura 4.21- Variabilidade da PefCO₂ antes e após (negrito) inserção de EM, **(a)** segunda inserção, **(b)** primeira inserção

4.4 Correlações

4.4.1 Grupo I

Foram calculadas as correlações entre ΔP_{efCO_2} , ΔPA e $\Delta VFSC$ com PN e IG para análise de janela próxima (Tabela 4.9) e janela deslocada (Tabela 4.10).

Os RNS prematuros extremos apresentaram correlação negativa entre PN e IG ($r = -0,66$). A variação da P_{efCO_2} apresentou correlação significativa com o PN dos pacientes, tanto na análise de janela próxima ($r = 0,91$) quanto na deslocada ($r = 0,99$). A variação da P_{efCO_2} também mostrou correlação com a IG, porém em menor grau.

Após o deslocamento da janela de análise, no entanto a variação da PA apresentou correlação de $r = -0,64$ com a IG.

Tabela 4.9- Valores de correlação cruzada, janela próxima (os valores acima de $r = 0,60$ são apresentados em negrito)

	PN	IG	ΔP_{efCO_2}	ΔPA	$\Delta VFSC$
PN	1	-0,66	0,91	-0,40	-0,29
IG	-0,66	1	-0,60	-0,42	0,20
ΔP_{efCO_2}	0,91	-0,60	1	-0,39	0,12
ΔPA	-0,40	-0,42	-0,39	1	0,06
$\Delta VFSC$	-0,29	0,20	0,12	0,06	1

Tabela 4.10- Valores de correlação cruzada, janela deslocada (os valores acima de $r = 0,60$ são apresentados em negrito)

	PN	IG	ΔP_{efCO_2}	ΔPA	$\Delta VFSC$
PN	1	-0,66	0,99	0,16	-0,56
IG	-0,66	1	-0,66	-0,64	0,33
ΔP_{efCO_2}	0,99	-0,66	1	0,22	-0,49
ΔPA	0,16	-0,64	0,22	1	0,50
$\Delta VFSC$	-0,56	0,33	-0,49	0,50	1

4.4.2 Grupo II

Foram calculadas as correlações entre ΔP_{efCO_2} , ΔPA e $\Delta VFSC$ com PN e IG para análise de janela próxima (Tabela 4.11) e janela deslocada (Tabela 4.12).

O grupo apresentou boa correlação entre o PN e a IG dos pacientes ($r = 0,93$). O deslocamento da janela de análise mostrou uma correlação maior entre a variação da VFSC com a IG ($r = -0,68$) e da variação da VFSC com a PA ($r = 0,74$).

Tabela 4.11- Valores de correlação cruzada, janela próxima (os valores acima de $r = 0,60$ são apresentados em negrito)

	PN	IG	ΔP_{efCO_2}	ΔPA	$\Delta VFSC$
PN	1	0,93	-0,53	-0,35	-0,21
IG	0,93	1	-0,30	-0,28	-0,21
ΔP_{efCO_2}	-0,53	-0,30	1	0,24	0,04
ΔPA	-0,35	-0,28	0,24	1	$r=0,44$
$\Delta VFSC$	-0,21	-0,21	0,04	0,44	1

Tabela 4.12- Valores de correlação cruzada, janela deslocada (os valores acima de $r = 0,60$ são apresentados em negrito)

	PN	IG	ΔP_{efCO_2}	ΔPA	$\Delta VFSC$
PN	1	0,93	-0,55	-0,43	-0,54
IG	0,93	1	-0,54	-0,45	-0,68
ΔP_{efCO_2}	-0,55	-0,54	1	$r=0,30$	0,58
ΔPA	-0,42	-0,45	0,30	$r=1$	0,74
$\Delta VFSC$	-0,54	-0,68	0,58	0,74	$r=1$

Capítulo 5

Discussão

5.1 Dificuldades de Aquisição

Diferentes fatores contribuíram para a pequena quantidade de pacientes estudados, sendo a baixa disponibilidade de recém-nascidos que atendessem aos critérios de inclusão, sobretudo o da existência de cateter umbilical, um dos mais limitantes. A obtenção dos sinais de paciente no primeiro dia de vida era difícil devido ao tempo entre o recebimento da informação de internação de paciente, estabilização de sua condição clínica e a realização propriamente dita da aquisição.

A repetição da aquisição de sinais do paciente, no dia subsequente à primeira, nem sempre era possível porque o RN era desmamado do ventilador ou tinha o seu cateter retirado.

A busca de pacientes em potencial levou à troca de hospital por três vezes, ocasionando o atraso das atividades de aquisição, tanto pela logística envolvida como devido ao surgimento de problemas na instrumentação ocasionados pelo transporte.

A aquisição de sinais nem sempre era bem sucedida. Ao menor movimento do paciente, a pequena mudança do ângulo de insonação do transdutor de ultra-som manipulado pela médica responsável, causava a perda do sinal de VFSC, limitando os estudos. A médica também teve que ausentar-se da pesquisa devido à licença-maternidade.

A Tabela 4.1 apresenta um resumo das dificuldades de aquisição.

Tabela 4.1 – Sumário de casos perdidos

Paciente	Motivo da perda dos sinais
1	3º dia de vida, ocorrência de apnéia, coleta interrompida
3	3º dia de vida, RN foi desmamado do respirador, ausência de pCO ₂
16	ausência de arquivo de calibração, sinal de VFSC de difícil obtenção
17	teste piloto realizado com RNs a termo, sem sucesso
18	sinal de VFSC de difícil obtenção, saturação, presença de secreção
19	problemas com equipamento de aquisição

5.2 Mudanças no pCO₂ após inserção do EM

A variedade de formas do sinal de pCO₂ dos RNs estudados, em sua maioria prematuros, está de acordo com a literatura, ocorrendo padrões irregulares (Abu-Shaweesh, 2004), assim também como ausência de platô (Schibler e Frey, 2002). Percebe-se ainda a presença de picos menores referentes à respiração espontânea do RN, intercalados com picos maiores, referentes aos ciclos comandados pelo ventilador, tal como descrito por (Hsieh *et al.*, 2001), o que é evidenciado pela comparação da frequência respiratória programada no ventilador com a frequência do sinal de pCO₂ observada (Tabela 4.1). A inserção do EM aumentou a frequência do sinal de pCO₂ em 5 pacientes enquanto que outros 6 pacientes tiveram a mesma inalterada. Não foi possível associar padrões ventilatórios específicos aos grupos de classificação dos pacientes. Adicionalmente, pacientes com mesma frequência programada no ventilador apresentaram variados padrões de pCO₂. Esta variação pode ter sofrido influência dos demais parâmetros ventilatórios (PEEP, PIP), descritos no Apêndice 3 ou da condição clínica do RN, cujo enfoque não foi objeto deste estudo devido à diversidade de condições, dentro de uma casuística reduzida.

Os valores médios da PefCO₂ estão abaixo da média obtida através de gasometria arterial e muito abaixo da faixa de 35-45 mmHg, típica em neonatos (Brouillette e Waxman, 1997). A simples ausência do platô no sinal de pCO₂ é indicativa de que a PefCO₂, no caso de recém-nascidos, não chega a ser atingida, e o valor máximo do sinal corresponde a valores subestimados da PaCO₂. Além disso, o tempo de resposta da capnografia de corrente lateral é afetado pelo percurso realizado pelos gases respiratórios através da linha de amostragem, que excede 1 m de extensão. O seu emprego diminuir o platô, levando a subestimar a pCO₂, e pode causar a elevação da linha de base (Anderson e Breen, 2000), como foi observado em alguns dos sinais aqui apresentados. Em ensaios realizados no Programa de Engenharia Biomédica, o capnógrafo utilizado mostrou atenuação considerável do sinal de pCO₂ para frequências respiratórias acima de 25 incursões respiratórias por minuto (Giannella-Neto e Granja Filho, 2006), o que foi observado em vários RNs estudados. Além disso, a PefCO₂, neste estudo, foi estimada como o valor médio dos picos do sinal do capnógrafo, não havendo o platô que caracteriza essa medida, sendo portanto subestimada. Este efeito é particularmente relevante quando ocorre o padrão misto de resposta ventilatória do RN, em que há vários picos reduzidos de pCO₂ intercalados com os picos maiores. Uma

alternativa de análise seria o descarte dos picos menores do sinal de CO₂. Entretanto, a observação das séries de *boxplots* dos sinais de pCO₂, minuto a minuto, mostra que mesmo o comportamento dos quartis superiores da distribuição dos picos não apresenta variações consistentes nos RNs que não apresentaram incrementos do valor adotado de PefCO₂.

Adicionalmente, a comparação entre as variações de PaCO₂ e PefCO₂ com a inserção de espaço morto, nos RNs em que foram efetuadas as duas gasometrias, foi indicativa de falta de correlação. (Wu *et al.*, 2003) obtiveram boa correlação entre a PefCO₂ e a PaCO₂, no entanto utilizando capnografia de corrente principal. No presente estudo, todavia, a correlação foi influenciada pelo tamanho reduzido da amostra e pelo fato de que as coletas de sangue foram efetuadas em intervalos de tempo diferentes. Isso porque procurou-se evitar a repetição da medida, nos casos em que os RN já haviam sido submetidos à gasometria no dia do exame. Estes aspectos, além da variabilidade natural da PaCO₂ nos recém nascidos pode ter sido a causa dos dois casos observados em que os RNs apresentaram queda da PaCO₂ após a inserção do espaço morto. De fato, as mudanças da PaCO₂, observadas após inserção do EM, neste estudo, não foram estatisticamente significativas. Fenton *et al.* (1992), em um estudo similar, respeitaram um intervalo de 15 min até a nova medição dos sinais após o teste de reatividade ao CO₂, obtendo aumentos consistentes da PaCO₂. É importante ressaltar, no entanto, que o referido estudo teve um grupo amostral maior (N = 94). Tal dissenso é sugestivo de que a coleta de sangue para a gasometria, efetuada nesse estudo logo após o término do registro do sinal, pode ter sido feita antes de ter ocorrido um efetivo aumento da PaCO₂, em alguns casos. As limitações da capnografia de corrente lateral, já apontadas, deve ter influenciado também na ausência de correlação entre as diferenças observadas em PefCO₂ e PaCO₂.

O programa de aquisição utilizado no presente estudo tinha limitação na duração máxima permitida para os arquivos de sinais. Além disso, a limitação de cada aquisição a 12 min foi feita de modo a causar menos desconforto ao RN, que passava entre 2-3 horas para ser estudado, em média.

Não obstante, foi observado um aumento consistente dos parâmetros mínimo, médio e máximos de pCO₂, indicando que a inserção de espaço morto na via respiratória provocou um aumento nos níveis de pCO₂, detectável pelo equipamento utilizado. A diferença observada na PefCO₂ após a inserção do EM no circuito respiratório dos pacientes, levando-se em consideração a média em um trecho de 1 min

de duração, foi estatisticamente significativa para o grupo II de pacientes (N = 11), mas não para o grupo I (N = 4). A análise da PefCO₂ através dos *boxplots* permitiu identificar individualmente diferenças significativas nos pacientes e mostrou que o deslocamento da janela de análise não aumentou o número de pacientes com diferenças significativas. A observação preliminar dos parâmetros disponíveis foi sugestiva de que no grupo I (PN < 1000 g) o volume do EM inserido tenha sido muito pequeno em comparação com o volume de espaço morto referente à linha de amostragem e adaptador neonatal que fazem parte do circuito respiratório do RN, levando à sua análise em separado. De fato, as variações de PefCO₂ são sugestivas de que isso possa ter ocorrido, pois se mostraram menores no grupo I do que no grupo II (vide Figura 4.7). Entretanto, a análise dos sinais em uma janela de observação dos parâmetros deslocada de mais de 5 min (em média) do instante de inserção do espaço morto, mostrou uma correlação negativa entre a IG e a variação da PA, indicando que os RNs mais prematuros são susceptíveis a uma maior variação da PA, alguns minutos depois da inserção do EM. Admitindo-se que tais aumentos de PA tenham sido causados pela variação do CO₂ arterial, então a dimensão do EM utilizado deve ter sido suficiente para o objetivo proposto. Considerando-se que dispõe-se de apenas quatro RNs no grupo I, esses resultados não são conclusivos.

5.3 Reatividade ao pCO₂

O grupo II apresentou mudança significativa da PefCO₂ após inserção do EM tanto na análise de janela de observação próxima ao instante de inserção como deslocada. Em comparação com a análise de janela próxima, na janela deslocada houve um aumento da correlação entre a variação da VFSC com a variação da PefCO₂. Tal resultado sugere que a inserção do EM provoca uma variação da VFSC, porém somente após alguns minutos, justificando as diferenças observadas com as duas janelas de análise. A primeira janela de análise, escolhida entre 2-5 minutos após inserção do espaço morto, pode ter sido muito próxima da manobra realizada para que houvesse alterações suficientes na fração parcial de CO₂ arterial. A análise dos *boxplots* da VFSC mostrou um aumento na quantidade de pacientes com diferenças significativas após deslocamento da janela de análise em ambos os grupos de pacientes, suportando a hipótese de que efeito da inserção do EM na VFSC seja retardada. Novamente, a diferença de tempo entre a inserção do EM e a análise dos seus efeitos nos sinais

analisados pode ser uma das explicações para os melhores resultados obtidos por (Fenton *et al.*, 1992). Entretanto, tal hipótese é indicativa de que o sinal de VFSC deveria apresentar uma tendência crescente a partir de um determinado tempo após a inserção do EM, o que não foi perceptível de forma consistente. Em alguns dos sinais analisados, inclusive, houve queda na VFSC após a inserção do EM. Parte desse comportamento pode ser atribuída à maior correlação da variação da VFSC com a PA do que com a PaCO₂. No estudo de (Fenton *et al.*, 1992) também foi reportado uma forte dependência da VFSC em relação à PA, no entanto com ênfase nas primeiras 24 horas de vida. Também não se pode descartar completamente a possibilidade de que o espaço morto inserido não tenha sido suficiente para causar na PaCO₂ o aumento mínimo necessário para induzir a reatividade no intervalo de tempo considerado (máximo de 10 min).

A análise da reatividade ao CO₂ foi também influenciada pela perda parcial do sinal da VFSC durante a manobra realizada, relativamente freqüente na coleta dos sinais, pela eventual ocorrência de variabilidade da VFSC devido às mudanças na PA não associadas ao CO₂ mas sim ao quadro clínico do paciente, assim como possíveis influências de medicação previamente administrada. A VFSC possui variabilidade espontânea considerável independente da inserção do EM, o que tem sido inclusive explorado em estudos de avaliação da ARFSC (Panerai, 1998). Além da variabilidade característica da VFSC, RNs ventilados artificialmente possuem variabilidade maior quando estão respirando fora de sincronia com o ventilador, que é o caso dos pacientes estudados, do que na presença de apnéia ou em respiração síncrona (Greisen, 2005).

Estudos anteriores também mostraram resultados variados, e não foram unânimes em suas conclusões (Levene *et al.*, 1988; Pryds *et al.*, 1989; Jayasinghe *et al.*, 2003). A ausência de um padrão-ouro nos estudos de avaliação da reatividade do FSC leva a uma diversidade metodológica que inviabiliza a comparação justa destes trabalhos entre si e com o presente estudo. Com exceção de (Koons *et al.*, 2003), que utilizaram um analisador de PefCO₂ para adultos, os demais estudos usaram como técnica de medição da PaCO₂ o uso da gasometria arterial ou medição transcutânea, diferentemente do capnógrafo de corrente lateral utilizado neste estudo.

Entre os estudos que usaram como técnica de medição do FSC a ultra-sonografia Doppler com inserção de EM no circuito respiratório (Levene *et al.*, 1988; Fenton *et al.*, 1992), foi reportado um aumento da reatividade ao CO₂ do primeiro para o segundo dia de vida dos pacientes estudados., Neste estudo, entretanto não foi possível acompanhar,

consistentemente, a evolução da reatividade dos pacientes de um dia para o outro, devido à reduzida casuística.

Contrapondo o exposto acima, sobre os resultados obtidos com testes estatísticos aplicados a uma amostra bastante reduzida, os resultados resumidos na Figura 4.4 (janela de observação deslocada do ponto de inserção do EM) mostram que, dentre os 11 RNs do grupo II, sete apresentaram variações de $P_{ef}CO_2$ superiores a 2 mmHg, dos quais seis apresentaram uma variação positiva de VFSC, mesmo que reduzida. Além disso, o aumento de VFSC observado no RN 1 (grupo I) também pode ter sido causado pelo aumento da $PaCO_2$, conforme indicado pela gasometria, apesar dos resultados da capnografia terem sugerido o contrário. A ausência de alterações consistentes em alguns dos recém nascidos é esperada, considerando-se a casuística utilizada, conforme foi extensamente discutido por (Marinatto, 2005), em sua Dissertação de Mestrado. Uma vez que o emprego de monitorização da PA com cateterismo é restrito a casos graves, e a disponibilidade deste sinal ter sido uma imposição do protocolo experimental adotado, a seleção dos sujeitos dessa pesquisa favoreceu a inclusão de casos graves, em muitos dos quais a reatividade ao CO_2 poderia estar ausente, o que pode representar um viés do presente estudo.

A observação destes resultados é sugestiva de que o método proposto pode ser efetivo para o teste de reatividade ao CO_2 , desde que incluídas algumas mudanças no protocolo experimental. A continuidade dos procedimentos de coleta de novos sinais sem a mudança de protocolo não é aconselhável.

Capítulo 6

Conclusão

Os resultados obtidos indicam que a capnografia de corrente lateral não produz boas estimativas da PaCO₂ nos recém-nascidos estudados, embora indique um aumento consistente da PefCO₂ após a inserção de espaço morto no circuito ventilatório do paciente.

A inserção do espaço morto não provocou uma reatividade consistente nos pacientes estudados, levando a aumentos discretos da VFSC, variação mínima ou inclusive à queda da mesma, parcialmente influenciada pelos movimentos do recém-nascido no instante da manobra. No entanto, os resultados obtidos sugerem que a avaliação da reatividade ao CO₂ em recém nascidos requer um intervalo de tempo de hipercapnia superior a 10 min para obtenção de mudanças significativas.

Devido às limitações do protocolo de aquisição e dos equipamentos utilizados, ao tamanho reduzido e a heterogeneidade do grupo amostral, bem como ausência de um grupo-controle, o método não se mostrou adequado para avaliação da reatividade do fluxo sanguíneo cerebral ao CO₂.

6.1 Sugestões para continuidade do estudo

Para melhor adequação do protocolo, uma possível continuidade desse estudo seria a análise da reatividade ao CO₂ em uma amostra constituída de RNs em melhores condições clínicas, uma vez que o emprego de capnografia de corrente lateral é viável mesmo sem a ventilação mecânica, e as mudanças de pCO₂ e VFSC podem ser comparadas sem o registro da PA de forma invasiva, o qual foi um dos principais fatores limitantes deste estudo. Infelizmente, a disponibilidade de medição da pressão arterial contínua de forma não-invasiva, ainda permanece um desafio para a Engenharia Biomédica. Melhor ainda seria a substituição da capnografia de corrente lateral pela capnografia *microstream*, que é especialmente adequada para o uso em neonatos e possui acurácia suficiente para acompanhar as elevadas frequências respiratórias dos mesmos.

O emprego de um espaço morto ajustável linearmente à massa corporal do recém-nascido, contribuiria também para a obtenção de resultados mais consistentes

Considerando ainda as limitações dadas pelo tempo de coleta, o programa de aquisição deve ser modificado para permitir a aquisição contínua dos sinais por um intervalo maior de tempo, em torno de 20 min após a inserção do espaço morto. Para tal, o método de captação do sinal de ultra-som Doppler precisa ser aperfeiçoado, uma vez que a dificuldade de captação desse sinal com boa qualidade mostrou-se ser a principal causa da necessidade de manipulação dos RNs por um período excessivamente longo, algumas vezes chegando a três horas. Uma possibilidade útil seria o emprego de um probe plano com vários transdutores em série (Von Kruger e Evans, 2002). Com o emprego desta tecnologia é de se esperar que, quando houver perda do sinal de um determinado transdutor, por exemplo devido a movimentos do recém-nascido, este sinal seja melhor evidenciado por um dos demais.

Com esse estudo exploratório em recém-nascidos com melhor quadro clínico, o protocolo poderia então ser melhor refinado para a posterior retomada do estudo com os casos de maior gravidade. Outra medida que pode ser tomada no sentido de evitar a manipulação do RN por tempo excessivo, seria a modificação do protocolo de aquisição de forma a considerar apenas a etapa de inserção do EM, e que o teste fosse repetido algum tempo depois da retirada, limitando-se o registro a dois arquivos por dia de aquisição.

Referências Bibliográficas

- ABU-SHAWEESH, J. M., 2004, "Maturation of Respiratory Reflex Responses in the Fetus and Neonate", *Semin. Neonatol.*, v.9, n. 3, Jun, pp.169-80.
- AMBALAVANAN, N. e CARLO, W. A., 2001, "Hypocapnia and Hypercapnia in Respiratory Management of Newborn Infants", *Clin. Perinatol.* v.28, n. 3, Sep, pp.517-31.
- ANDERSON, C. T. e BREEN, P. H., 2000, "Carbon Dioxide Kinetics and Capnography During Critical Care", *Crit. Care.* v.4, n. 4, pp.207-15.
- ANDRIESSEN, P., SCHOFFELEN, R. L., BERENDSEN, R. C., DE BEER, N. A., OEI, S. G., WIJN, P. F. e BLANCO, C. E., 2004, "Noninvasive Assessment of Blood Pressure Variability in Preterm Infants", *Pediatr. Res.* v.55, n. 2, Feb, pp.220-3.
- BERNE, R. M. e LEVY, M. N., 2000, *Fisiologia*. 4 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.
- BHENDE, M. S. e LACOVEY, D. C., 2001, "End-Tidal Carbon Dioxide Monitoring in the Prehospital Setting", *Prehosp. Emerg. Care.* v.5, n. 2, Apr-Jun, pp.208-13.
- BRIAN, J. E., JR., 1998, "Carbon Dioxide and the Cerebral Circulation", *Anesthesiology.* v.88, n. 5, May, pp.1365-86.
- BRIAN, J. E., JR., FARACI, F. M. e HEISTAD, D. D., 1996, "Recent Insights into the Regulation of Cerebral Circulation", *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* v.23, n. 6-7, Jun-Jul, pp.449-57.
- BROUILLETTE, R. T. e WAXMAN, D. H., 1997, "Evaluation of the Newborn's Blood Gas Status. National Academy of Clinical Biochemistry", *Clin. Chem.* v.43, n. 1, Jan, pp.215-21.

FENTON, A. C., WOODS, K. L., EVANS, D. H. e LEVENE, M. I., 1992, "Cerebrovascular Carbon Dioxide Reactivity and Failure of Autoregulation in Preterm Infants", *Arch. Dis. Child.* v.67, n. 7 Spec No, Jul, pp.835-9.

GARCIA CANTO, E., GUTIERREZ LASO, A., IZQUIERDO MACIAN, I., ALBEROLA PEREZ, A. e MORCILLO SOPENA, F., 1997, "[the Value of Capnography and Exhaled Co2 in Neonatal Intensive Care Units]", *An. Esp. Pediatr.* v.47, n. 2, Aug, pp.177-80.

GIANELLA-NETO, A. , GRANJA FILHO, P.C.N, 2006, Comunicação pessoal.

GREENOUGH, A., MORLEY, C. e DAVIS, J., 1983, "Interaction of Spontaneous Respiration with Artificial Ventilation in Preterm Babies", *J. Pediatr.* v.103, n. 5, Nov, pp.769-73.

GREISEN, G., 2005, "Autoregulation of Cerebral Blood Flow in Newborn Babies", *Early Hum. Dev.* v.81, n. 5, May, pp.423-8.

HSIEH, K. S., LEE, C. L., LIN, C. C., WU, S. N., KO, F. Y., HUANG, Y. F. e HUANG, T. C., 2001, "Quantitative Analysis of End-Tidal Carbon Dioxide During Mechanical and Spontaneous Ventilation in Infants and Young Children", *Pediatr. Pulmonol.* v.32, n. 6, Dec, pp.453-8.

JAYASINGHE, D., GILL, A. B. e LEVENE, M. I., 2003, "Cbf Reactivity in Hypotensive and Normotensive Preterm Infants", *Pediatr. Res.* v.54, n. 6, Dec, pp.848-53.

KLABUNDE, R. E. *Cardiovascular Physiological Concepts*. Disponível em <http://www.cvphysiology.com/Blood%20Flow/BF004.htm>. Acesso em 03/12/2003.

- KOONS, A., HEGYI, T., MEHTA, R., HIATT, M. e WEINBERGER, B., 2003, "Cerebral Vascular Responses to Changes in Carbon Dioxide Tension in Term and Preterm Infants with Apnea", *Biol. Neonate*. v.84, n. 2, pp.115-8.
- KOPELMAN, B. I. M., M. H., GUINSBURG, R., 1998, *Distúrbios Respiratórios No Período Neonatal*. 1a ed. São Paulo, Atheneu.
- LEAL, M. e SZWARCOWALD, C. L., 1996, "[Evolution of Neonatal Mortality in the State of Rio De Janeiro, Brazil]", *Cad. Saúde. Pública*. v.12, n. 2, Apr, pp.243-252.
- LEVENE, M. I., SHORTLAND, D., GIBSON, N. e EVANS, D. H., 1988, "Carbon Dioxide Reactivity of the Cerebral Circulation in Extremely Premature Infants: Effects of Postnatal Age and Indomethacin", *Pediatr.Res.*, v.24, n. 2, 8/1988, pp.175-179.
- MARINATTO, M. N. V., 2005, *Efeitos Do Co₂ No Fluxo Sangüíneo Cerebral Em Recém-Nascidos Criticamente Enfermos*. Tese de M.Sc. Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
- MENKE, J., MICHEL, E., RABE, H., BRESSER, B. W., GROHS, B., SCHMITT, R. M. e JORCH, G., 1993, "Simultaneous Influence of Blood Pressure, Pco₂, and Po₂ on Cerebral Blood Flow Velocity in Preterm Infants of Less Than 33 Weeks' Gestation", *Pediatr. Res.* v.34, n. 2, Aug, pp.173-7.
- MILLIGAN, D. W., 1980, "Failure of Autoregulation and Intraventricular Haemorrhage in Preterm Infants", *Lancet*. v.1, n. 8174, Apr 26, pp.896-8.
- MOSCA, F., BRAY, M., COLNAGHI, M. R., FUMAGALLI, M. e COMPAGNONI, G., 1999, "Cerebral Vasoreactivity to Arterial Carbon Dioxide Tension in Preterm Infants: The Effect of Ibuprofen", *J. Pediatr.* v.135, n. 5, Nov, pp.644-6.

- NANGIA, S., SAILI, A. e DUTTA, A. K., 1997, "End Tidal Carbon Dioxide Monitoring--Its Reliability in Neonates", *Indian J. Pediatr.* v.64, n. 3, May-Jun, pp.389-94.
- PANERAI, R. B., 1998, "Assessment of Cerebral Pressure Autoregulation in Humans-- a Review of Measurement Methods", *Physiol. Meas.* v.19, n. 3, Aug, pp.305-38.
- PANERAI, R. B., DEVERSON, S. T., MAHONY, P., HAYES, P. e EVANS, D. H., 1999, "Effects of Co2 on Dynamic Cerebral Autoregulation Measurement", *Physiol. Meas.* v.20, n. 3, Aug, pp.265-75.
- PANERAI, R. B., KELSALL, A. W., RENNIE, J. M. e EVANS, D. H., 1995, "Estimation of Critical Closing Pressure in the Cerebral Circulation of Newborns", *Neuropediatrics.* v.26, n. 3, Jun, pp.168-73.
- PANERAI, R. B., MARINATTO, M. N. V., RAMOS, E. G., ANDRADE, L. J. M. D., NADAL, J. e SIMPSON, D. M., 2001, "Auto-Regulação Do Fluxo Sangüíneo Cerebral", *Clin. Perinatol.* v.1, n. 3, pp.469-497.
- PANERAI, R. B., SIMPSON, D. M., DEVERSON, S. T., MAHONY, P., HAYES, P. e EVANS, D. H., 2000, "Multivariate Dynamic Analysis of Cerebral Blood Flow Regulation in Humans", *IEEE Tran.s Biomed. Eng.* v.47, n. 3, Mar, pp.419-23.
- PAULSON, O. B., STRANDGAARD, S. e EDVINSSON, L., 1990, "Cerebral Autoregulation", *Cerebrovasc. Brain. Metab. Rev.* v.2, n. 2, Summer, pp.161-92.
- POLIN, R. A. S., M.D., 2001, *Fetal and Neonatal Secrets*, ed. Hanley and Belfus Inc.
- PRAUSE, G., HETZ, H., LAUDA, P., POJER, H., SMOLLE-JUETTNER, F. e SMOLLE, J., 1997, "A Comparison of the End-Tidal-Co2 Documented by Capnometry and the Arterial Pco2 in Emergency Patients", *Resuscitation.* v.35, n. 2, Oct, pp.145-8.

- PRYDS, O., ANDERSEN, G. E. e FRIIS-HANSEN, B., 1990, "Cerebral Blood Flow Reactivity in Spontaneously Breathing, Preterm Infants Shortly after Birth", *Acta Paediatr. Scand.* v.79, n. 4, Apr, pp.391-6.
- PRYDS, O., GREISEN, G., LOU, H. e FRIIS-HANSEN, B., 1989, "Heterogeneity of Cerebral Vasoreactivity in Preterm Infants Supported by Mechanical Ventilation", *J.Pediatr.*, v.115, n. 4, 10/1989, pp.638-645.
- RAMOS, E. G., 2004, *Modelagem E Classificação Da Auto-Regulação Do Fluxo Sangüíneo Cerebral De Recém-Nascidos*. Tese de D.Sc., COPPE/ UFRJ, Rio de Janeiro, RJ , Brasil
- RENNIE, J. M., 1997, *Neonatal Cerebral Ultrasound*,ed. Cambridge University Press.
- SCHIBLER, A. e FREY, U., 2002, "Role of Lung Function Testing in the Management of Mechanically Ventilated Infants", *Arch. Di.s Child Fetal Neonatal Ed.* v.87, n. 1, Jul, pp.F7-F10.
- SIMON, P. M., ZUROB, A. S., WIES, W. M., LEITER, J. C. e HUBMAYR, R. D., 1999, "Entrainment of Respiration in Humans by Periodic Lung Inflations. Effect of State and Co(2)", *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* v.160, n. 3, Sep, pp.950-60.
- SIMPSON, D. M., PANERAI, R. B., EVANS, D. H., GARNHAM, J., NAYLOR, A. R. e BELL, P. R., 2000, "Estimating Normal and Pathological Dynamic Responses in Cerebral Blood Flow Velocity to Step Changes in End-Tidal Pco2", *Med. Biol. Eng. Comput.* v.38, n. 5, Sep, pp.535-9.
- SOUBANI, A. O., 2001, "Noninvasive Monitoring of Oxygen and Carbon Dioxide", *Am. J. Emerg. Med.* v.19, n. 2, Mar, pp.141-6.
- TAKANO, Y., SAKAMOTO, O., KIYOFUJI, C. e ITO, K., 2003, "A Comparison of the End-Tidal Co2 Measured by Portable Capnometer and the Arterial Pco2 in Spontaneously Breathing Patients", *Respi.r Med.* v.97, n. 5, May, pp.476-81.

TIECKES, F. P., DOUVILLE, C., BYRD, S., LAM, A. M. e NEWELL, D. W., 1996, "Evaluation of Impaired Cerebral Autoregulation by the Valsalva Maneuver", *Stroke*. v.27, n. 7, Jul, pp.1177-82.

VOLPE, J. J., 1981, *Neurology of the Newborn*. 3 ed. W B Saunders.

VON KRUGER, M. A. e EVANS, D. H., 2002, "Doppler Ultrasound Tracking Instrument for Monitoring Blood Flow Velocity", *Ultrasound Med Biol*. v.28, n. 11-12, Nov-Dec, pp.1499-508.

WU, C. H., CHOU, H. C., HSIEH, W. S., CHEN, W. K., HUANG, P. Y. e TSAO, P. N., 2003, "Good Estimation of Arterial Carbon Dioxide by End-Tidal Carbon Dioxide Monitoring in the Neonatal Intensive Care Unit", *Pediatr. Pulmonol*. v.35, n. 4, Apr, pp.292-5.

ZHANG, R., ZUCKERMAN, J. H., IWASAKI, K., WILSON, T. E., CRANDALL, C. G. e LEVINE, B. D., 2002, "Autonomic Neural Control of Dynamic Cerebral Autoregulation in Humans", *Circulation*. v.106, n. 14, Oct 1, pp.1814-20.

Apêndice 1- Especificações Técnicas

Inter 3 (Intermed)

O Inter 3 ® é um respirador de fluxo contínuo, ciclado a tempo e limitado à pressão. Incorpora manômetro eletrônico, sistema de dupla válvula de exalação e bateria interna recarregável. Além disso, oferece a modalidade de ventilação com liberação de pressão na via aérea (APRV- *Airway Pressure Release Ventilation*). Pode ser acoplado à um módulo de sincronismo opcional através de fluxo que permite a ventilação assistida e sincronizada SIMV.

Controles

1. Fluxo: o ajuste do fluxo contínuo na ventilação desde 0-50 l/min (BTPS).
2. Porcentagem de Oxigênio: Permite o ajuste da concentração de O₂ na mistura desde 21 % até 100%. O *blender* dispõe de um alarme sonoro e sistema de *bypass* acionado se a pressão de um gás cair além de 1,5 kg/cm² em relação ao outro.
3. Modo: Apresenta três posições:
 - *Off*: Nesta posição o respirador permanece desligado, entretanto o circuito de carga automática da bateria permanece ligado, enquanto o respirador estiver conectado à rede. Nesse caso o indicador visual *power* permanece aceso.
 - *CPAP*: O respirador opera no modo CPAP, mantendo a pressão de PEEP ajustada e permitindo ao paciente respirar espontaneamente através do fluxo contínuo. Permanecem funcionais os alarmes e o manômetro eletrônico.
 - *CMV/IMV/APRV*: Seleciona o modo controlado CMV e/ou intermitente controlado (IMV) ou APRV (*Airway Pressure Release Ventilation*). Durante o CMV/IMV o respirador envia os ciclos controlados de acordo com os parâmetros ajustados, permitindo ao paciente respirar espontaneamente através do fluxo contínuo nos intervalos entre os ciclos controlados. O modo APRV é uma variação do CPAP, em que de forma intermitente a pressão expiratória PEEP (*Exp. Press*) é diminuída e posteriormente restituída, permitindo dessa forma uma renovação da capacidade residual do paciente.

4. *Tempo Inspiratório (Insp. Time)*: Permite o ajuste do tempo inspiratório dos ciclos controlados desde 0,10 segundos até 2,9 segundos.
5. *Freqüência (Rate)*: Permite que o ajuste da freqüência dos ciclos controlados desde 1 até 150 respirações por minuto. Durante a ARPV, determina a freqüência dos ciclos de alívio de pressão
6. *Pressão Expiratória (Exp. Press)*: Permite o ajuste do nível de pressão expiratória desde zero até 40 cmH₂O O ajuste deve ser feito visualizando-se a indicação de pressão no manômetro eletrônico.
7. *Pressão Inspiratória (Insp. Press)*: Permite o ajuste do nível de máxima pressão durante a fase inspiratória desde zero até 70 cmH₂O.
8. *Retardo do Alarme de Mínima Pressão (Delay)*: Permite o ajuste do intervalo de tempo desde 5 segundos até 20 segundos dentro do qual o alarme de apnéia/mínima pressão inspiratória (*Apnea/Low*), indicado pelo LED amarelo na escala do manômetro, não é acionado.
9. *Alarme de Mínima Pressão/Apnéia (Apnea Low Alarm)*: Pode ser ajustado visualizando-se o LED amarelo na escala do manômetro desde -5 cmH₂O até 55 cmH₂O
10. *Alarme de Máxima Pressão (High Pressure Alarm)*: Permite o ajuste do alarme-limite de máxima pressão inspiratória desde 5 cmH₂O até 70 cmH₂O.
11. *Reset Visual (Reset)*: Associado a cada alarme existe um indicador visual, cuja indicação permanece mesmo após cessada a condição de alarme.
12. *Alarme Silenciado (Silence Alarm)*: Permite que o alarme sonoro seja silenciado por 60 segundos, podendo ser reativado dentro desse período se for acionado novamente.
13. *Ciclo Manual (Manual)*: Permite que seja iniciado um ciclo inspiratório, cuja duração será determinada pelo tempo de acionamento da tecla até o máximo de 5 segundos.
14. *Volume do Alarme*: Permite o ajuste da intensidade do alarme sonoro.
15. *Válvula de Alívio Auto-Ajustável (Double Exhalation Valve System)*: O respirador apresenta uma válvula de exalação dupla, com uma via ligada no ramo inspiratório do circuito do paciente e outra no ramo expiratório.

Indicadores

16. *Pico de Pressão (Peak)*: O pico de pressão inspiratório é indicado em um LED verde a cada ciclo na escala do manômetro eletrônico.
17. *Ajuste do Alarme de Apnéia/Min.Pressão*: O valor ajustado para o alarme de máxima pressão é indicado em um LED amarelo na escala do manômetro.
18. *Ajuste do Alarme de Máxima Pressão*: O valor ajustado para o alarme de máxima pressão é indicado em um LED vermelho na própria escala do manômetro.
19. *Power*: Indica que o respirador está sendo alimentado pela energia elétrica da rede e a bateria interna está sendo carregada. Permanece aceso mesmo estando a chave de modo na posição *off*.
20. *Bateria (Battery)*: Indica que o aparelho está ligado, sendo alimentado pela bateria interna ou externa se estiver conectado por meio de cabo apropriado.
21. *Tempo Inspiratório (Insp. Time)*: Indica que o respirador está na fase inspiratória.
22. *Tempo Expiratório (Exp. Time)*: Indica que o respirador está na fase expiratória.
23. *Relação I:E (I:E Ratio)*: Indica que a relação I:E está invertida.
24. *Apnéia/Mínima Pressão (Apnea/Low)*: Indica que o alarme de máxima pressão, representado pelo LED vermelho na escala do manômetro, foi acionado.
25. *Máxima Pressão (High)*: Indica que o alarme de máxima pressão, representado pelo LED vermelho na escala do manômetro, foi acionado.
26. *Respirador Inoperante (Inop)*: Indica que uma das três condições de *Inop* foi detectada.

Displays

27. *Tempo Inspiratório (Insp. Time)*: Apresenta a indicação digital do tempo inspiratório programado em segundos.
28. *Freqüência (Rate)*: Apresenta a indicação digital da freqüência respiratória programada em respirações por minuto.
29. *Tempo Expiratório (Exp. Time)*: Apresenta a indicação digital do tempo expiratório em segundos resultante da programação da freqüência e tempo inspiratório.
30. *Relação I:E (I:E Ratio)*: Apresenta a indicação digital da relação I:E.
31. *Pressão Média das Vias Aéreas (Mean)*: Apresenta a indicação digital da pressão média das vias aéreas medidas pelo respirador.
32. *Manômetro Eletrônico*: A medida de pressão na via aérea, realizada por meio de um sensor de pressão eletrônico, é representado por um *display* linear composto de LEDs, desde $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ até $70 \text{ cmH}_2\text{O}$.

Capnógrafo Capnocheck Plus 9004 (Smiths BCI)

Visor	Fluorescente a Vácuo 256 x 64 pixels; área de visualização: 140,6 x 35,0 mm
Medida	Absorção de IV Não Dispersiva
Calibração	Manual em 2 pontos
Limites da Medida	0-10% CO ₂ STPD (temperatura, pressão, umidade padrão)
Limites do Visor	0-100 mmHg; 0-13,3 kPa; 0-10% CO ₂
Taxa de Atualização do Visor	1Hz para os valores de CO ₂ , 60Hz para o traçado
Precisão	± 2mmHg ou 4% da leitura, o que for maior (0-10%CO ₂)
Estabilidade	0,3% (vol) CO ₂ /24h
Tempo de Elevação	577 ms (média)
Tempo de Atraso	742 ms (média)
Tempo de Resposta do Sistema	1,32s (média)
Tempo entre a ativação e a obtenção de medidas precisas	<35 s
Compensação de N ₂ O	Selecionável 40% (originalmente =OFF)
Cálculo da Média	Média de 4 inspirações
Taxa de fluxo	150 ml/min ± 20 ml

Frequência Respiratória

Limites	0-150 inspirações/min
Precisão	± 1 rpm
Cálculo da Média	Média de 4 inspirações
Taxa de atualização do Visor	1Hz

Apêndice 2- Consentimento Livre e Esclarecido

Avaliação da Auto-regulação do Fluxo Sangüíneo Cerebral em Recém-nascidos Prematuros Através da Pressão Arterial Sistêmica e da Pressão Parcial de CO₂

Pesquisador: Mônica Neves Villar Marinatto

Fundação Oswaldo Cruz

Instituto Fernandes Figueira- Departamento de Neonatologia

Endereço: Avenida Rui Barbosa, 71. Flamengo, Rio de Janeiro, RJ.

Telefone: 2553-0052 ramal 5323

Orientador: Dr. José Maria Andrade Lopes

Termo de Consentimento Informado

Nome da Mãe: _____

Nome do bebê: _____

Prontuário: _____

Eu, Dra. _____, após os devidos esclarecimentos, venho pedir que, voluntariamente seja autorizada a participação do bebê supracitado neste projeto de pesquisa.

O cérebro normalmente deve sempre receber a mesma quantidade de sangue, independente da pressão sangüínea. Para isso, deve haver sempre funcionando um mecanismo de proteção para regulação do fluxo sangüíneo como ocorre naturalmente em indivíduos adultos. Porém, alguns bebês doentes ou prematuros não possuem estes mecanismos de controle e, em algumas situações, o fluxo de sangue que chega ao cérebro é alterado.

Este estudo só é realizado em recém-nascidos que, por indicações médicas, já estão com monitorização contínua da pressão arterial por um cateter posicionado na artéria umbilical e necessitando de ajuda na respiração através do respirador. Então, é colocado um pequeno transdutor (semelhante a uma caneta) sobre a superfície do couro cabeludo do bebê, em um processo semelhante a uma ultra-sonografia, para registrar, de forma que não machuque o bebê, a velocidade do fluxo sangüíneo

cerebral. Associado a isto serão colhidos sinais referentes ao gás carbônico já presente na respiração do bebê através de um monitor colocado no trajeto do respirador. Os sinais assim colhidos são registrados em um computador e serão posteriormente analisados.

Se o bebê estiver estável, segundo a avaliação dos médicos assistentes do berçário, o médico do estudo poderá provocar pequenas modificações na ventilação do bebê. Isto será feito através da soma de um pequeno tubo plástico de tamanho proporcional ao peso do bebê, para aumentar o trajeto do ar que está sendo trocado. Com isso, a quantidade de gás carbônico (CO₂) do sangue do recém-nascido irá se alterar um pouco mas sempre dentro da faixa atualmente considerada segura para a sua idade e peso.

Estou ciente de que possíveis modificações promovidas pelo estudo ao cuidado com o bebê não provocarão qualquer prejuízo à saúde deste e, além disso, não será necessária sedação ou causará dor. Mas, se assim desejar, poderei interromper o estudo a qualquer momento, sem que isso traga qualquer prejuízo ao tratamento ou posterior acompanhamento do meu filho.

Estou ciente que os dados recolhidos pelo estudo poderão ser utilizados em trabalhos científicos como a presente dissertação de Mestrado bem como divulgação em Congressos Científicos e artigos em revistas especializadas. A identidade do bebê será sempre mantida em sigilo absoluto.

Eu, _____,
responsável pelo recém-nascido acima citado, autorizo voluntariamente a participação do meu filho(a) nesse estudo. Declaro que li e entendi todas as informações referentes a esse estudo e que todas as minhas perguntas e dúvidas foram claramente respondidas pela pesquisadora.

Nome do responsável/ Assinatura:

Identidade n°:

Rio de Janeiro, ___ de _____ de _____

Apêndice 3 – Ficha do Paciente

Análise da Relação PA e PCO₂ x VFSC Neonatal - IFF/COPPE-

UFRJ

Ficha do Paciente

Identificação

Código paciente _____ ID: _____

Nome da mãe _____

n.º: _____

Nome do RN _____

N.º prontuário _____ CRIB _____ Sexo: M. F.

Data - hora nasc.: ____/____/____ - ____:____h Peso ao nascer _____ g

Local de nascimento: IFF Perinatal _____ Parto: normal cesárea _____

Est _____ Apgar _____ Idade gestacional: _____ sem

Ballard _____ PC _____ Telefone(s) _____

Gestação e parto

Tipo anestesia geral raqui peridural locorregional

Emergência sim não

Reanimação não O₂ inalat. ambú+máscara intubação mass. card.
ext. drogas

CTG não reativo não reativo

Dopplerfluxometria não centralizada normal

Sangramento não sim

Líquido amniótico claro tinto mecônio mec espesso

Outras intercorrências

Evolução clínica

Convulsão não sim, _____ h de vida Sind aspiração meconial

não sim

Membrana hialina não sim, _____ doses surfactante

N S anticonvulsivantes _____

PL _____, ____/____/____ USTF _____, ____/____/____

Dados da alta

Óbito: não sim

Data ____/____/____ Peso _____ g PC _____ cm Horas de O₂ ____ Bt máx _____ mg/dl

US pior (____/____/____): normal leucomalácia hemorragia (grau _____)

ventriculomeg _____

US na alta: normal leucomalácia hemorragia (grau _____) ventriculomeg

ROP: não sim, grau máximo: _____

EEG pior _____

EEG na alta _____

Uso de anticonvulsivantes: não sim,

Follow-up: sim não

OBS:

Análise da Relação PA e PACO₂ x VFSC Neonatal - IFF/COPPE-UFRJ

Aquisição

Código de aquisição _____ Data/hora início aquisição ____/____/____ : ____ h

Local IFF Perinatal _____ Examinador(es) JM MVM
EGR FRB _____

ACM esquerda direita **Probe:** Can Bot Glo

Sinais PA VFSC CO₂

Arq. Calibração 00 ____ PA (mmHg) _____ CO₂ (v) _____

Gasometria arterial

Hora	PH	PCO ₂	PO ₂	HCO ₃	BE

Ventilação não Hood CPAP IMV SIMV HFV

Parâmetros PIP ____ PEEP ____ IMV ____ FIO₂ ____ MAP ____

Medicações

Nome							
dose							

Aminas dopamina, (____) dobutamina, (____) **Anticonv.** fenobarbital, (____)
 hidantal, (____)

THD _____ Íons _____ Hto _____ DXT _____ BT _____

Alt. Metabólicas não K: ____ Na: ____ Mg: ____ Ca: ____

<p>Arquivo 00____</p> <p>PA média do monitor</p> <p>_____</p> <p>EtCO₂ no capnógrafo</p> <p>_____</p> <p>Obs.</p> <p>_____</p>	<p>Arquivo 00____</p> <p>PA média do monitor</p> <p>_____</p> <p>EtCO₂ no capnógrafo</p> <p>_____</p> <p>Obs.</p> <p>_____</p>
<p>Arquivo 00____</p> <p>PA média do monitor</p> <p>_____</p> <p>EtCO₂ no capnógrafo</p> <p>_____</p> <p>Obs.</p> <p>_____</p>	<p>Arquivo 00____</p> <p>PA média do monitor</p> <p>_____</p> <p>EtCO₂ no capnógrafo</p> <p>_____</p> <p>Obs.</p> <p>_____</p>
<p>Arquivo 00____</p> <p>PA média do monitor</p> <p>_____</p> <p>EtCO₂ no capnógrafo</p> <p>_____</p> <p>Obs.</p> <p>_____</p>	<p>Arquivo 00____</p> <p>PA média do monitor</p> <p>_____</p> <p>EtCO₂ no capnógrafo</p> <p>_____</p> <p>Obs.</p> <p>_____</p>

Tabela A 3.1 – Parâmetros ventilatórios dos pacientes

RN	PIP (cmH₂O)	PEEP (cmH₂O)	IMV	FiO₂	MAP (cmH₂O)
1	12	3	20	0,25	4
2	15	4	25	0,40	5
3	13	4	15	0,21	5
4	15	5	35	0,40	6
5	13	?	70	0,80	5
6	18	4	35	0,40	7
7	15	4	50	0,50	6
8	18	3	20	0,60	7
9	16	4	20	0,21	5
10	?	?	?	?	?
11	15	4	50	0,50	6
12	14	3	20	0,40	5
13	20	5	40	0,80	10
14	15	4	20	0,21	5
15	19	4	60	0,35	8

PIP (Pico de Pressão Inspiratória): é um parâmetro determinado pela complacência da caixa torácica. Tem influência sobre o gradiente de pressão, determinando a ventilação alveolar.

PEEP (Pressão Positiva Expiratória Final): é aplicada para manter o volume residual, recrutar alvéolos atelectasiados e prevenir o colapso alveolar.

IMV (Ventilação Mandatória Intermitente): é uma modalidade ventilatória realizada com aparelhos de fluxo contínuo, permitindo ao paciente respirar espontaneamente e receber ciclos mandatórios.

FiO₂ (Fração Inspirada de Oxigênio): atua determinando a tensão de O₂ que está sendo ofertado ao paciente ; seu aumento melhora o gradiente de difusão de gás e assim, melhora a oxigenação.

MAP (Pressão Média de Vias Aéreas): constitui a média do conjunto de pressões as quais os pulmões estão submetidos durante o ciclo respiratório.

Apêndice 4- Sinais dos Pacientes

Os sinais de VFSC, PA e $p\text{CO}_2$ dos pacientes permitem a visualização da evolução temporal dos sinais após inserção do EM, indicada por uma linha pontilhada.

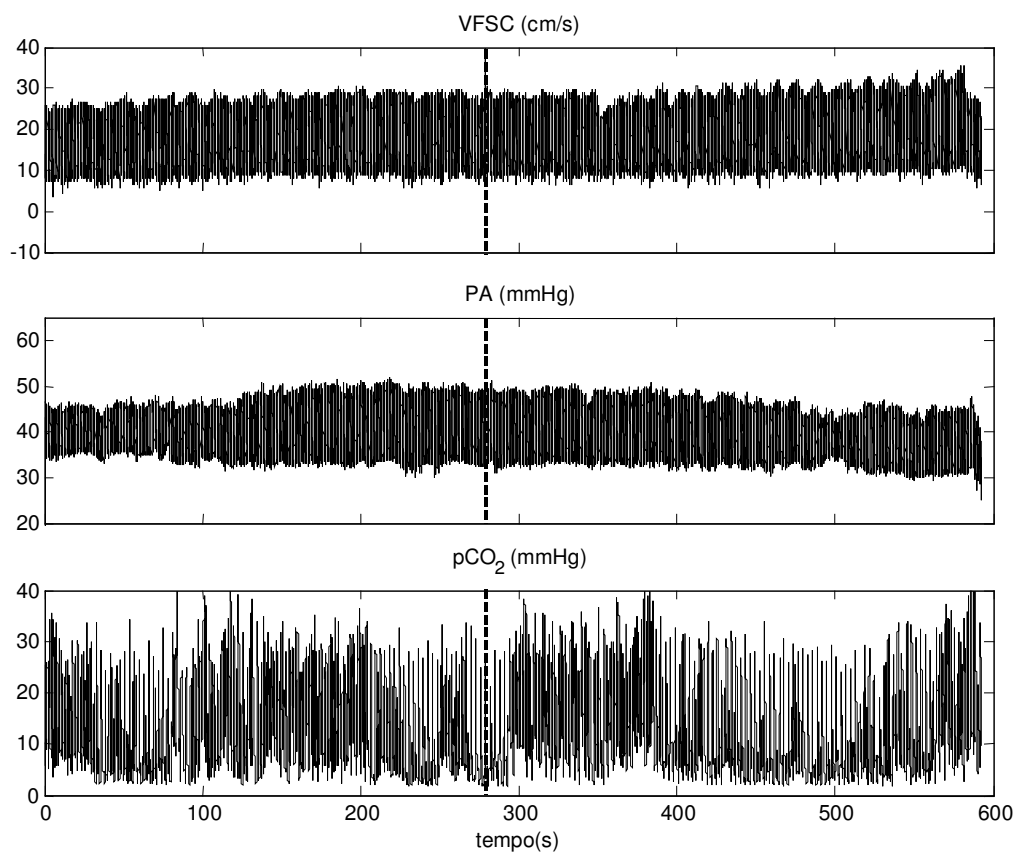


Figura A4.1(a) - RN 1, primeira inserção do EM, 2º dia de vida

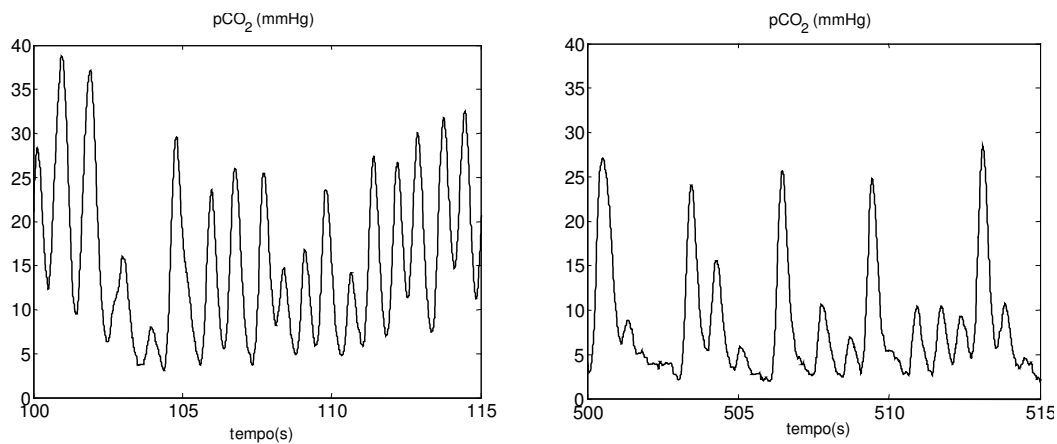


Figura A4.1(b) - Sinal de $p\text{CO}_2$ antes e após inserção do EM, RN1

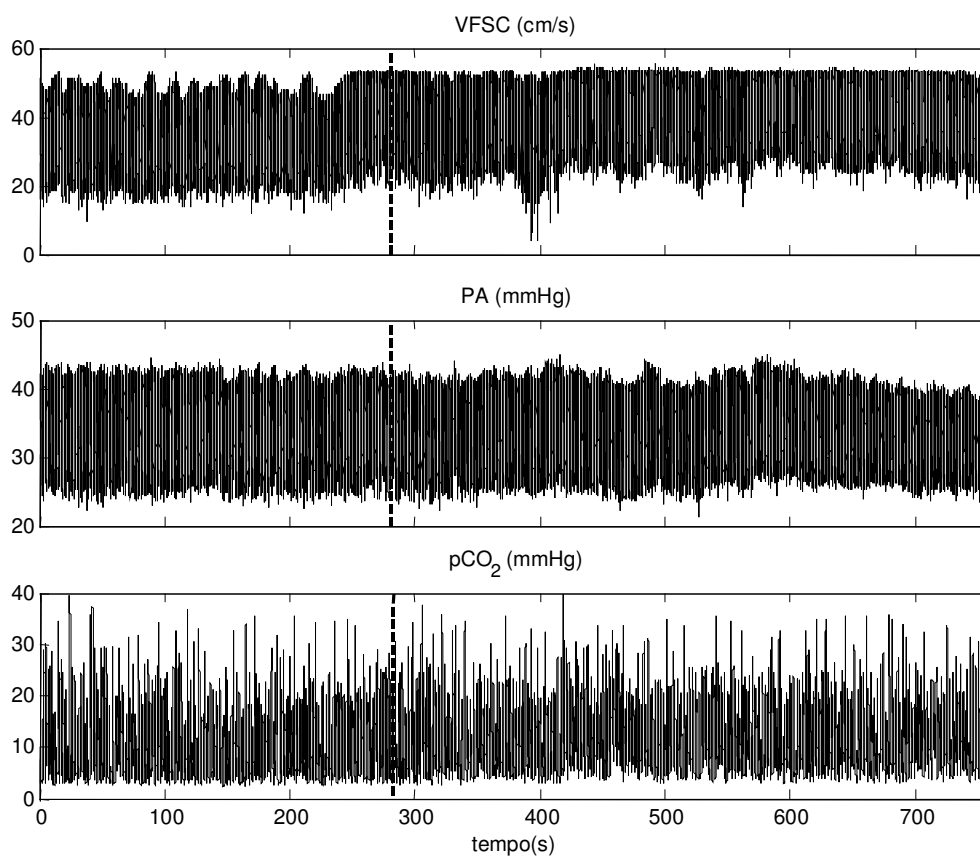


Figura A4.2 (a)- Paciente 2, primeira inserção do EM, 2º dia de vida

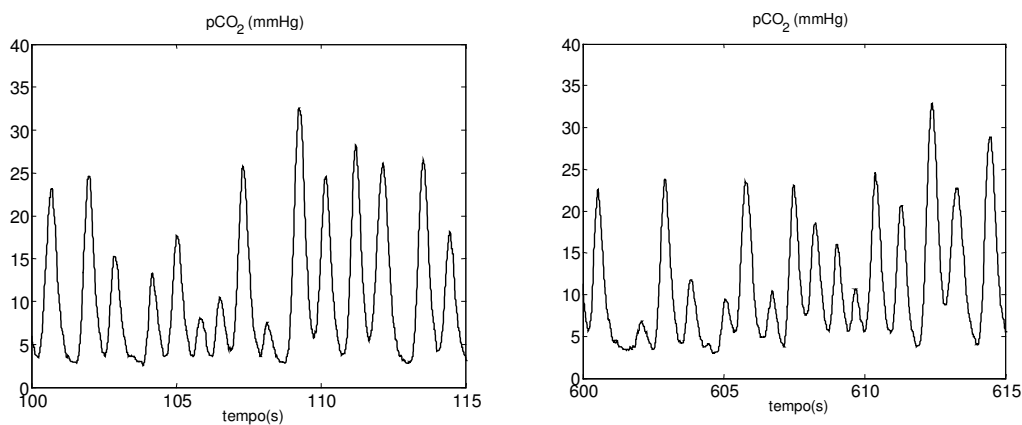


Figura A4.2 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 2

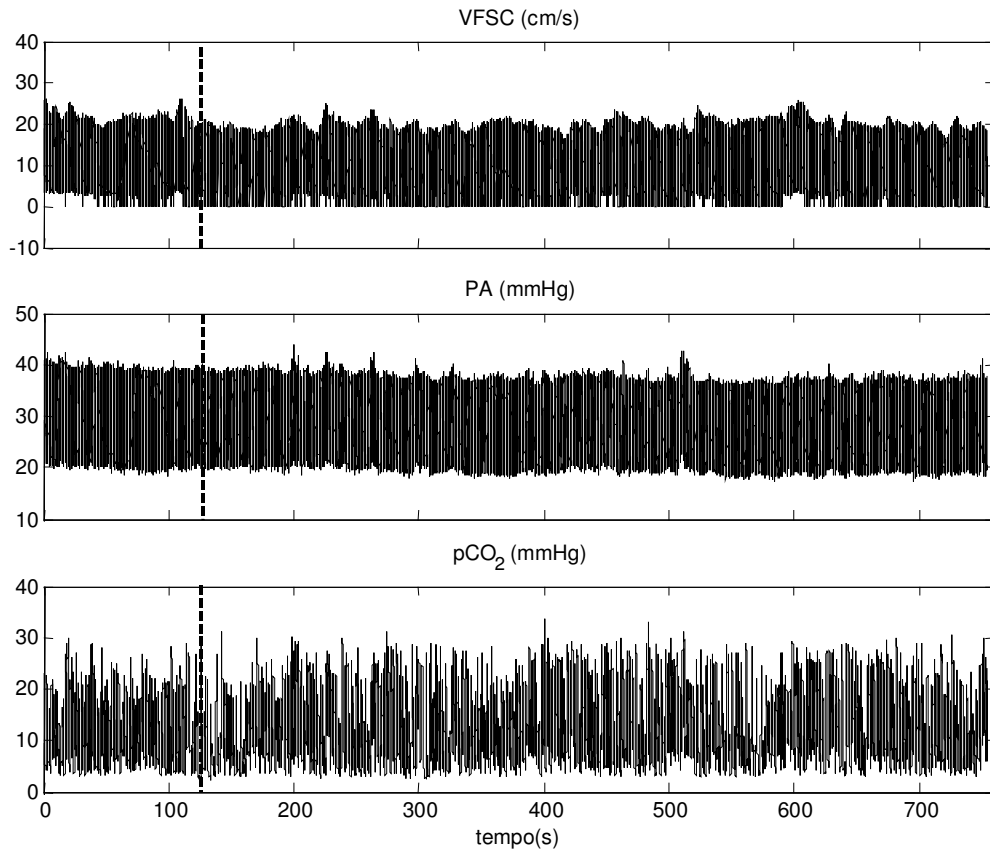


Figura A4.3 (a) - Paciente 3, primeira inserção do EM, 2º dia de vida

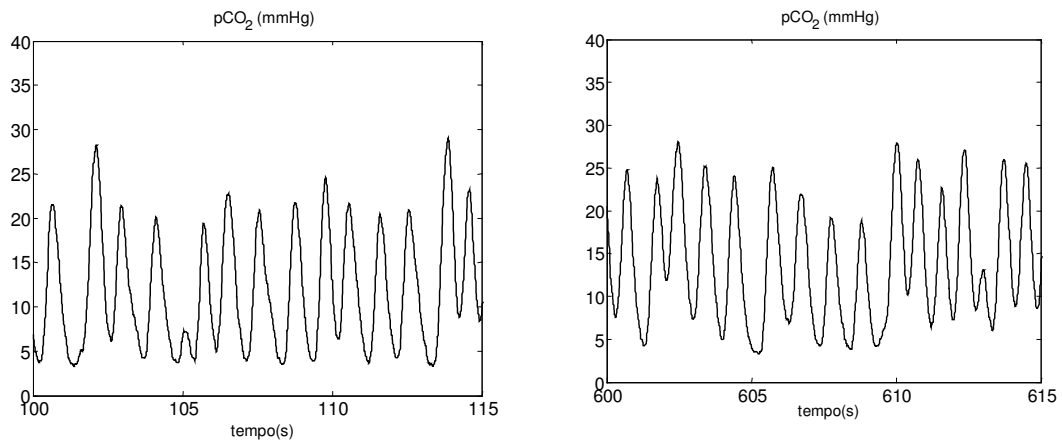


Figura A4.3 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 3

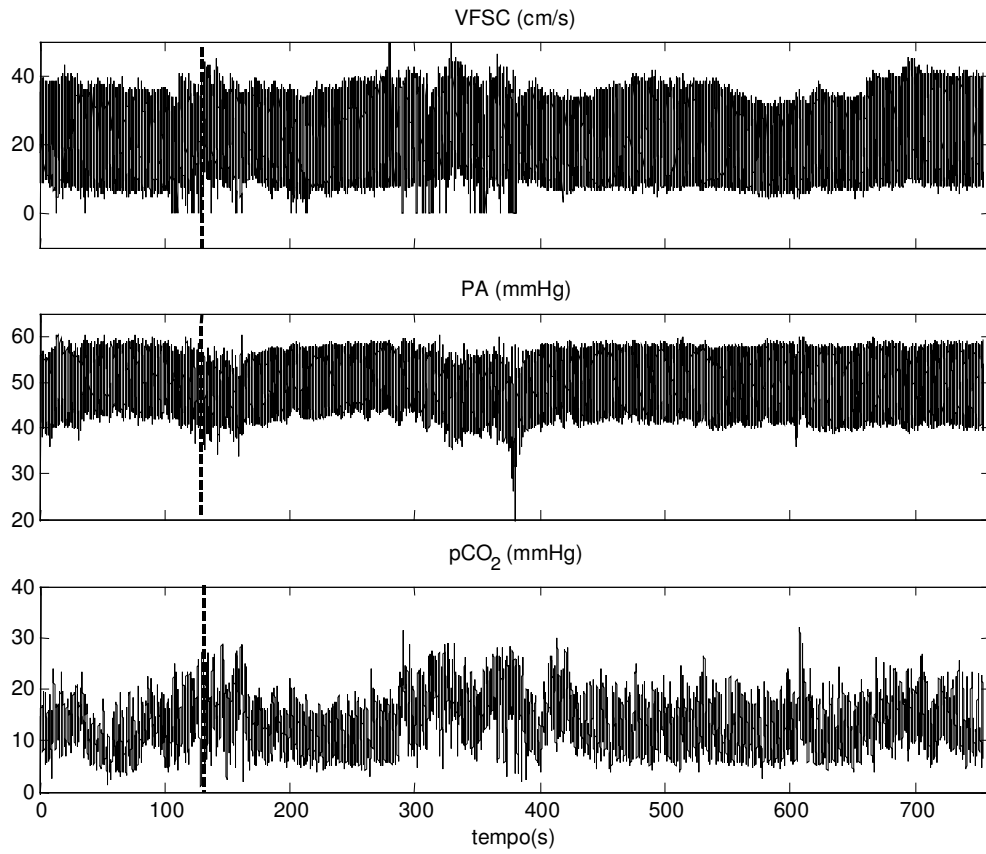


Figura A4.4 (a)- Paciente 4, primeira inserção do EM, 2º dia de vida

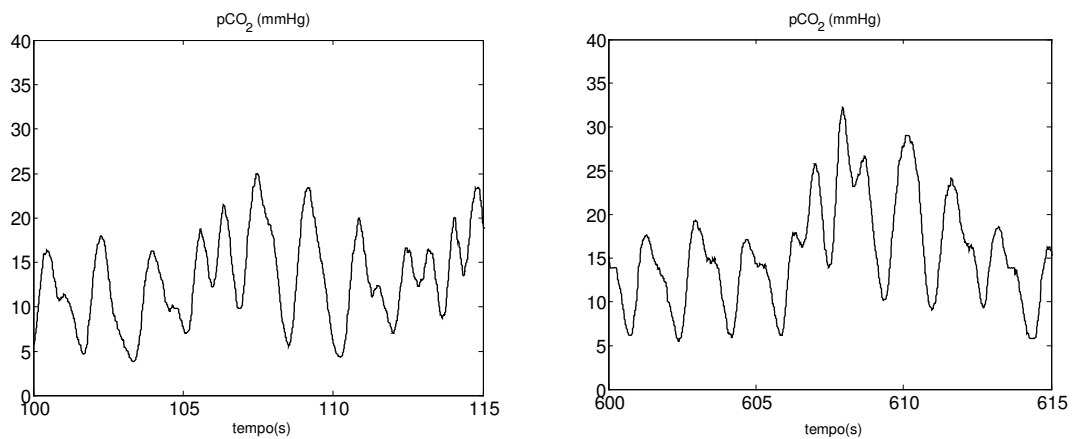


Figura A4.4 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 4

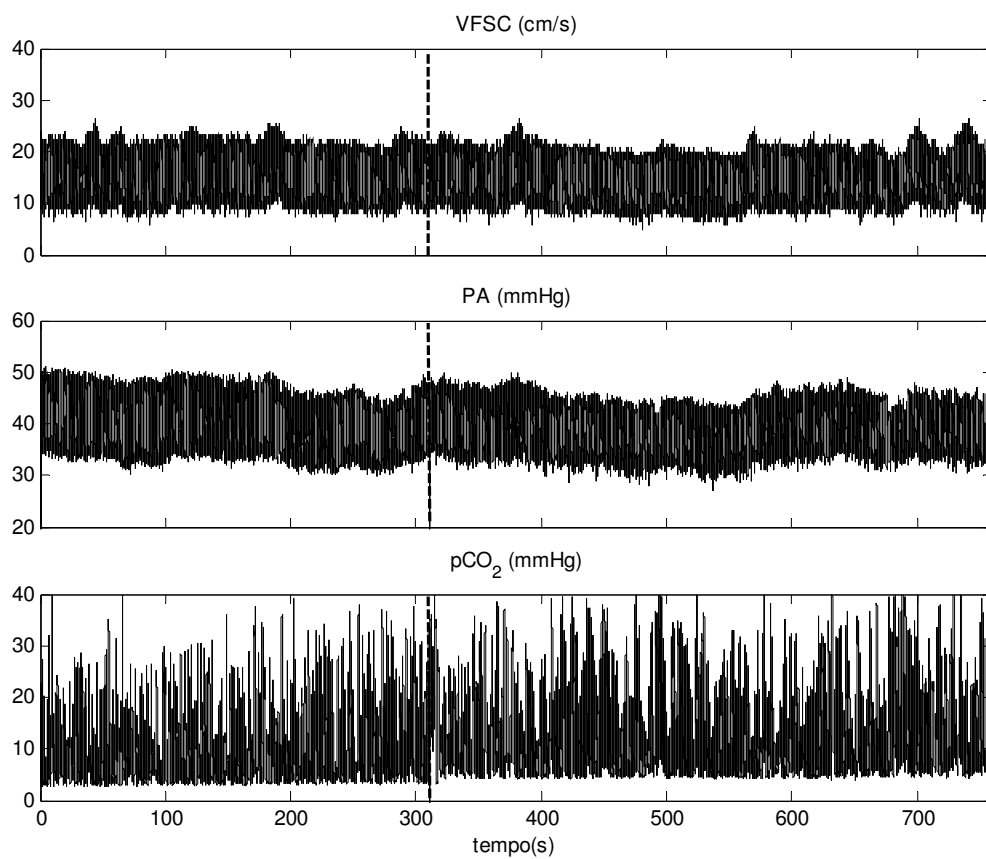


Figura A4.5 (a)- Paciente 5, primeira inserção do EM, 3º dia de vida

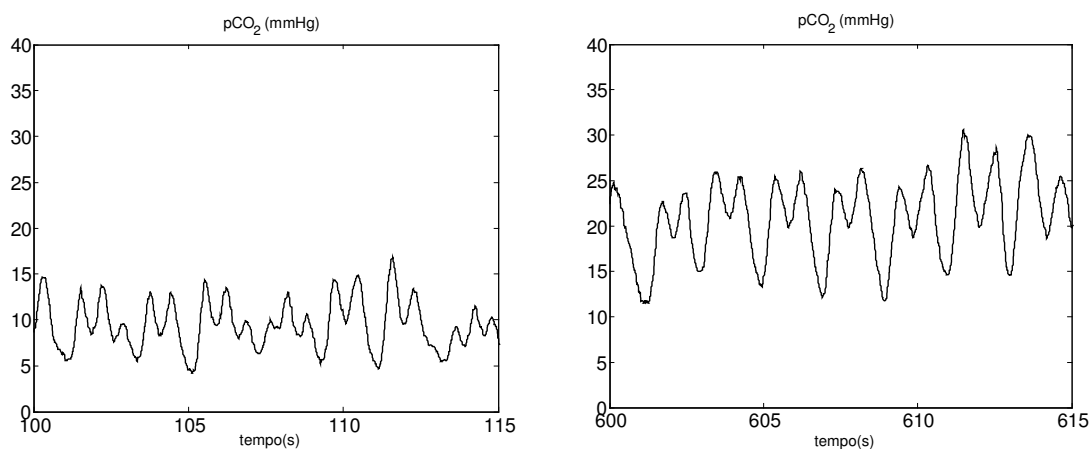


Figura A4.5 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 5

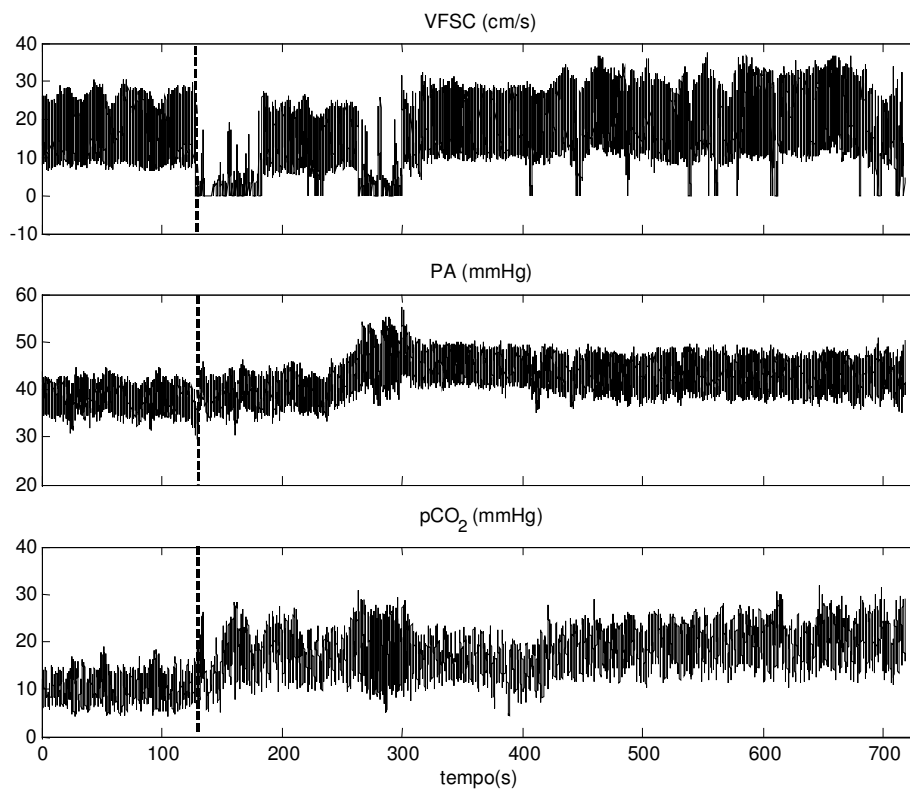


Figura A4.6 (a)- Paciente 6, primeira inserção do EM, 1º dia de vida

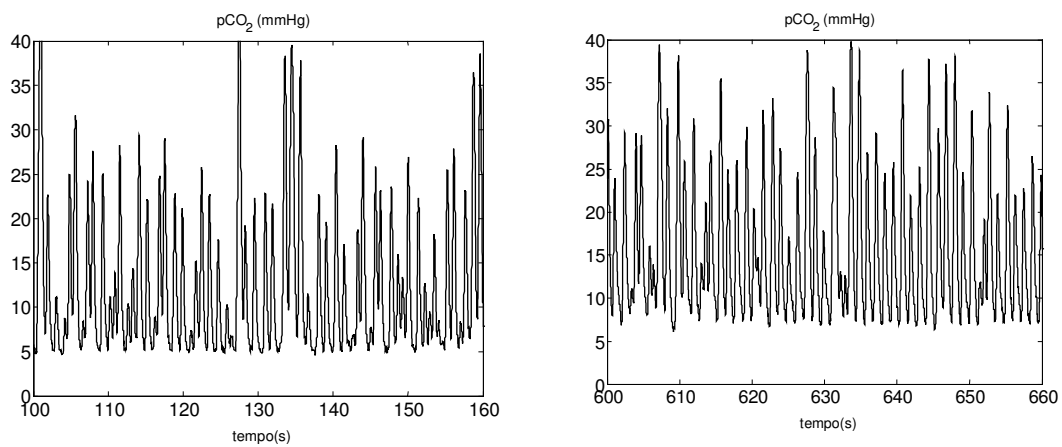


Figura A4.6 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 6

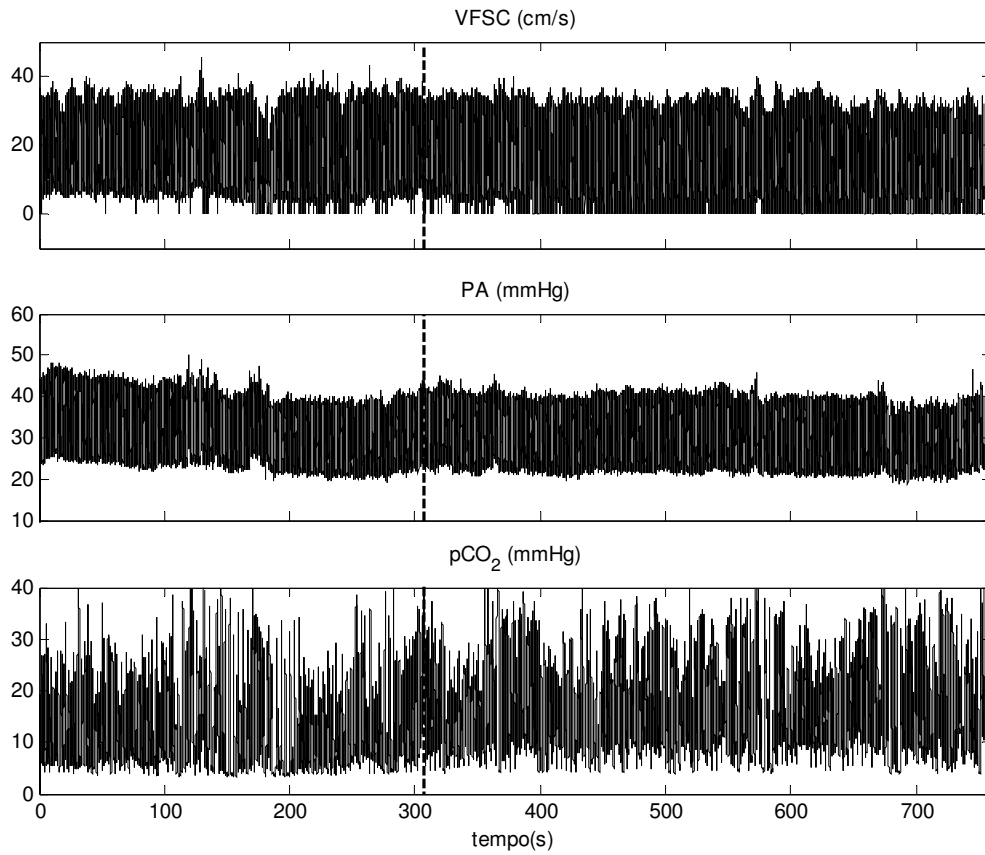


Figura A4.7 (a)- Paciente 7, primeira inserção do EM, 3º dia de vida

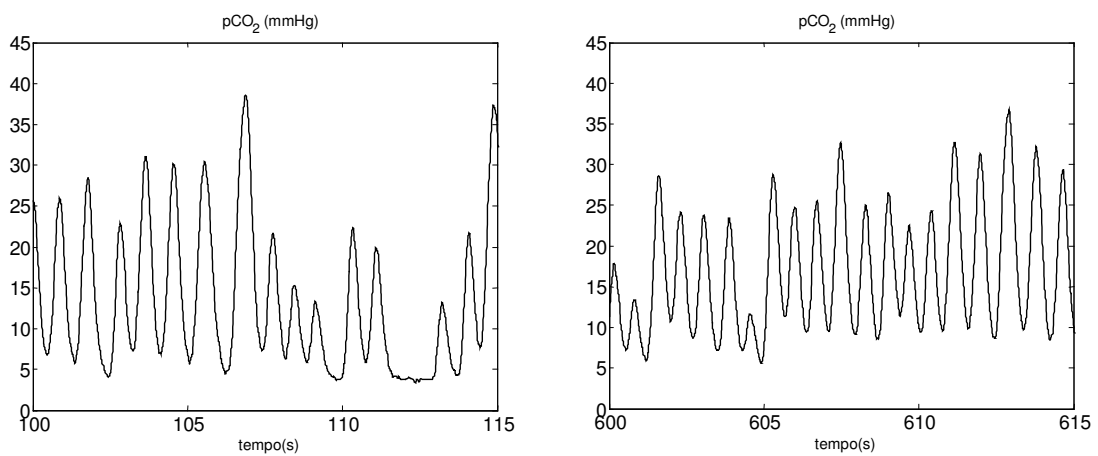


Figura A4.7 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 7

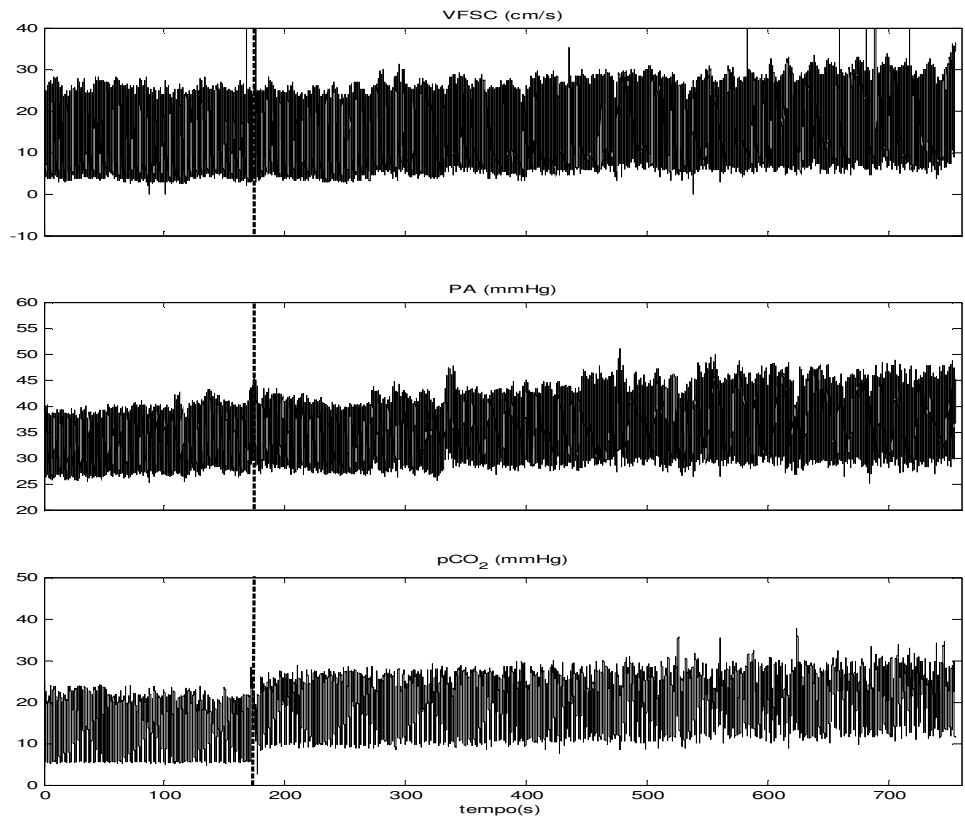


Figura A4.8 (a)- Paciente 8, primeira inserção do EM, 1º dia de vida

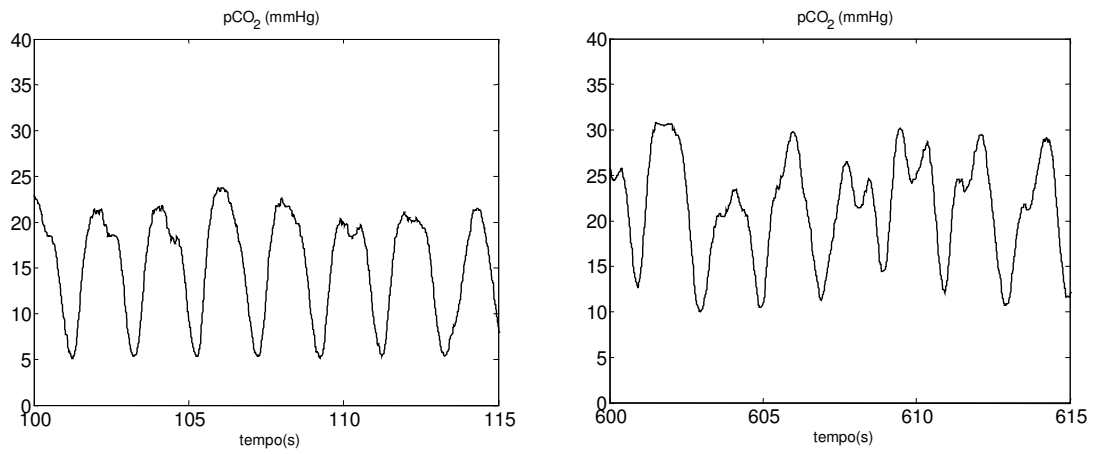


Figura A4.8 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 8

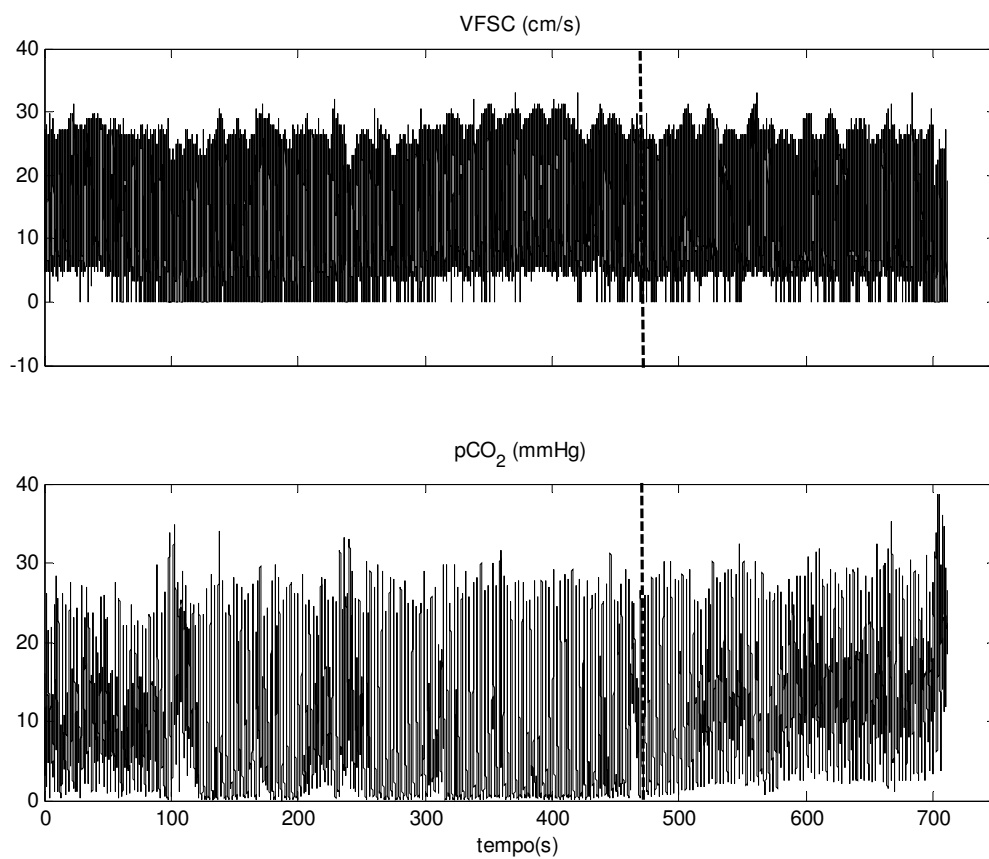


Figura A4.9 (a)- Paciente 9, primeira inserção do EM, 2º dia de vida

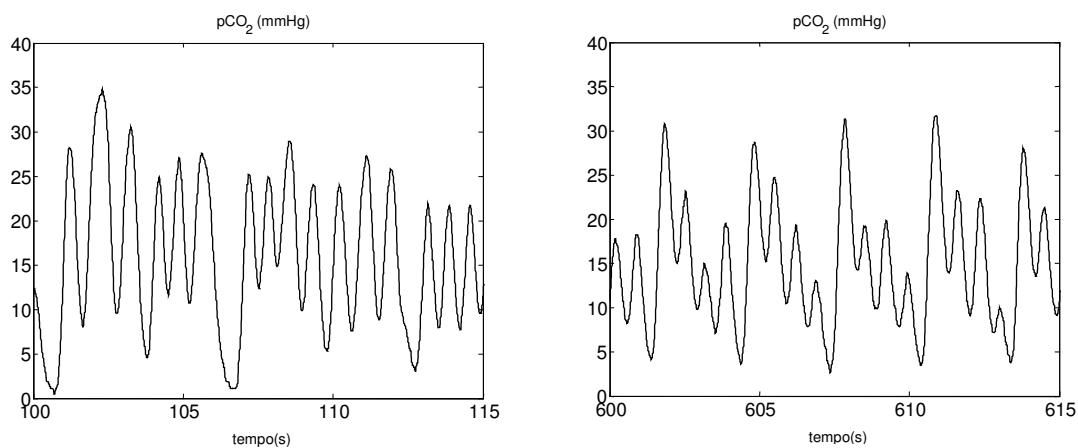


Figura A4.9 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 9

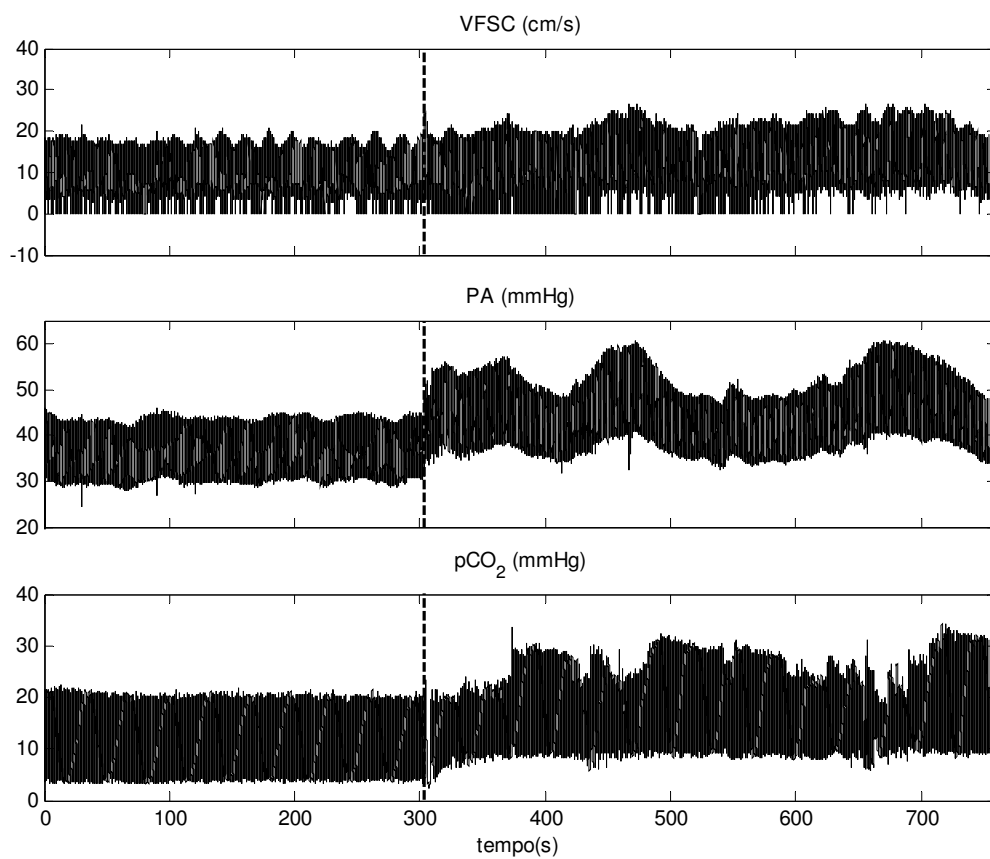


Figura A4.10 (a)- Paciente 11, primeira inserção do EM, 1º dia de vida

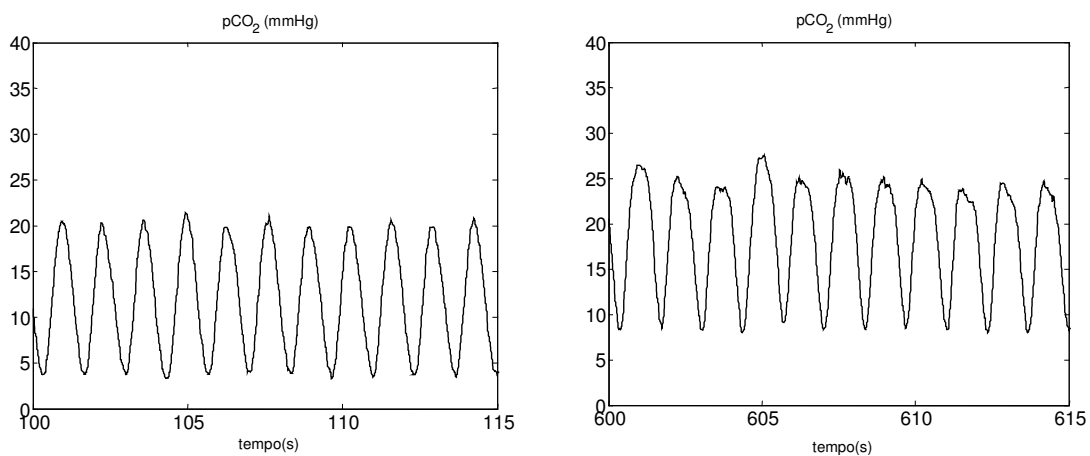


Figura A4.10 (b)- Sinal de pCO_2 antes e após inserção do EM, RN 11

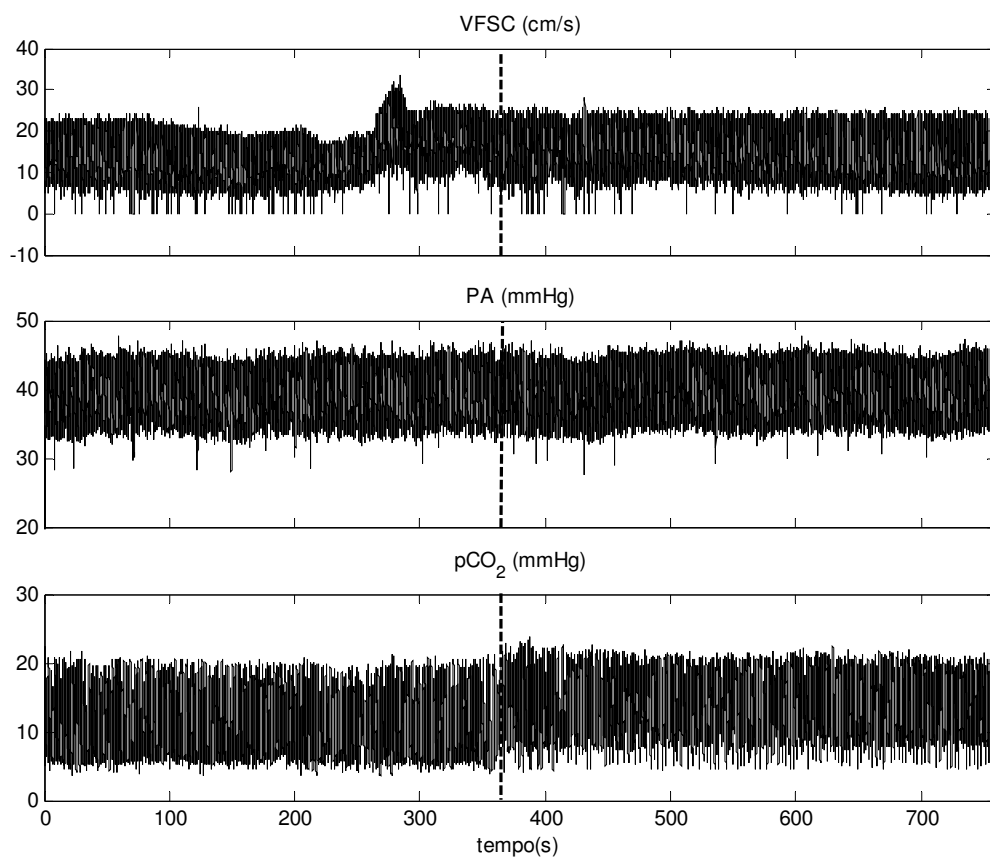


Figura A4.11 (a)- Paciente 12, primeira inserção do EM, 2º dia de vida

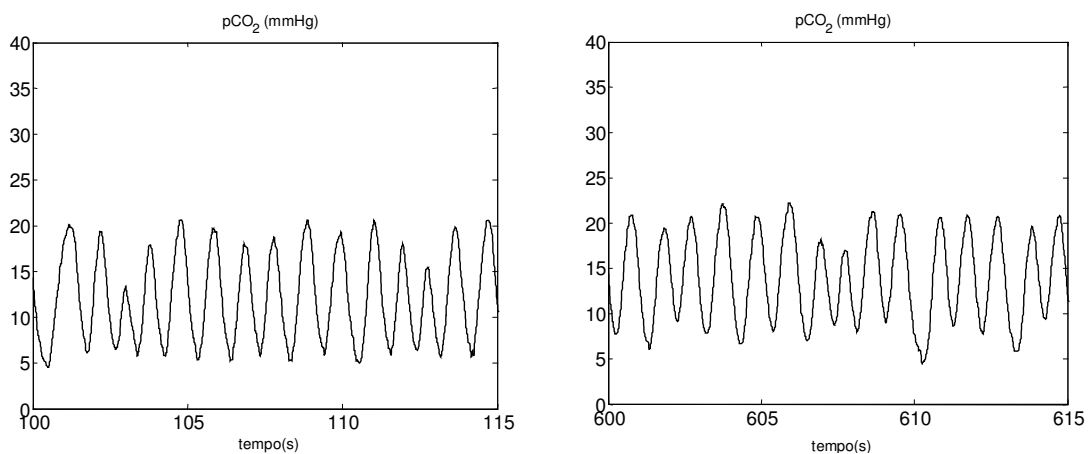


Figura A4.11 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 12

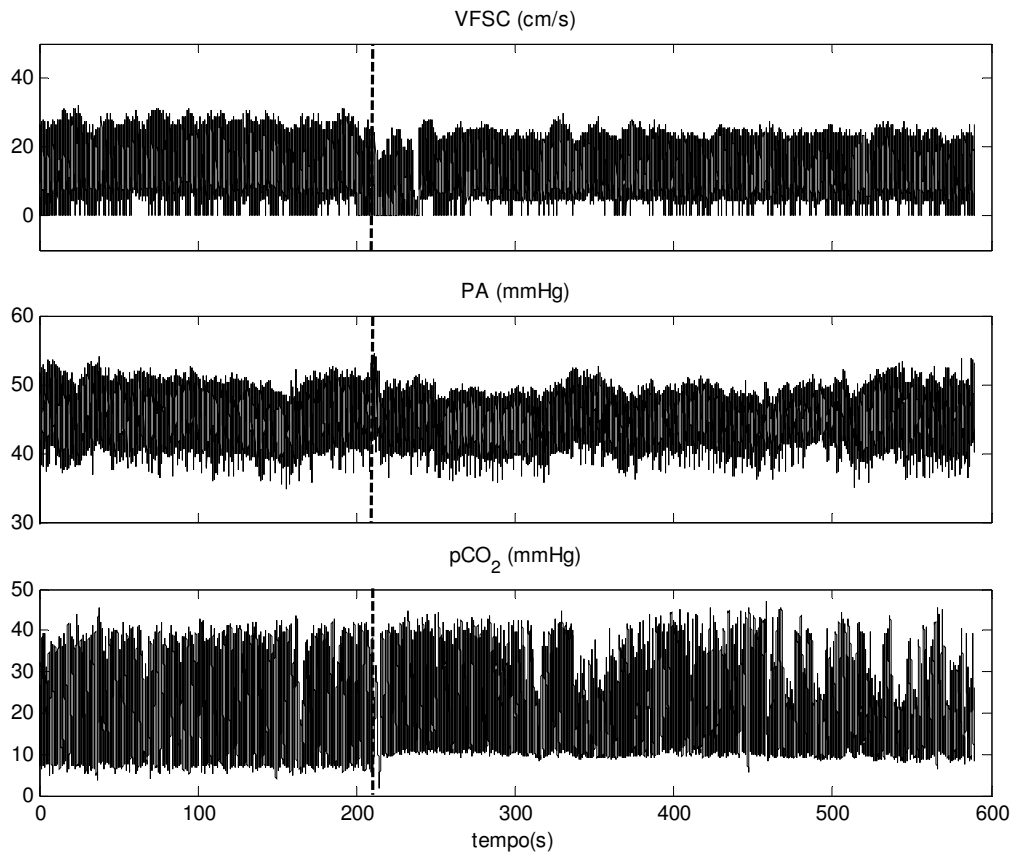


Figura A4.12 (a)- Paciente 13, primeira inserção do EM, 3º dia de vida

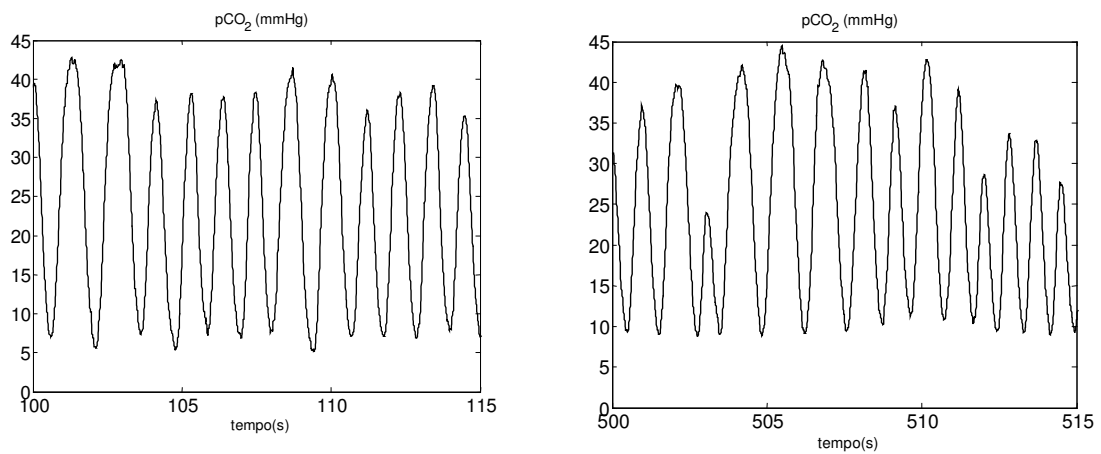


Figura A4.12 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 13

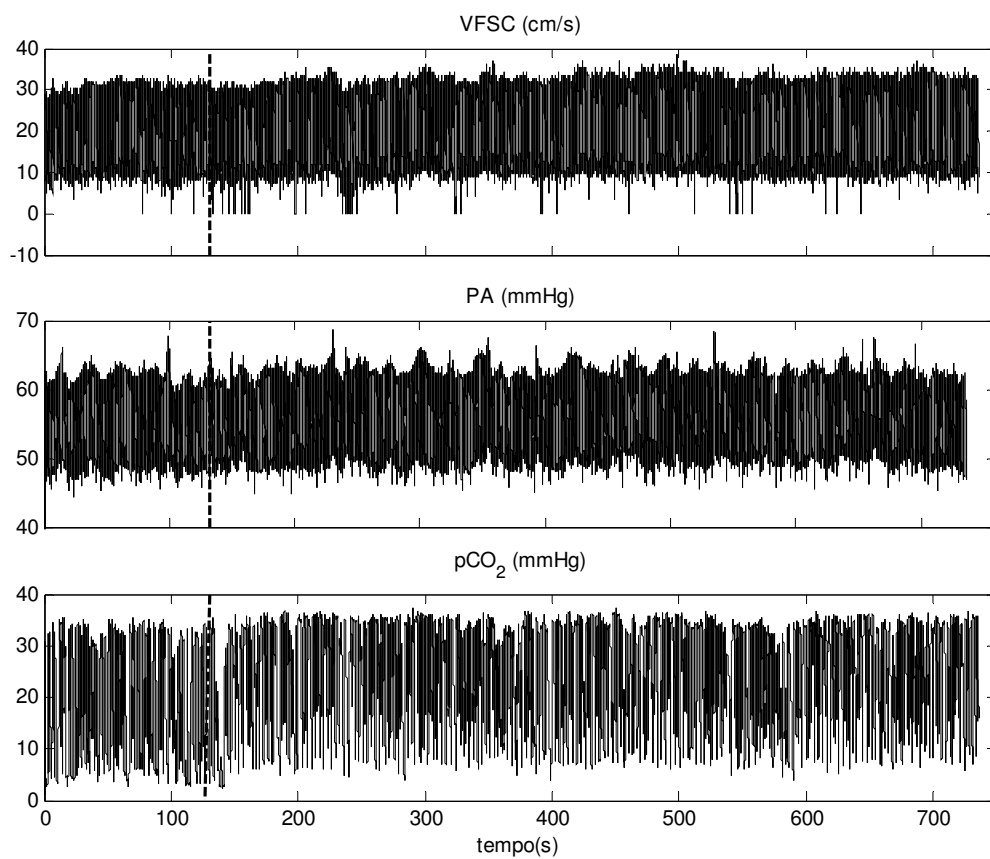


Figura A4.13 (a)- Paciente 14, primeira inserção do EM, 2º dia de vida

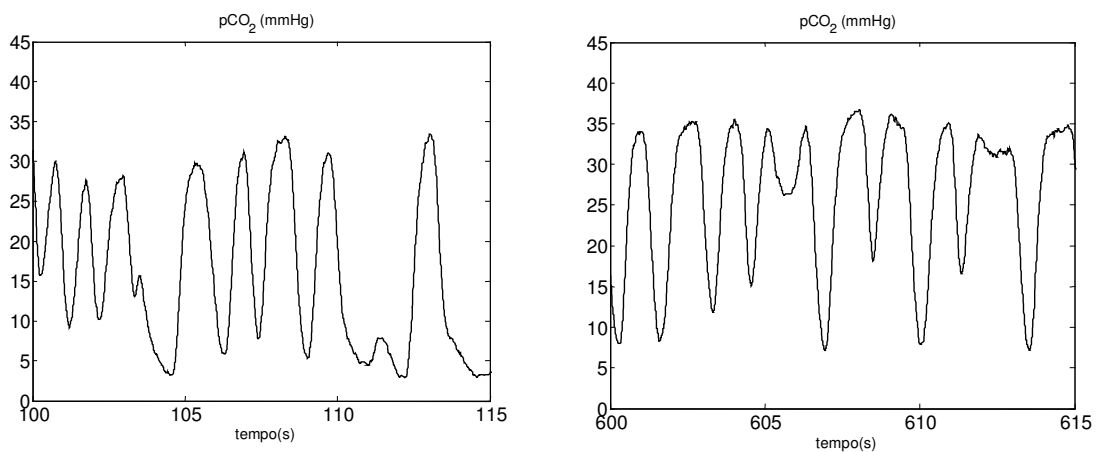


Figura A4.13 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 14

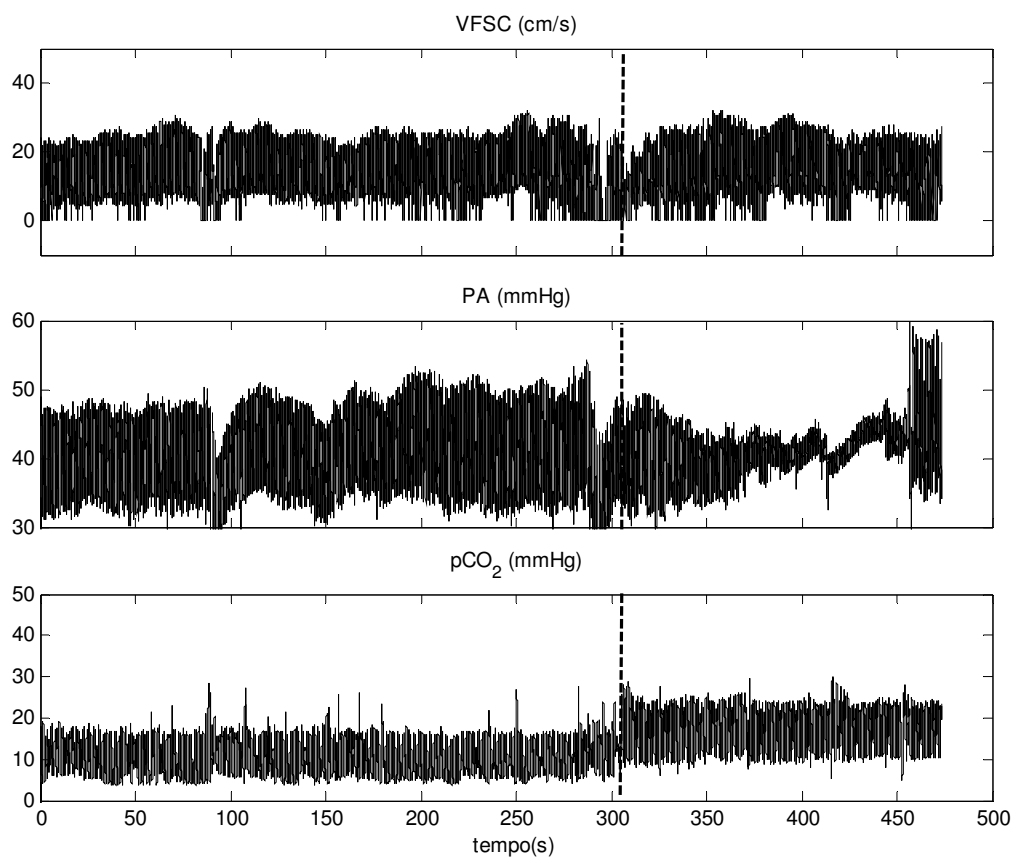


Figura A4.14 (a)- Paciente 15, primeira inserção do EM, 3º dia de vida

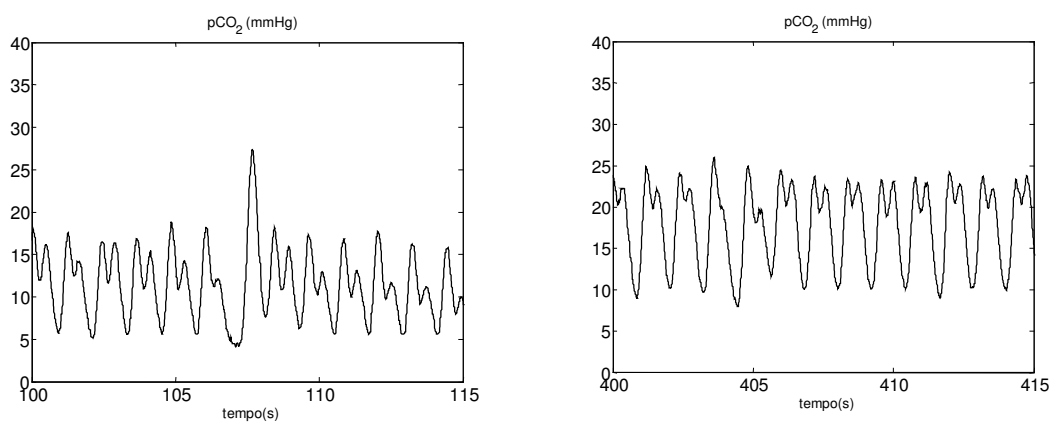


Figura A4.14 (b)- Sinal de pCO₂ antes e após inserção do EM, RN 15

Apêndice 5- Séries de Sinais

Os sinais de VFSC, PA e pCO₂ dos pacientes permitem a visualização da evolução temporal dos sinais após inserção do EM, indicada por uma linha pontilhada.

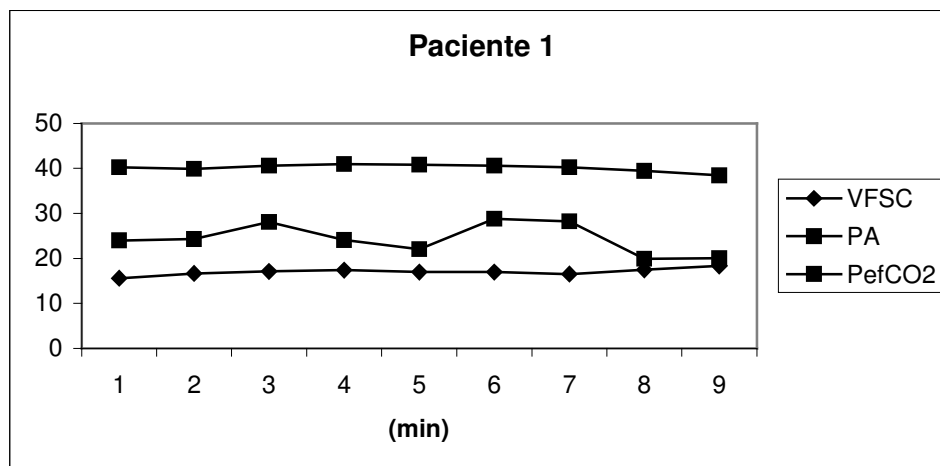


Figura A5.1 (a)- RN 1, inserção do EM no 6º min

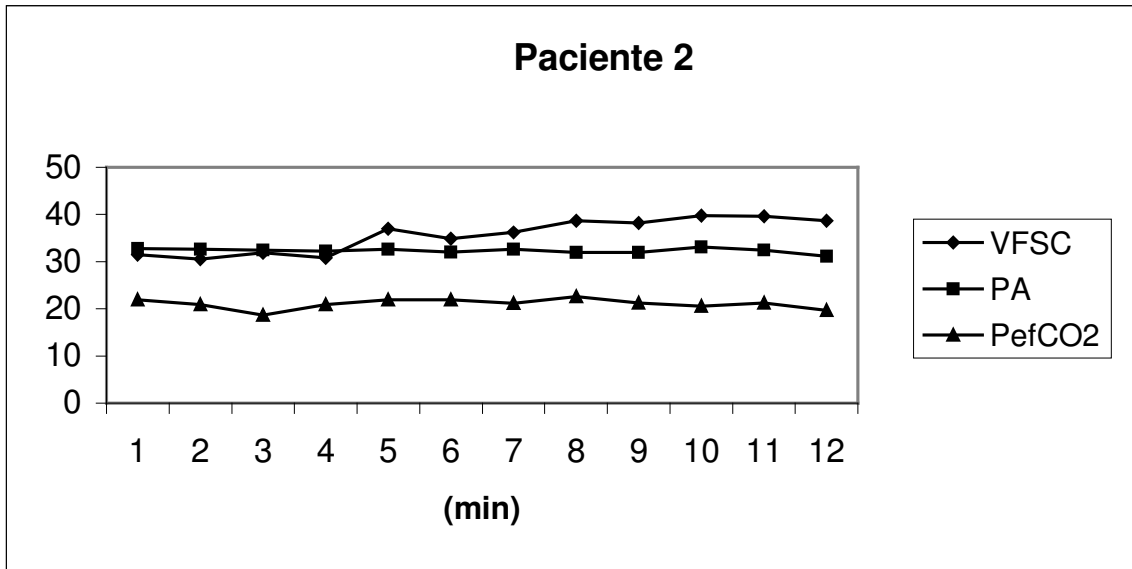


Figura A5.2 (a) RN 2, inserção do EM no 5º min

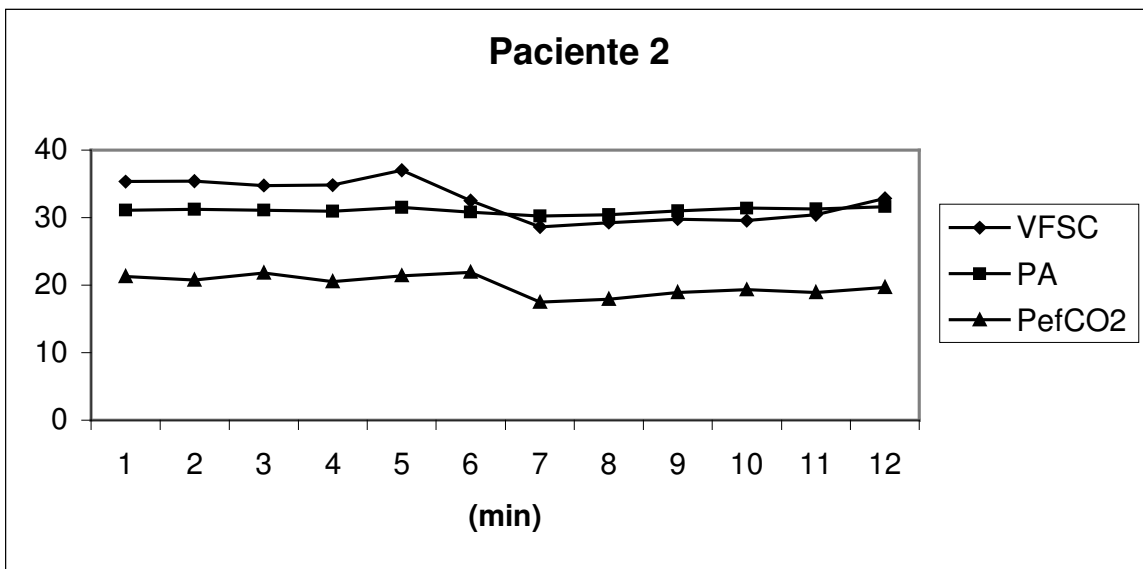


Figura A5.2 (b)- RN 2, retirada do EM no 5º min

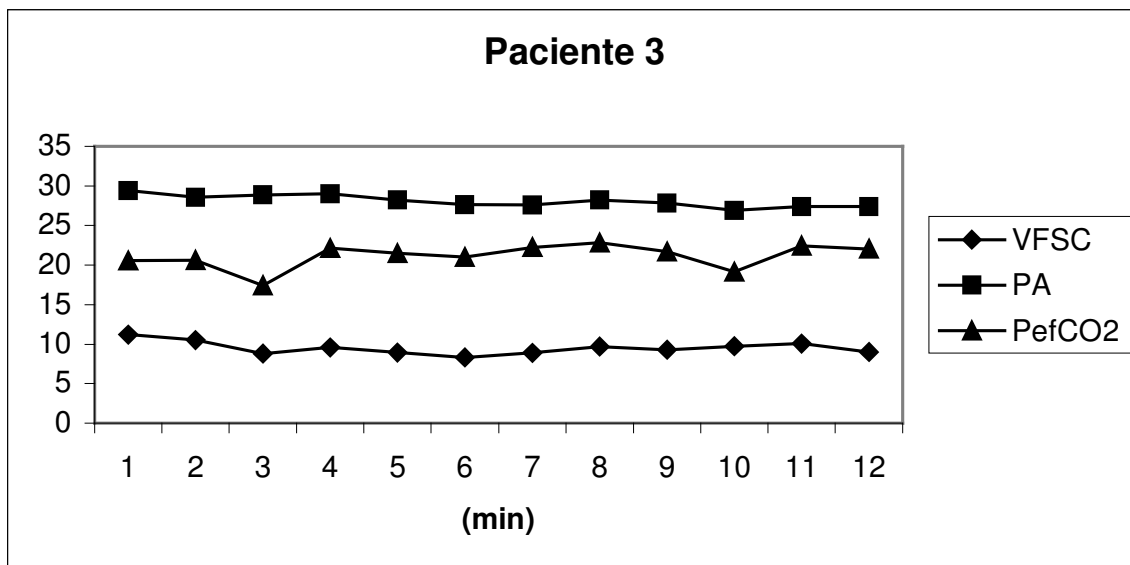


Figura A5.3 (a)- RN 3, inserção do EM no 2º min

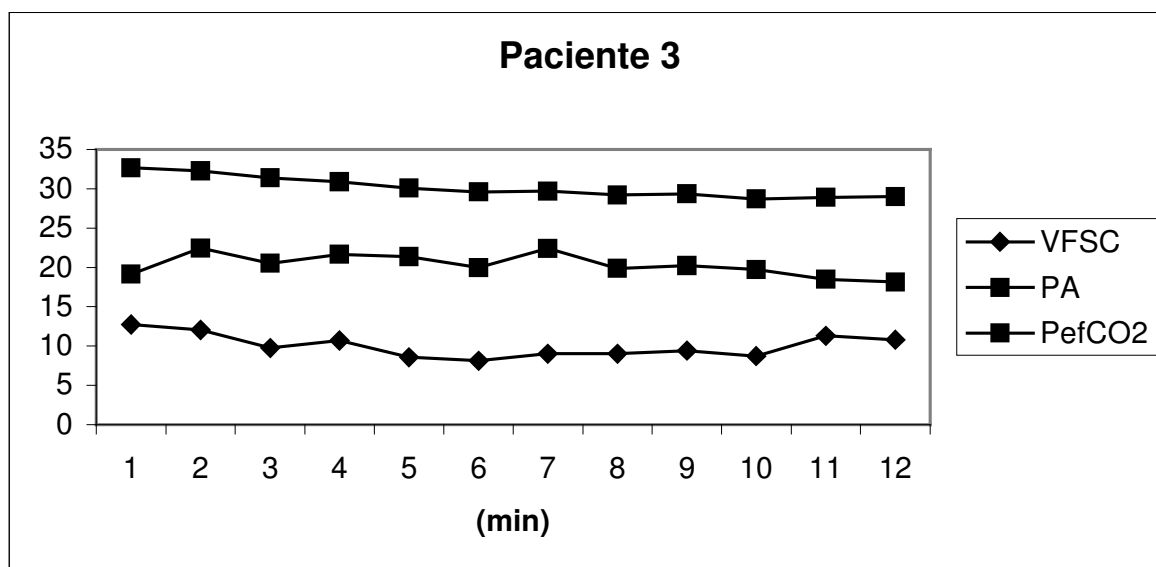


Figura A5.3 (b)- RN 3, retirada do EM no 2º min

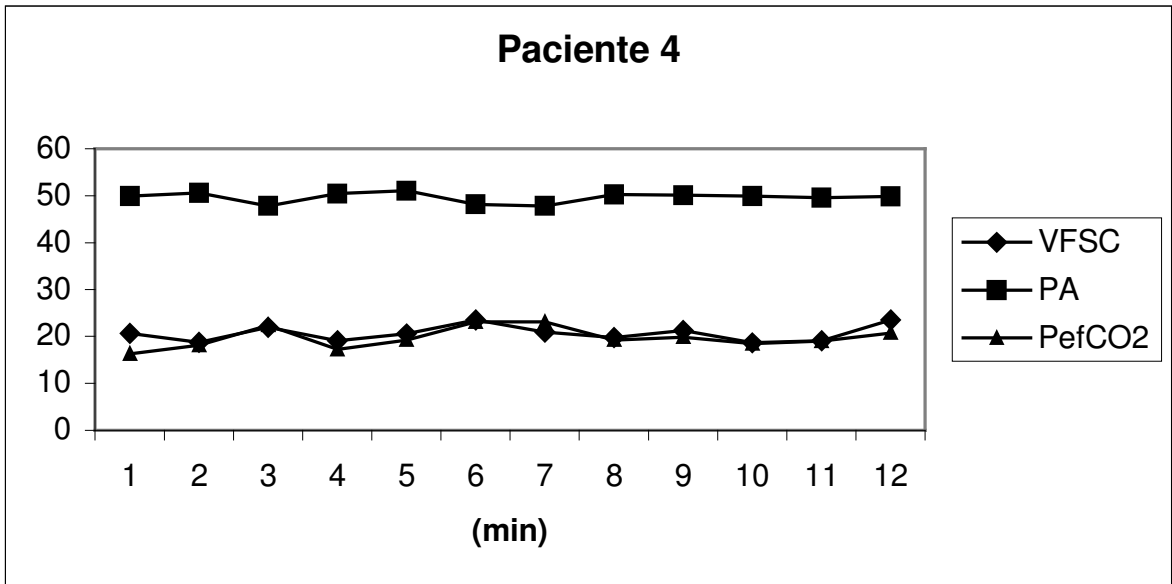


Figura A5.4 (a) - RN 4, inserção do EM no 2º min

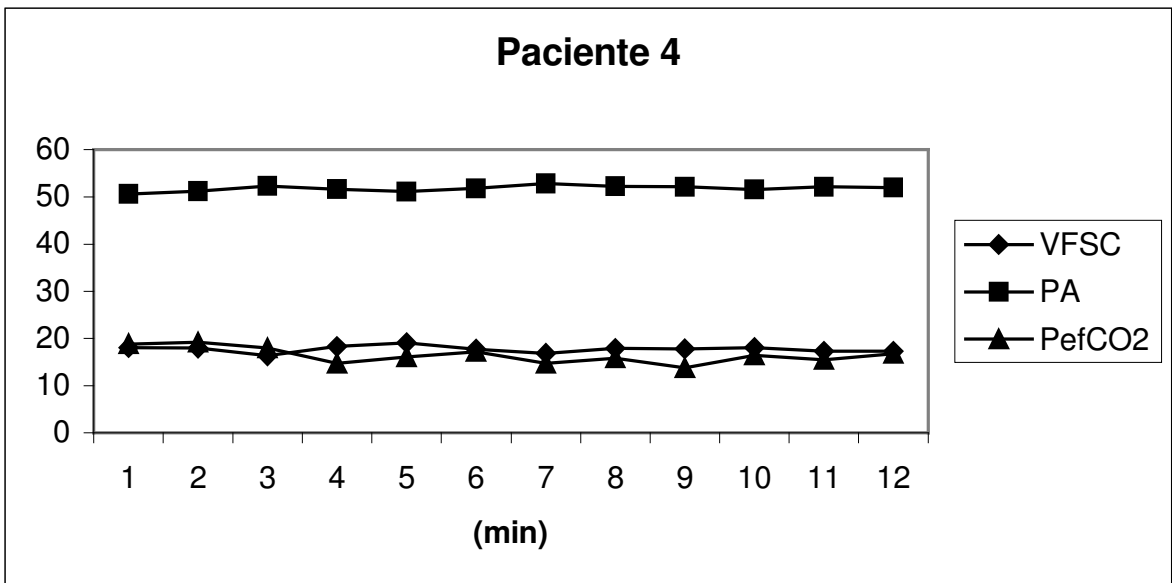


Figura A5.4 (b) - RN 4, retirada do EM no 2º min

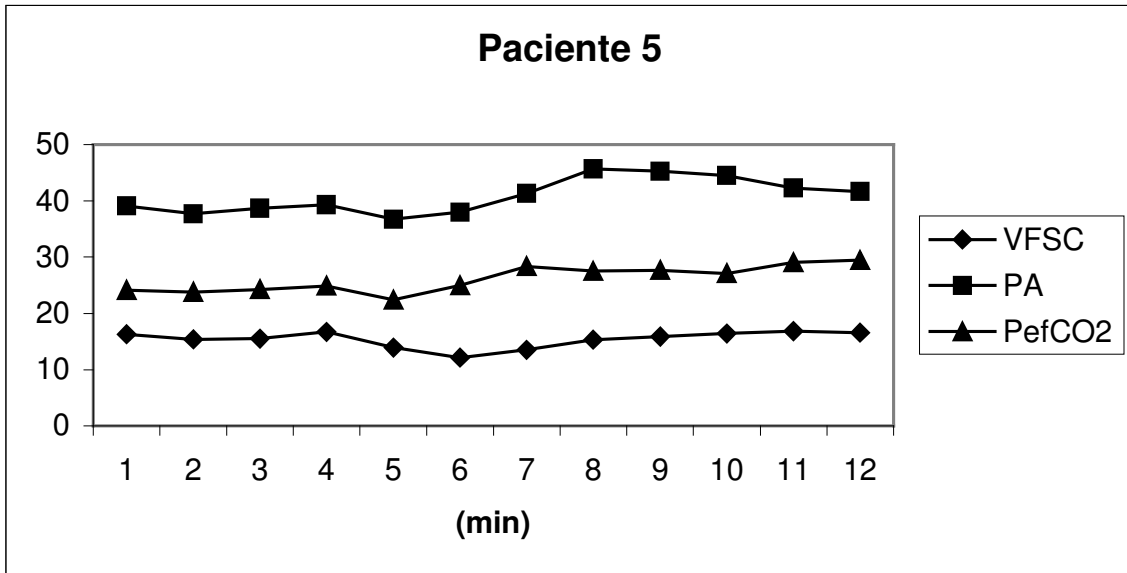


Figura A5.5 (a) - RN 5, inserção do EM no 5º min

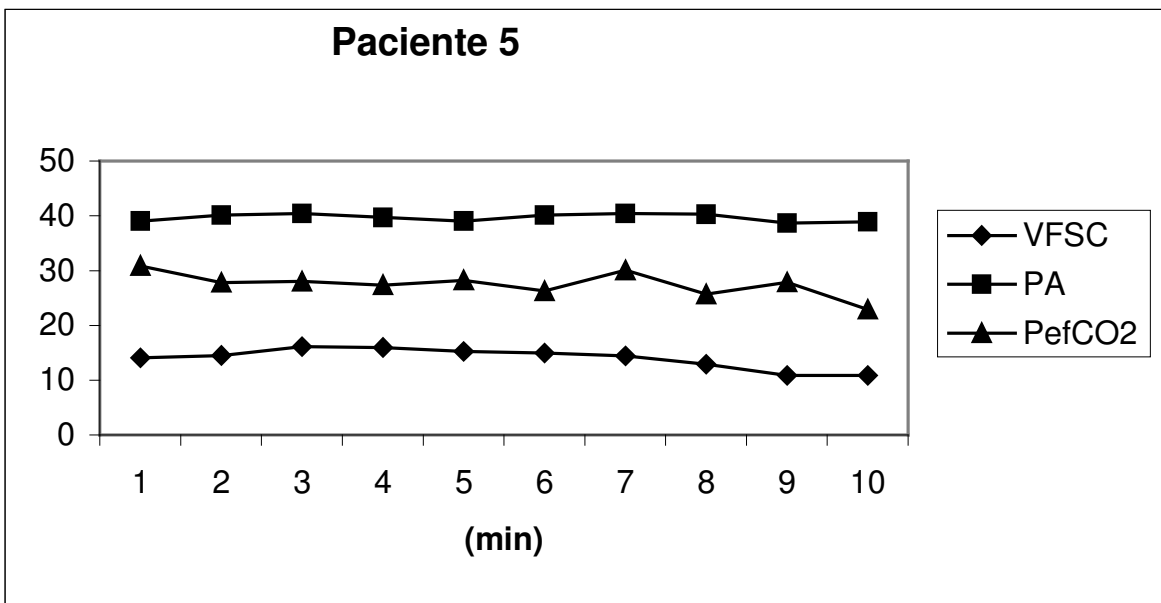


Figura A5.5 (b) - RN 5, retirada do EM no 5ºmin

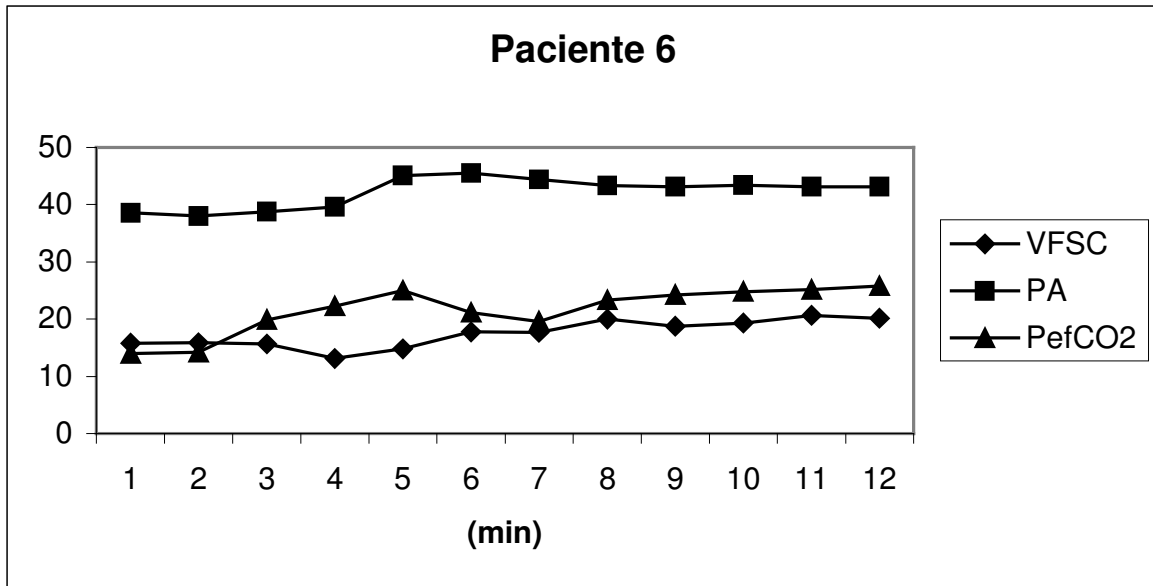


Figura A5.6 (a) - RN 6, inserção do EM no 2º min

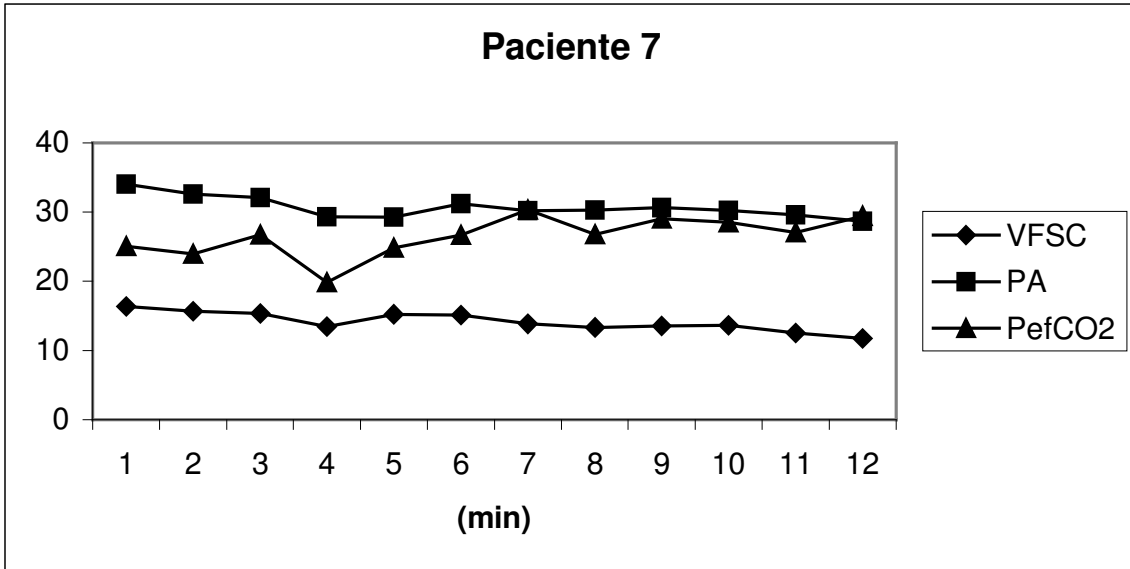


Figura A5.7 (a) - RN 7, inserção do EM no 5º min

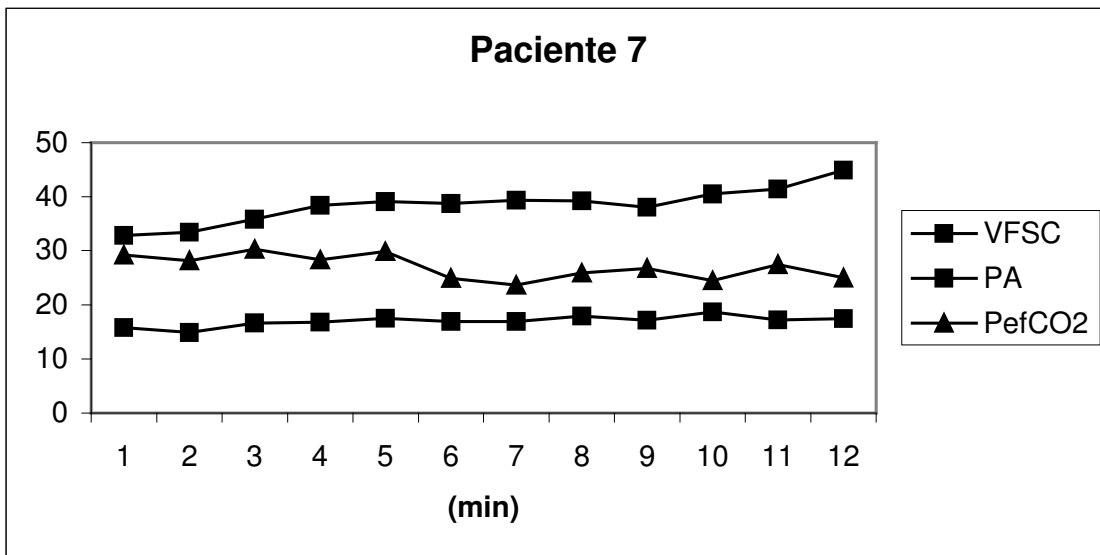


Figura A5.7 (b) - RN 7, retirada do EM no 5º min

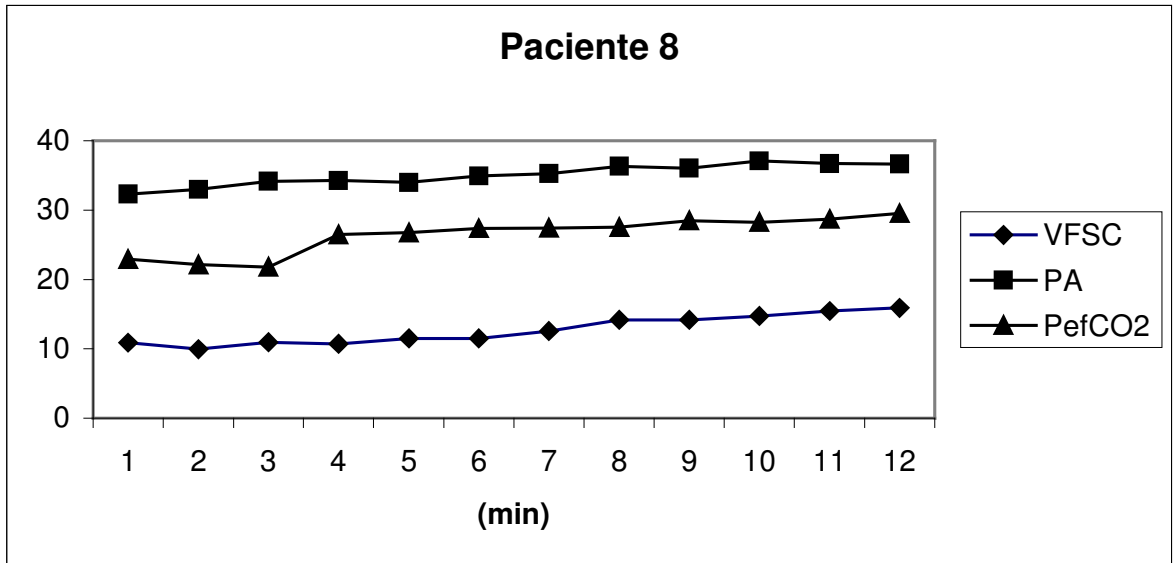


Figura A5.8 (a) - RN 8, inserção do EM no 3º min

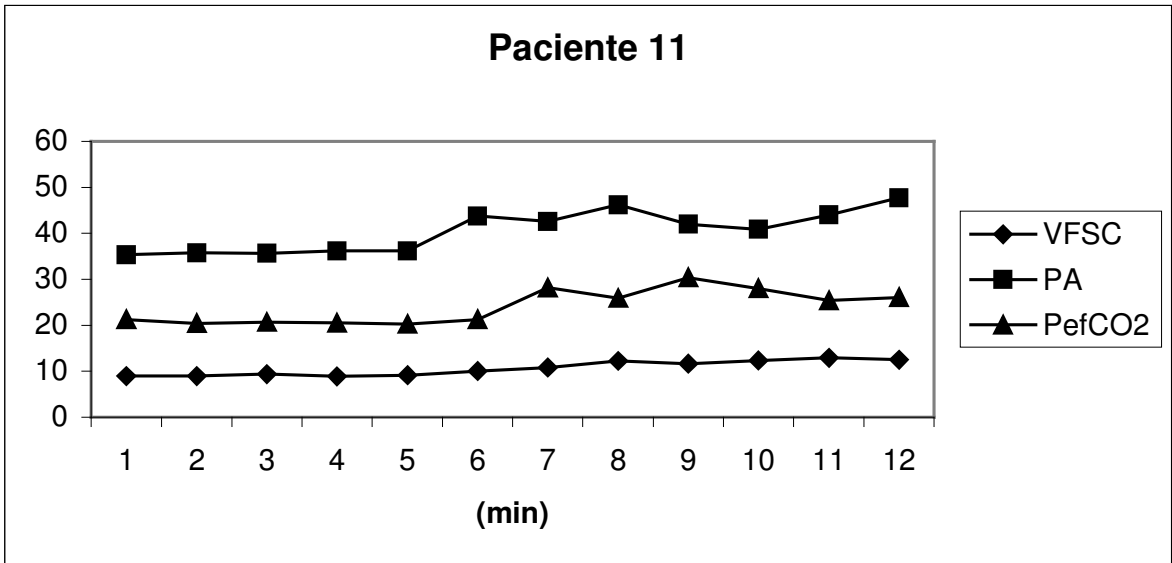


Figura A5.9 (a) - RN 11, inserção do EM no 5º min

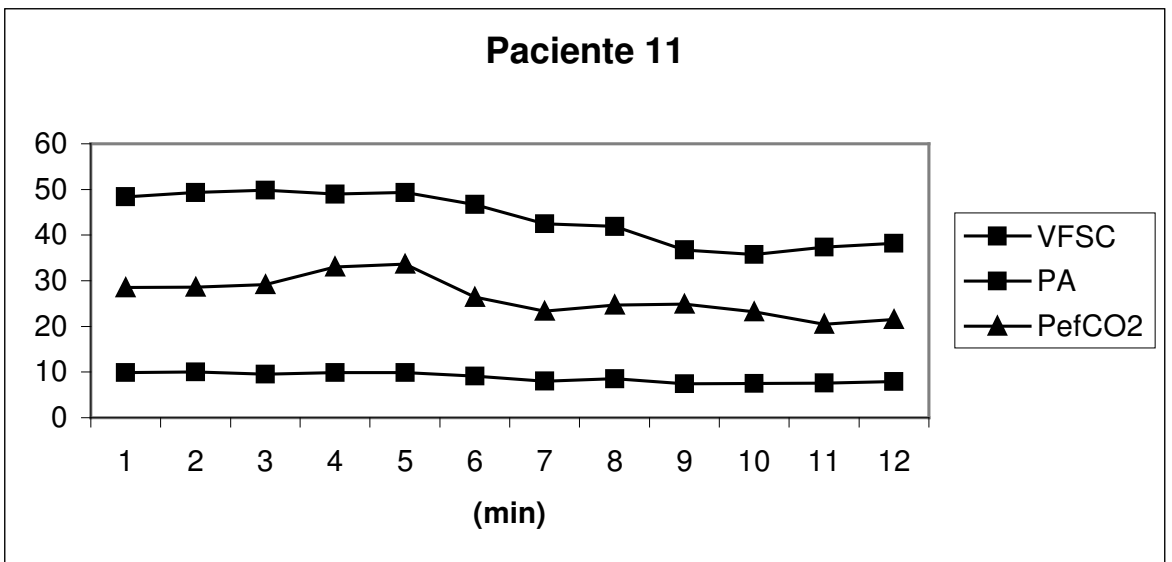


Figura A5.9 (b) - RN 11, retirada do EM no 5º min

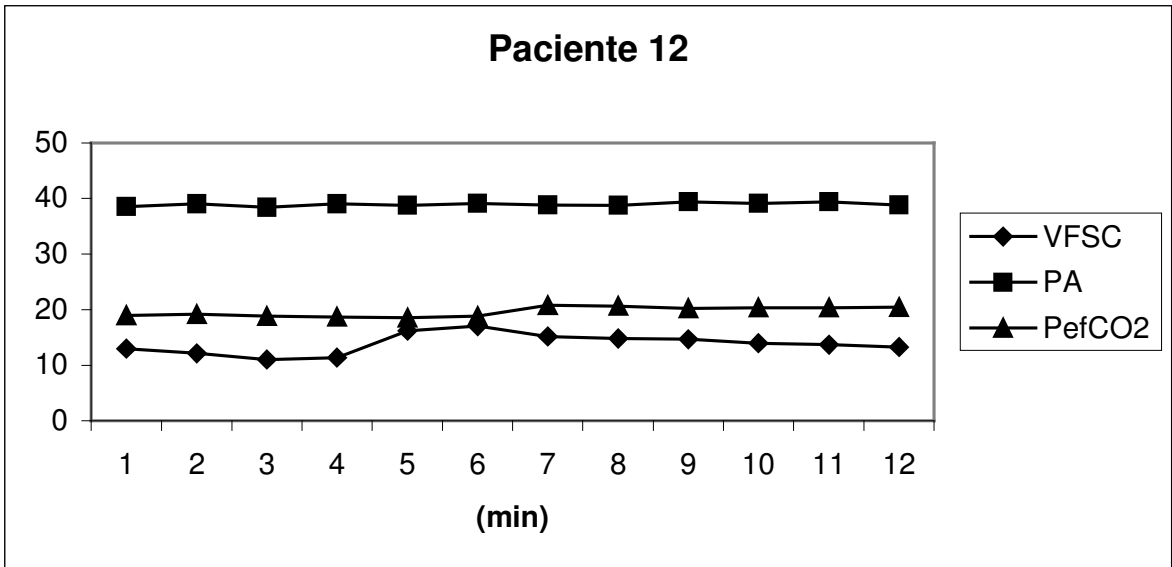


Figura A5.10 (a) - RN 12, inserção do EM no 5º min

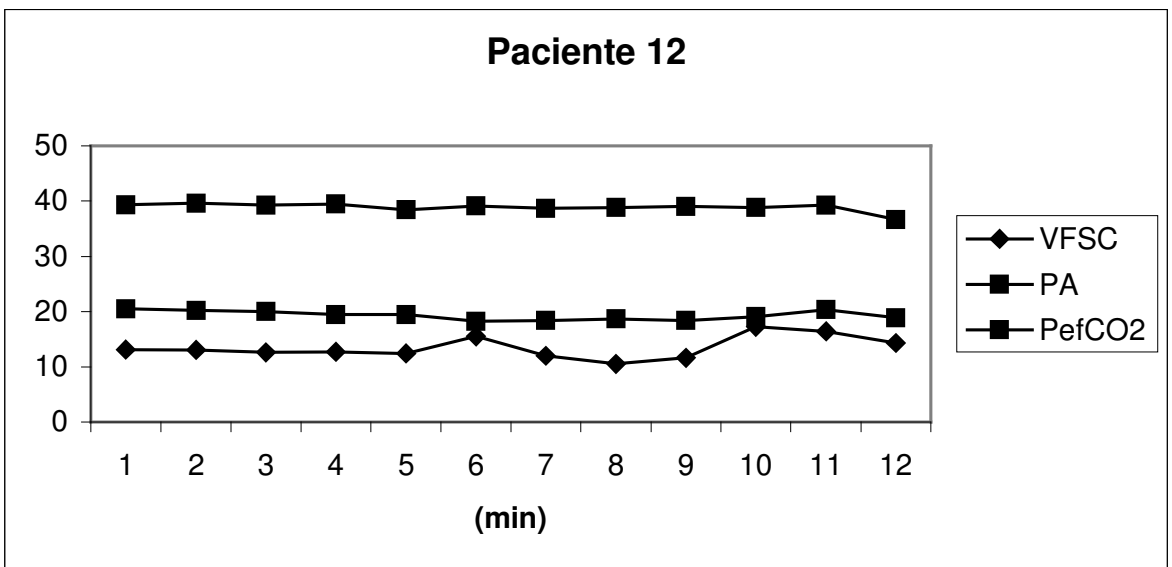


Figura A5.10 (b) - RN 12, retirada do EM no 5º min

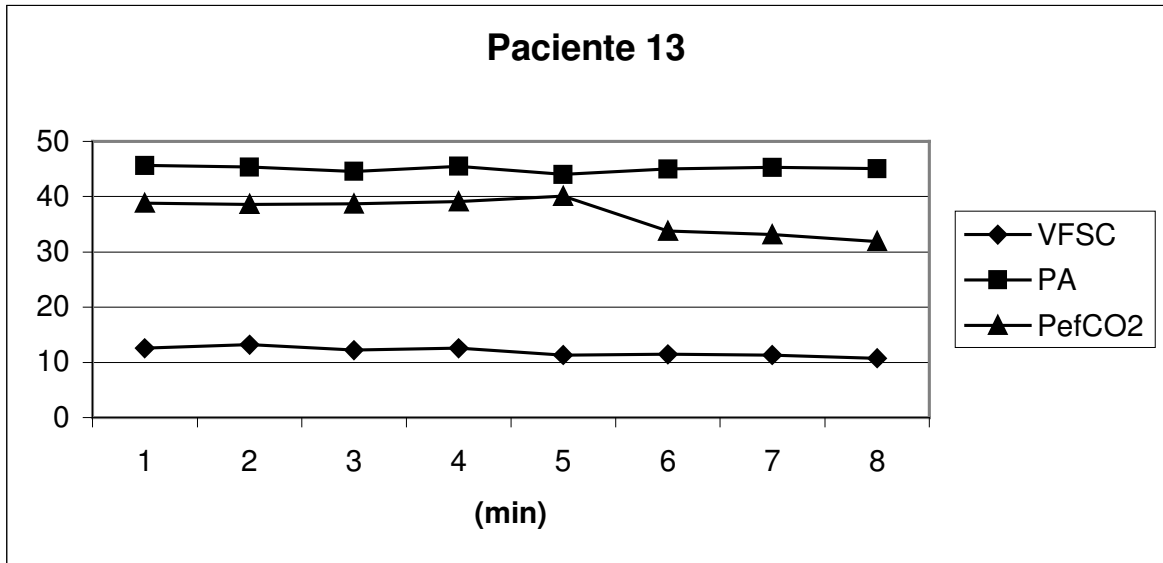


Figura A5.11 (a) - RN 13, inserção do EM no 4º min

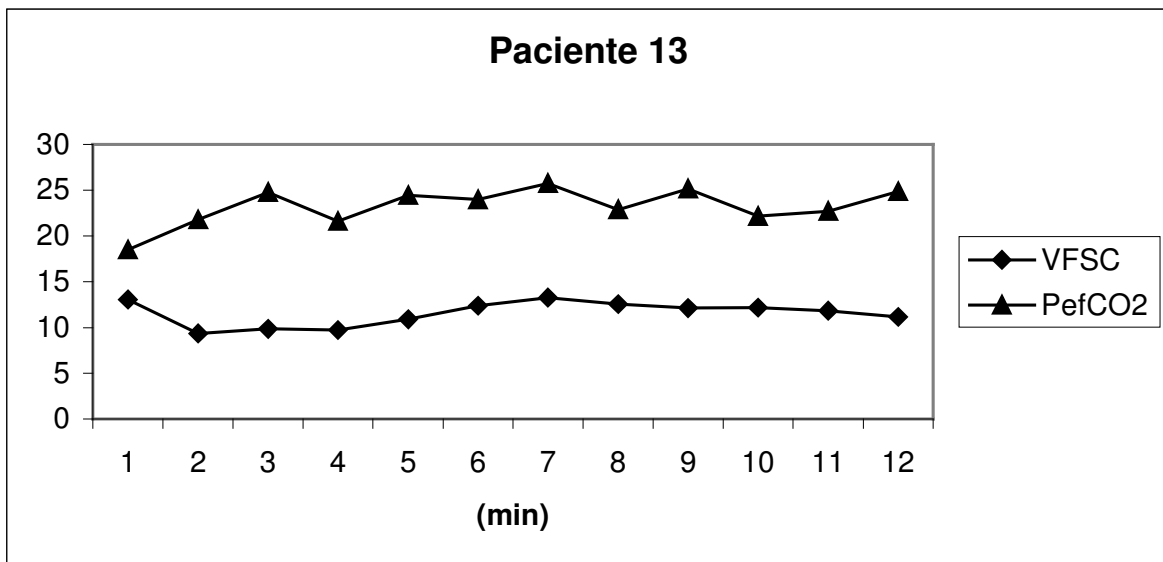


Figura A5.11 (b) - RN 13, retirada do EM no 4º min

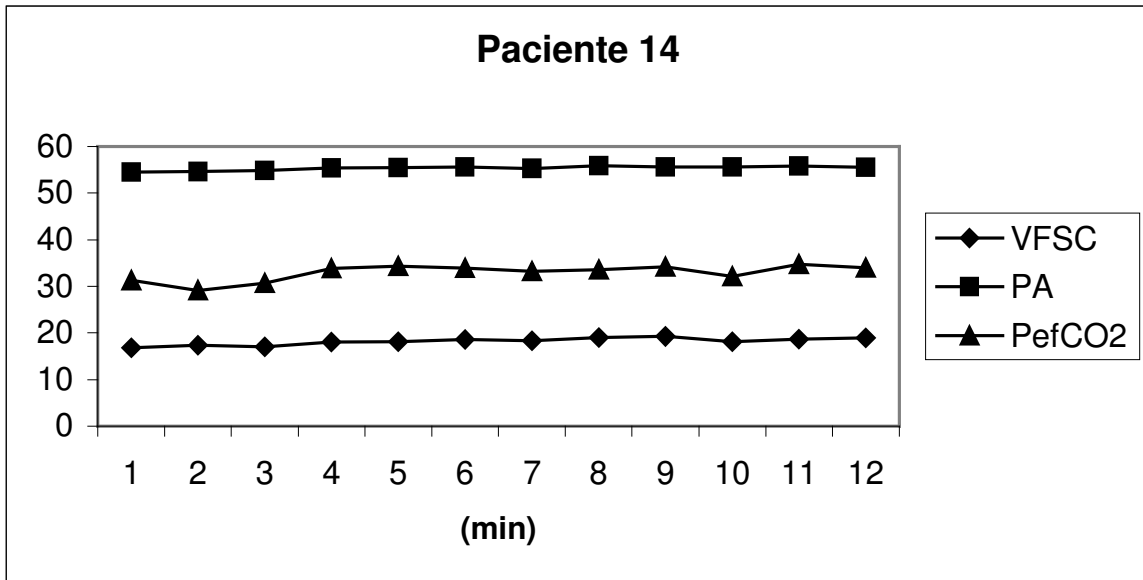


Figura A5.12 (a) - RN 14, inserção do EM no 2º min

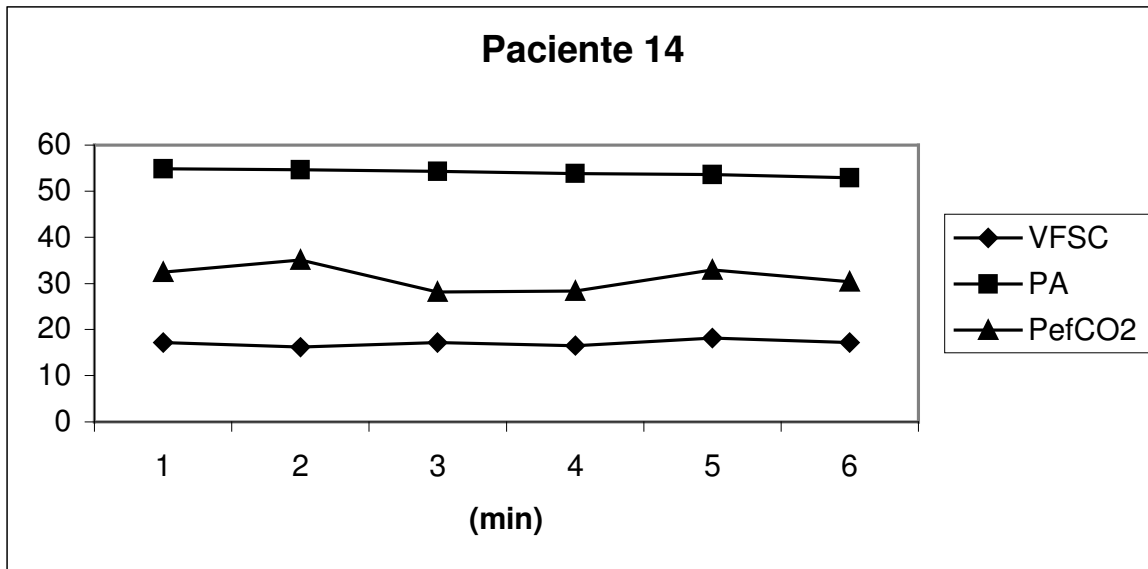


Figura A5.12 (b) - RN 14, retirada do EM no 2º min

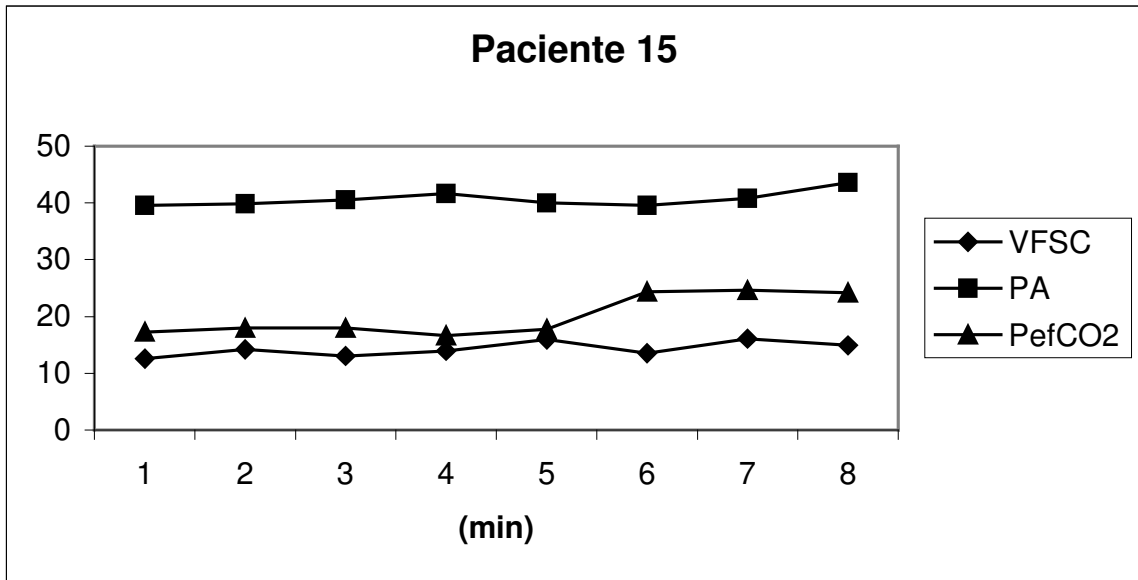


Figura A5.13 (a) - RN 15, inserção do EM no 5º min

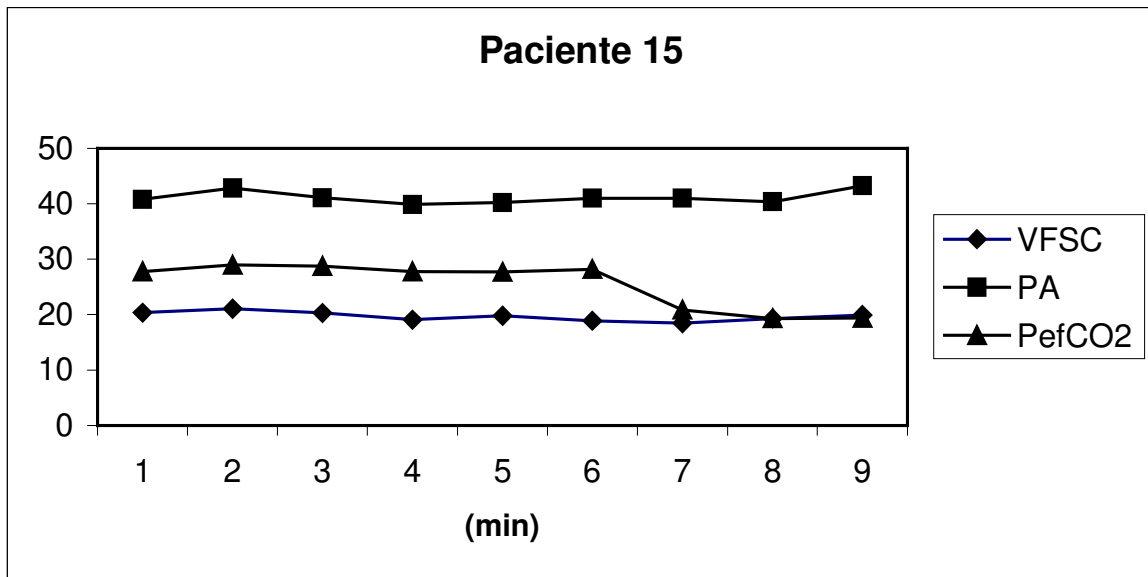


Figura A5.13 (b) - RN 15, retirada do EM no 5º min

Apêndice 6- *Boxplots* da PefCO₂

A seguir os *boxplots* da PefCO₂ minuto a minuto dos pacientes.

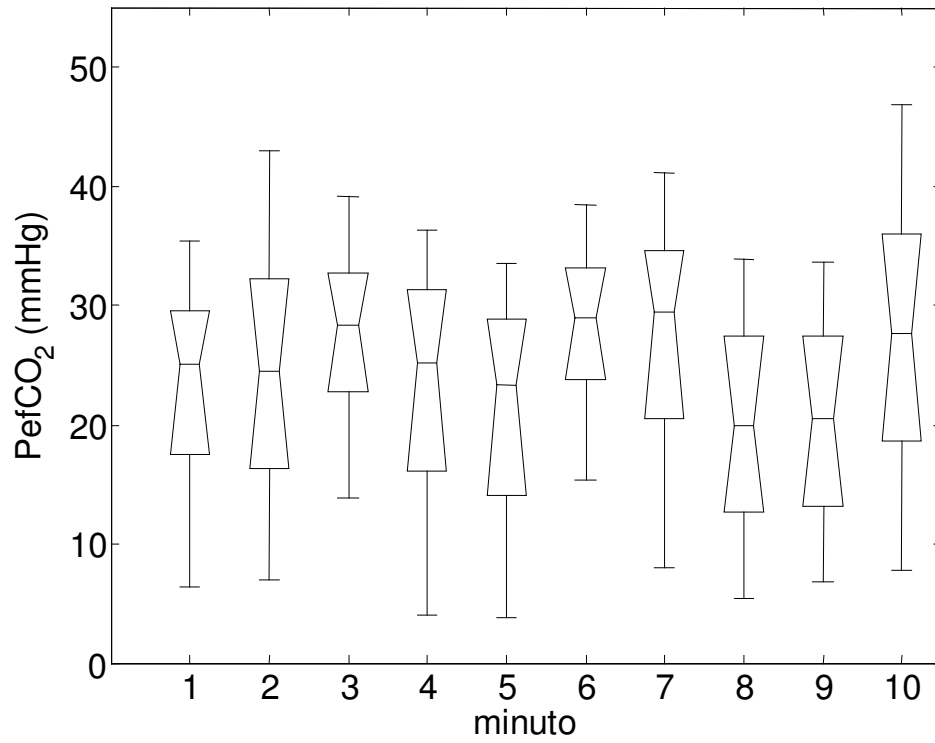


Figura A6.1 - RN 1, inserção do EM no 6º min

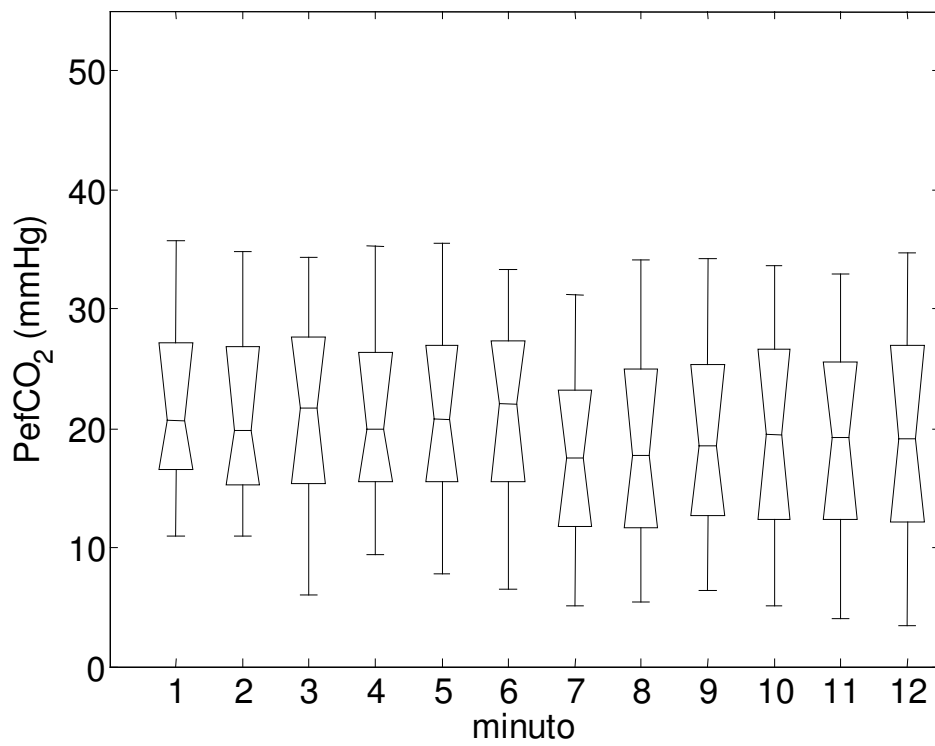
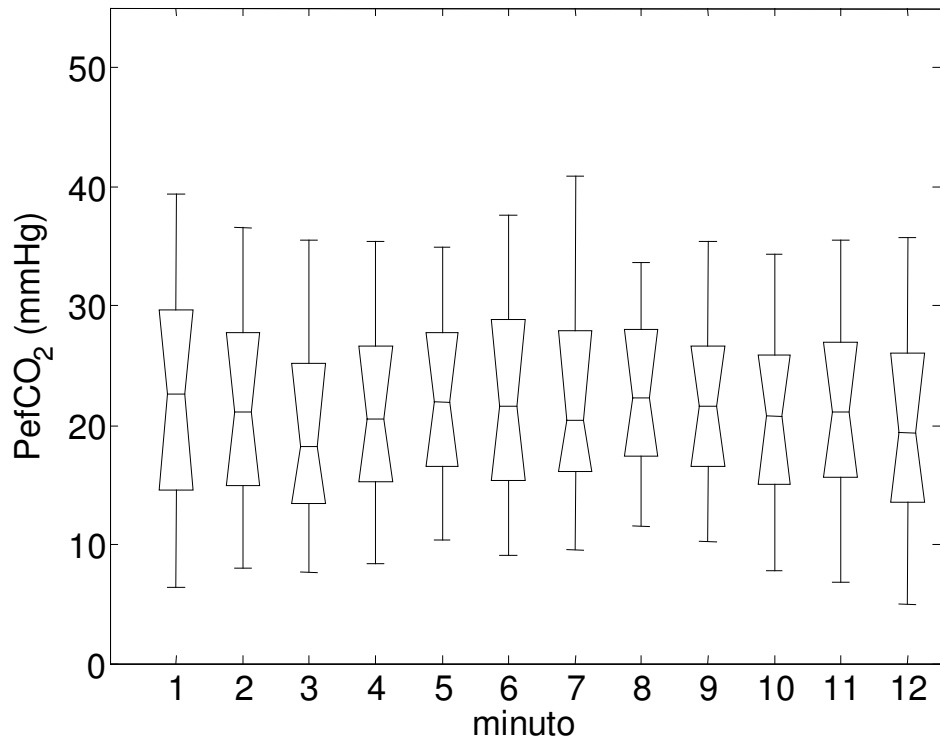


Figura A6.2 - RN 2, inserção/retirada do EM no 5º min

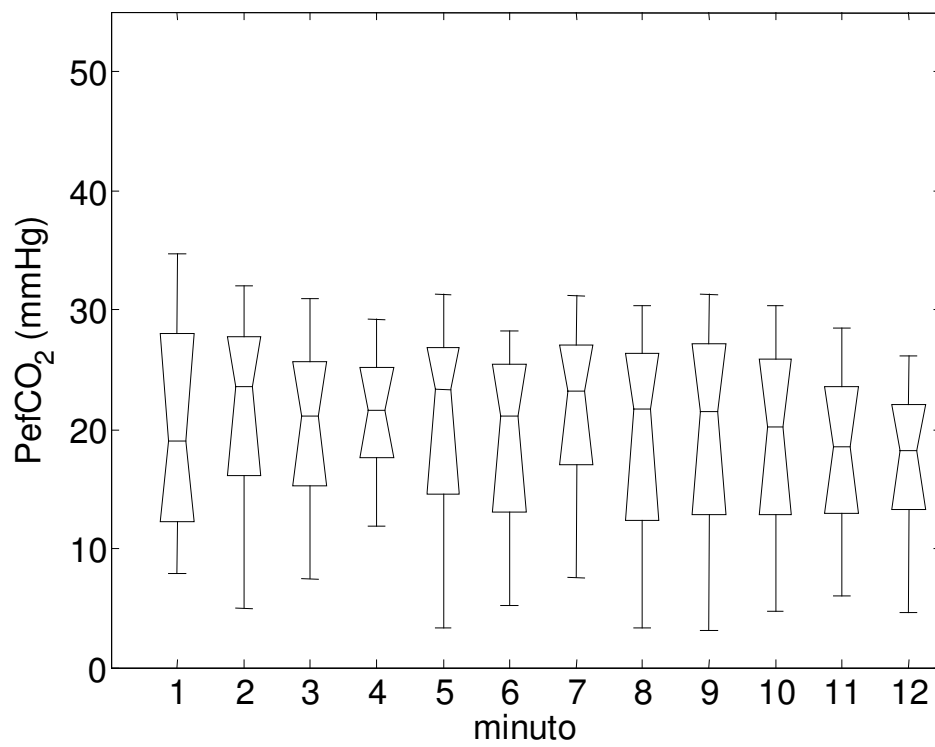
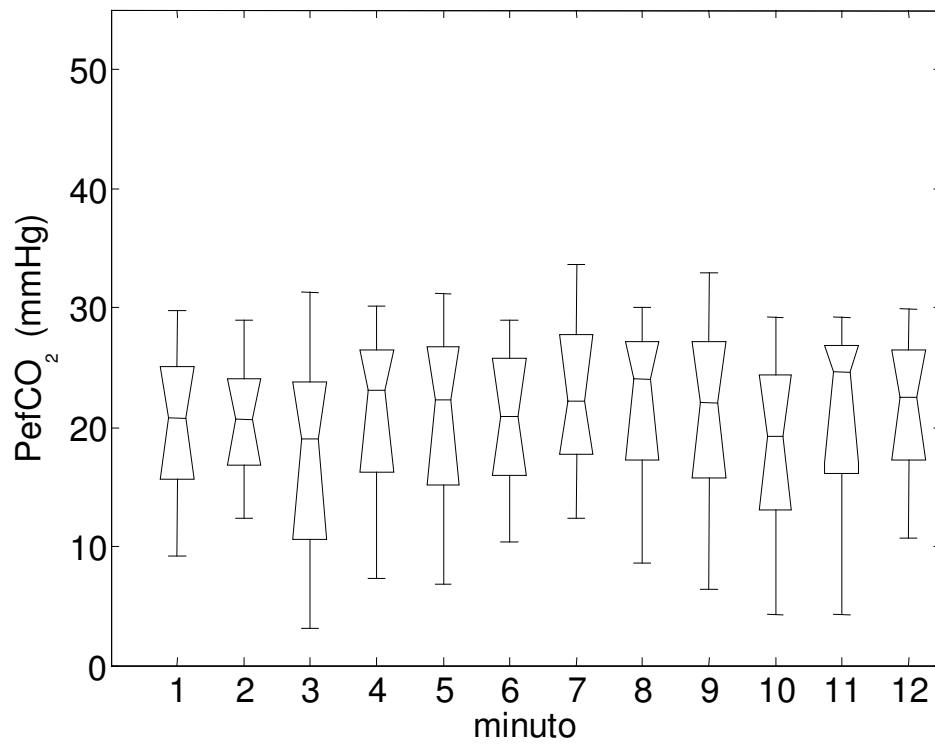


Figura A6.3 - RN 3, inserção /retirada do EM, no 2º minuto

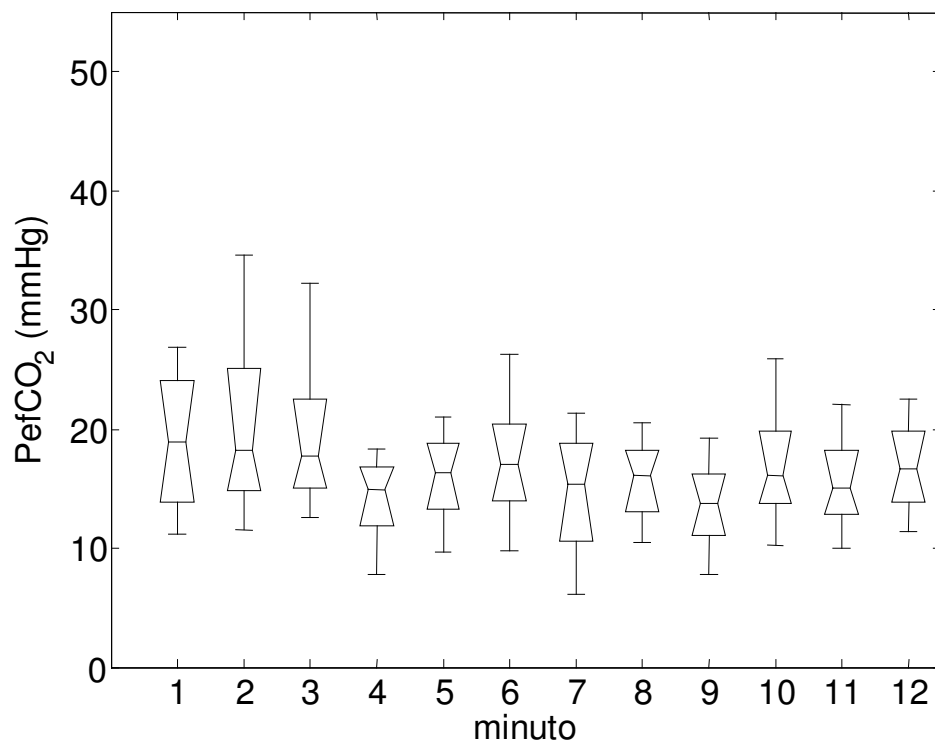
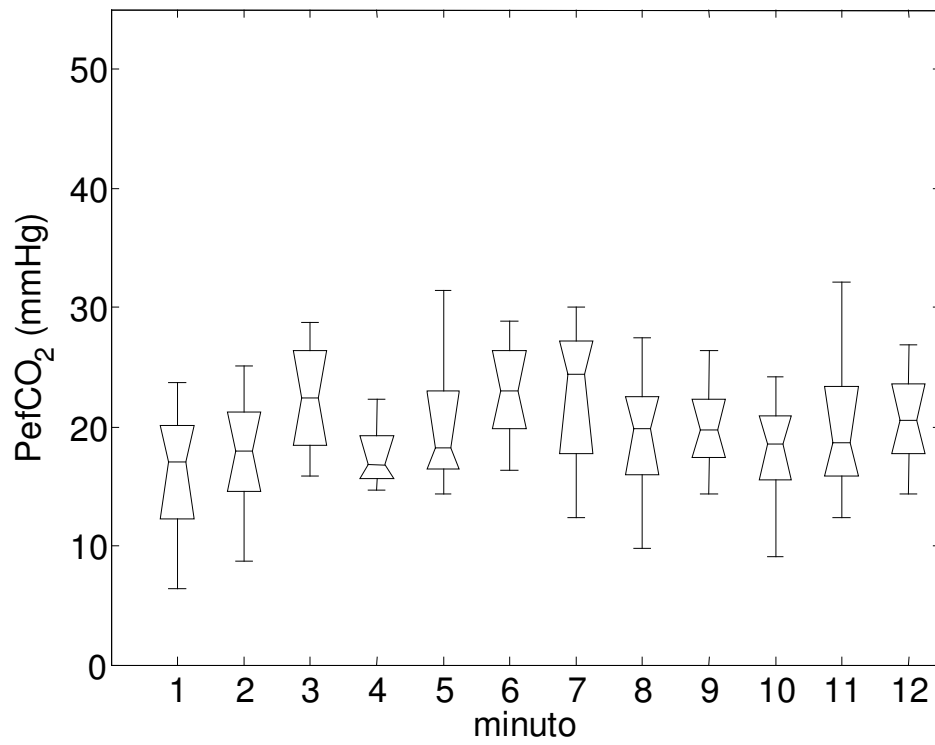


Figura A6.4 - RN 4, inserção /retirada do EM, no 2ª minuto

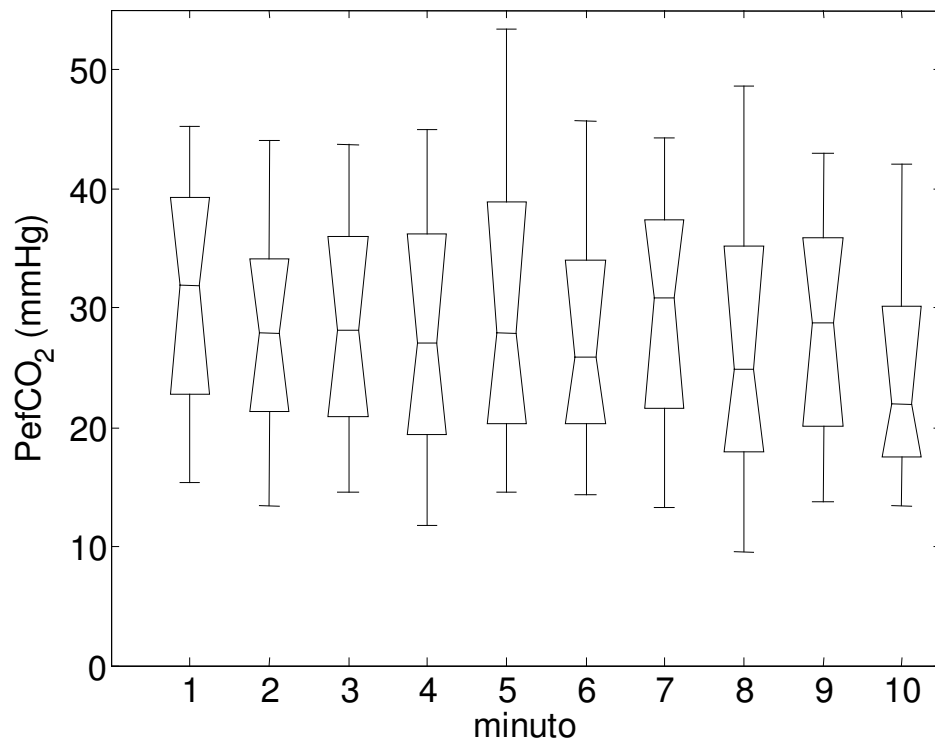
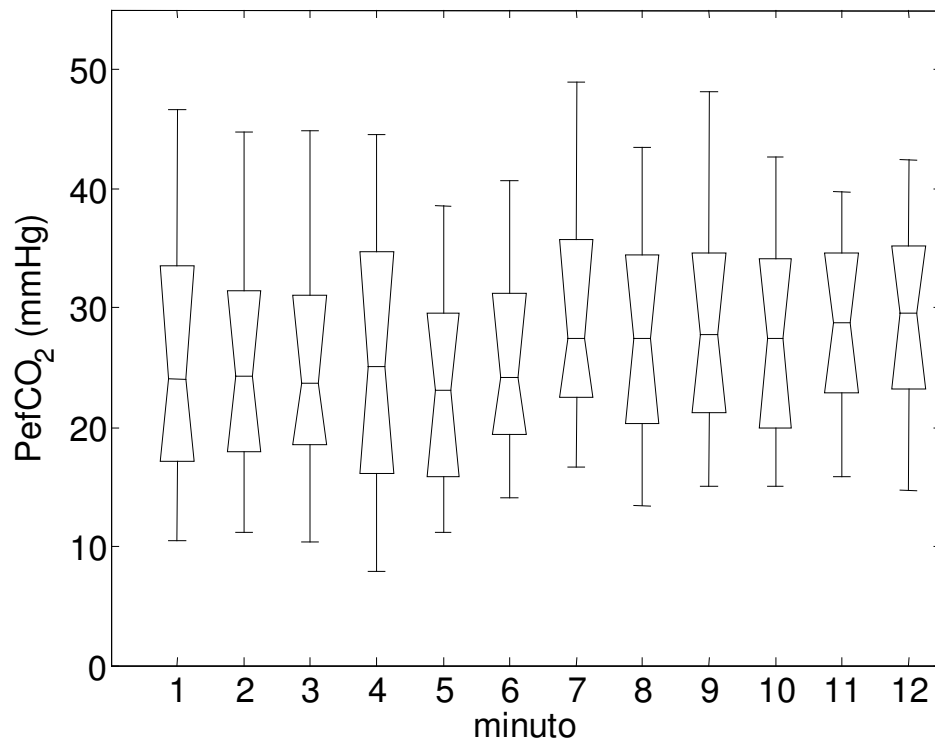


Figura A6.5- RN 5, inserção/retirada do EM no 5° min

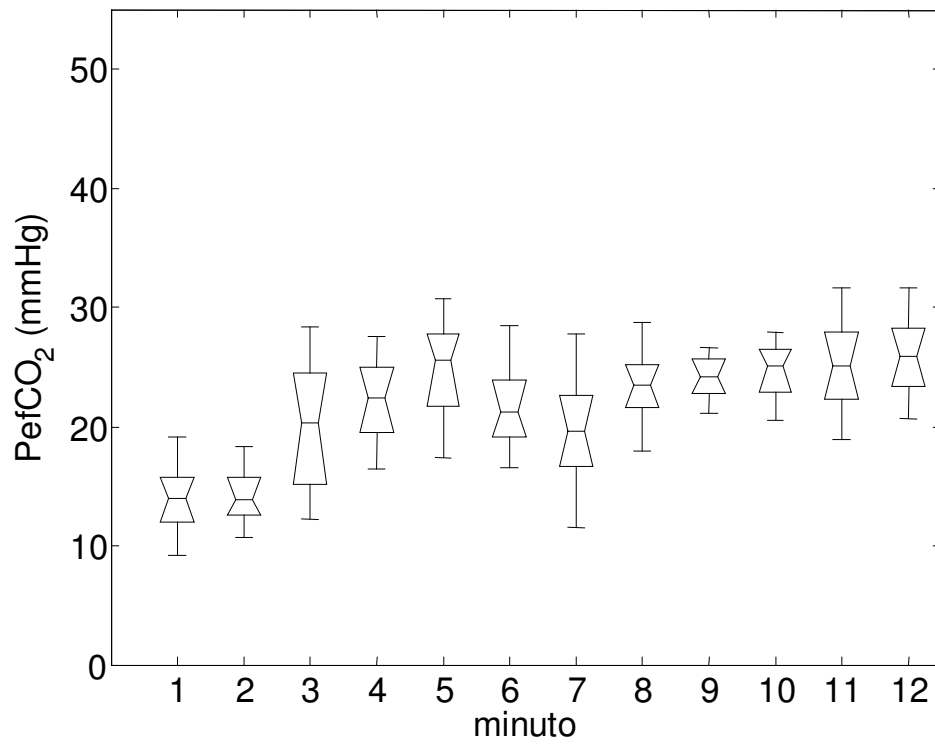


Figura A6.6 - RN 6, inserção do EM no 2º min

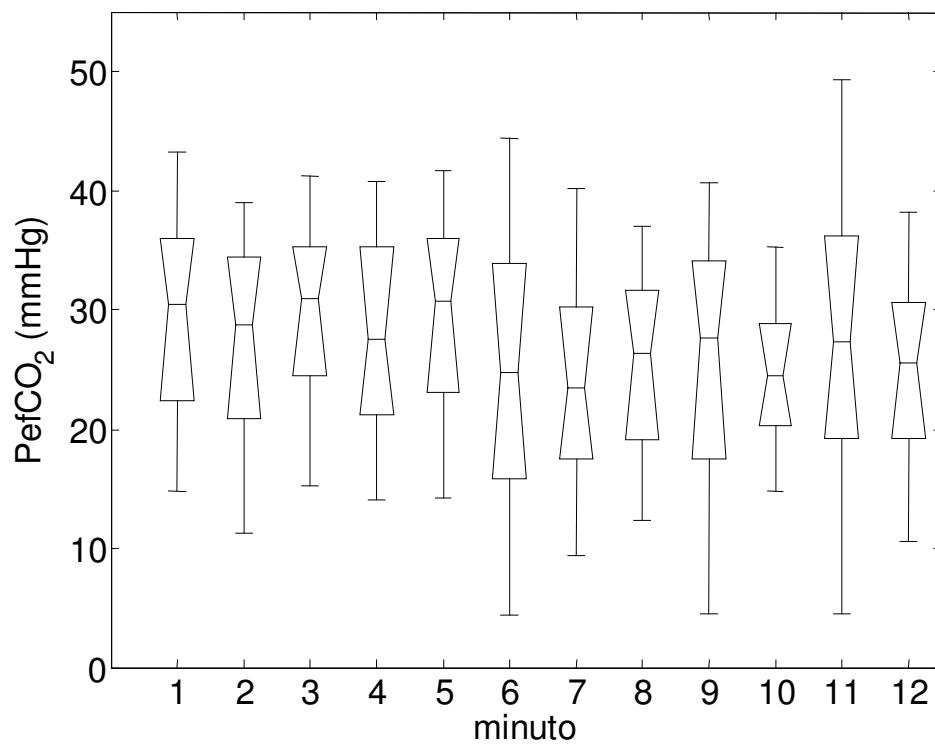
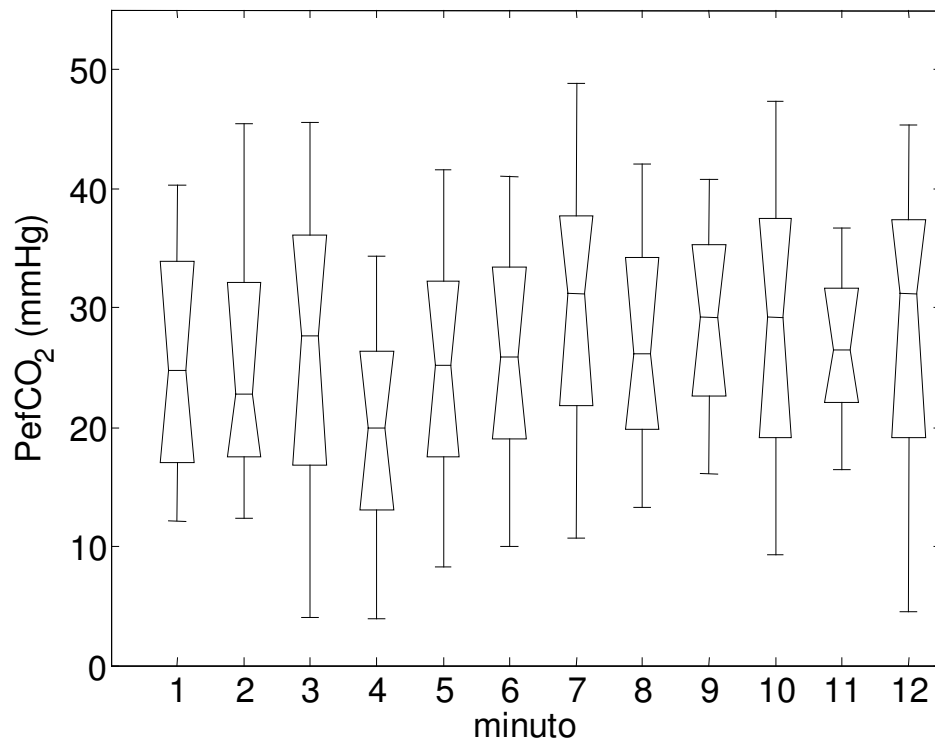


Figura A6.7- RN7, inserção/retirada do EM no 5º min

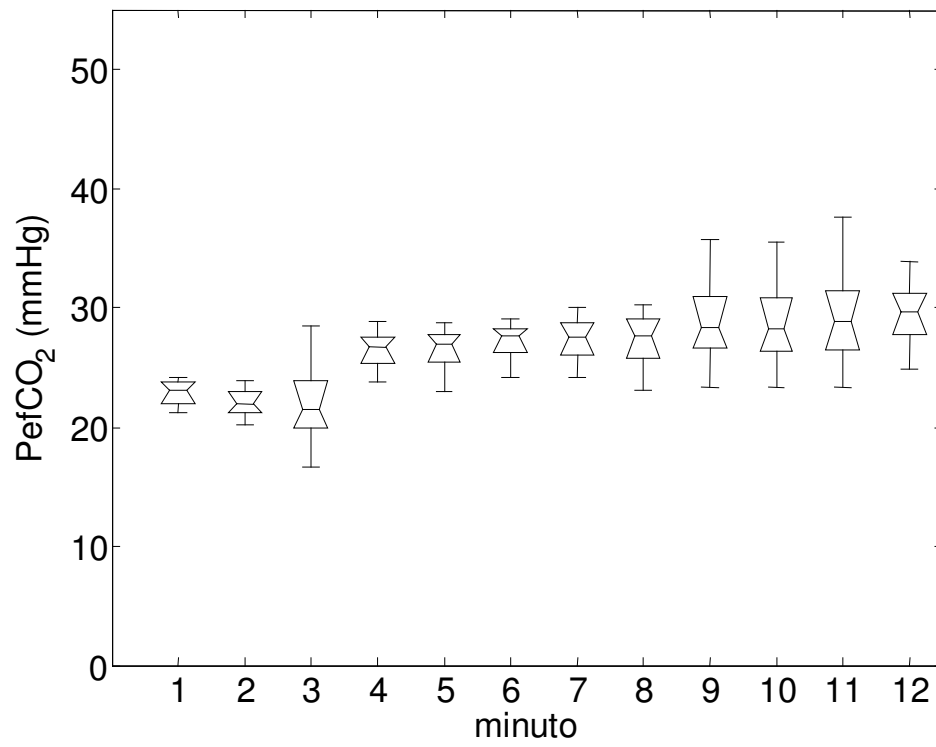


Figura A6.8 - RN 8, inserção do EM no 3º min

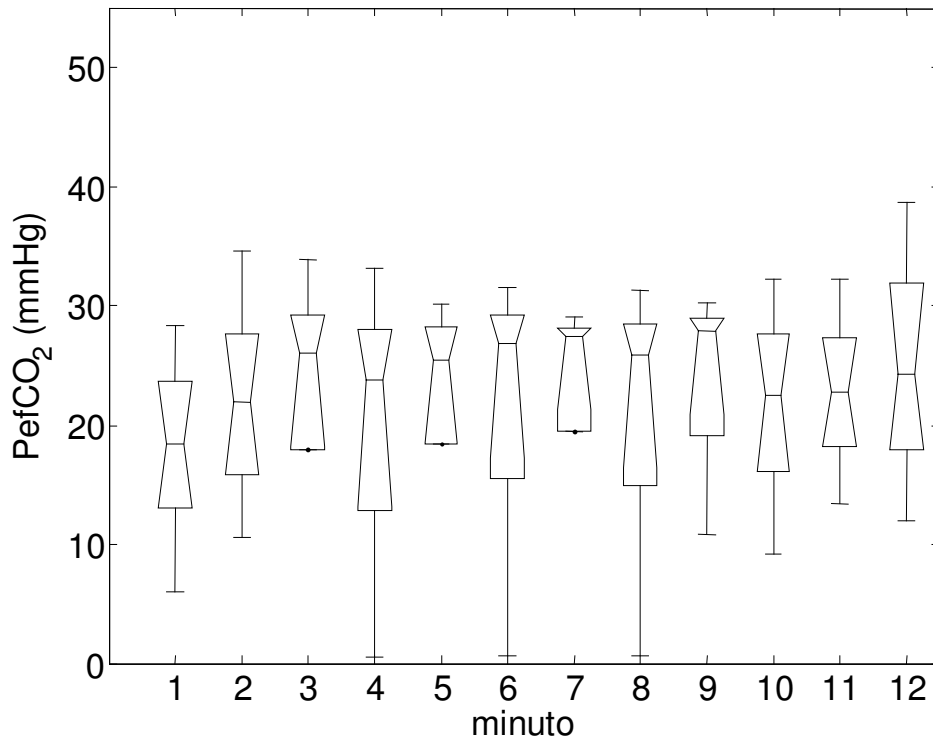
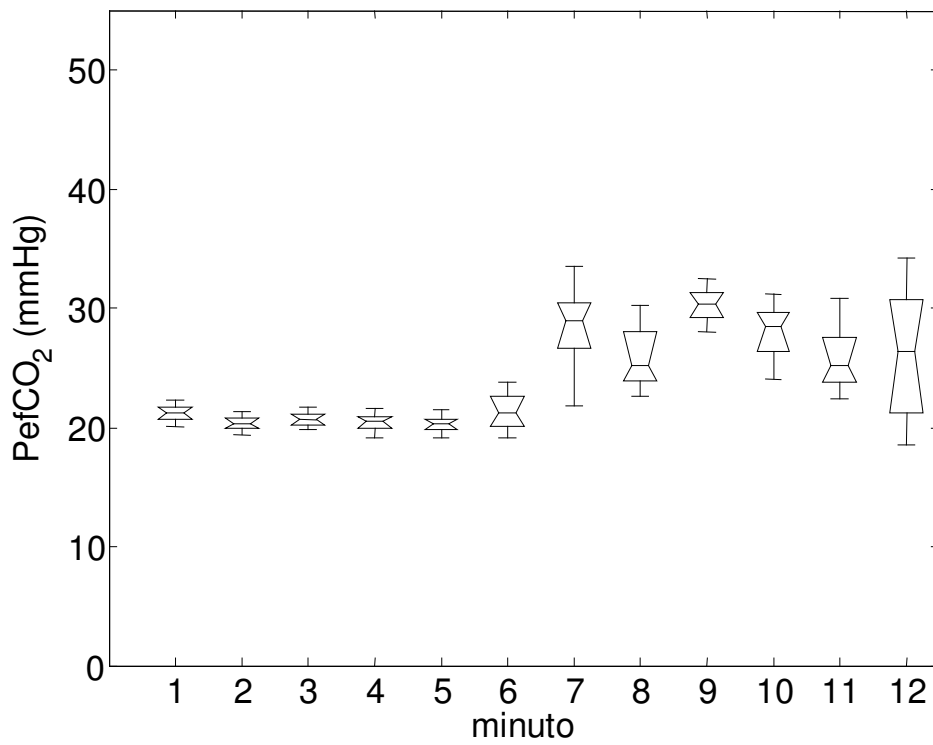


Figura A6.9 - RN 9, inserção/retirada do EM no 7º min



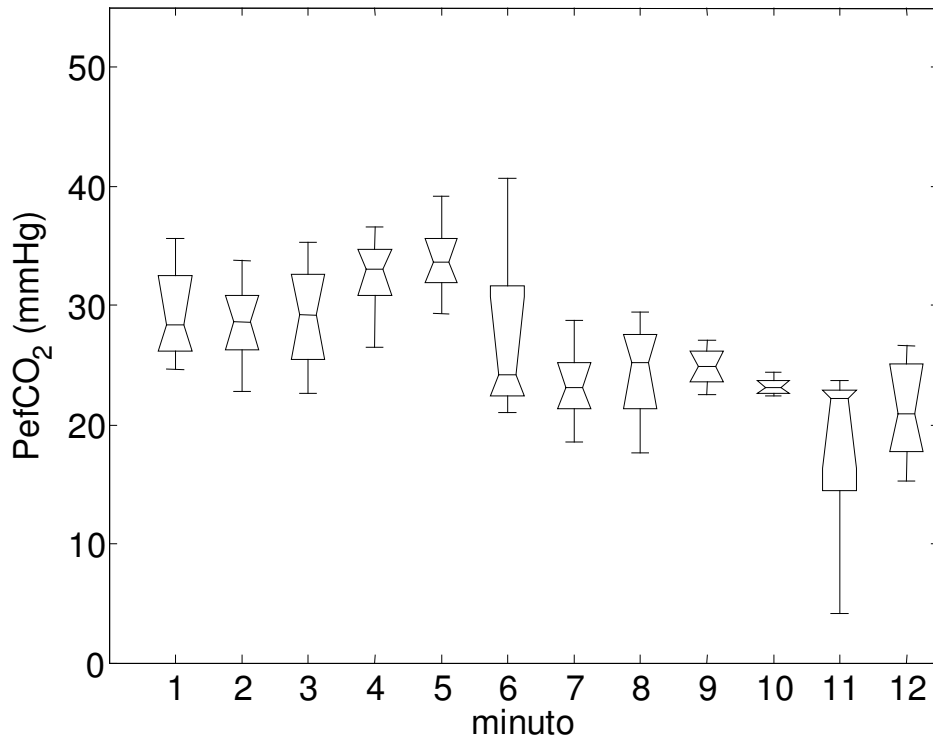
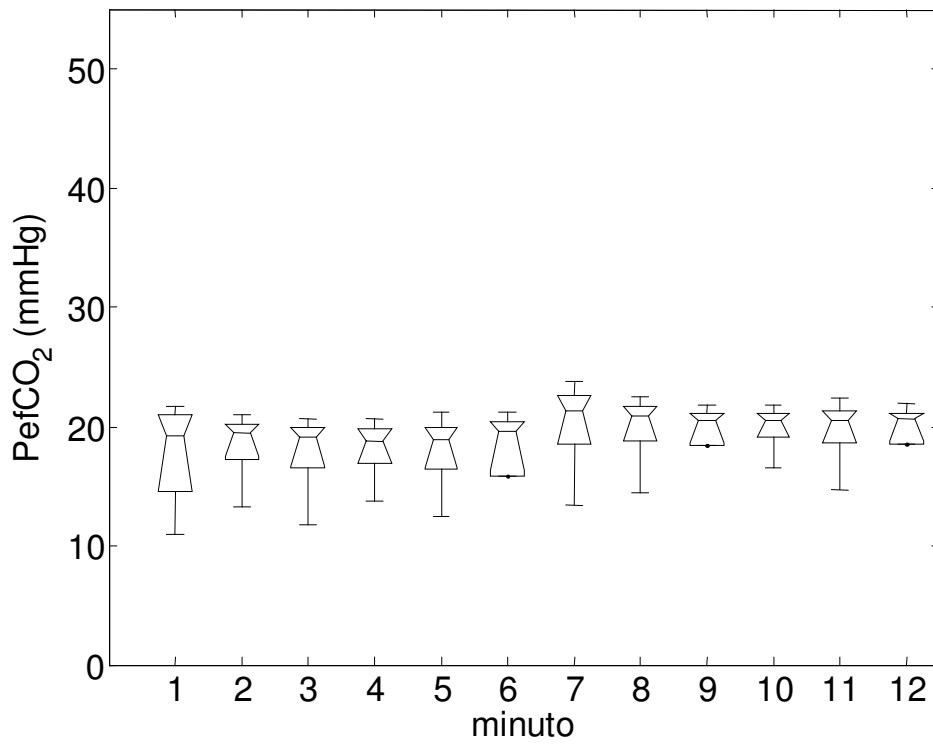


Figura A6.10 - RN 11, inserção /retirada do EM, no 5º minuto



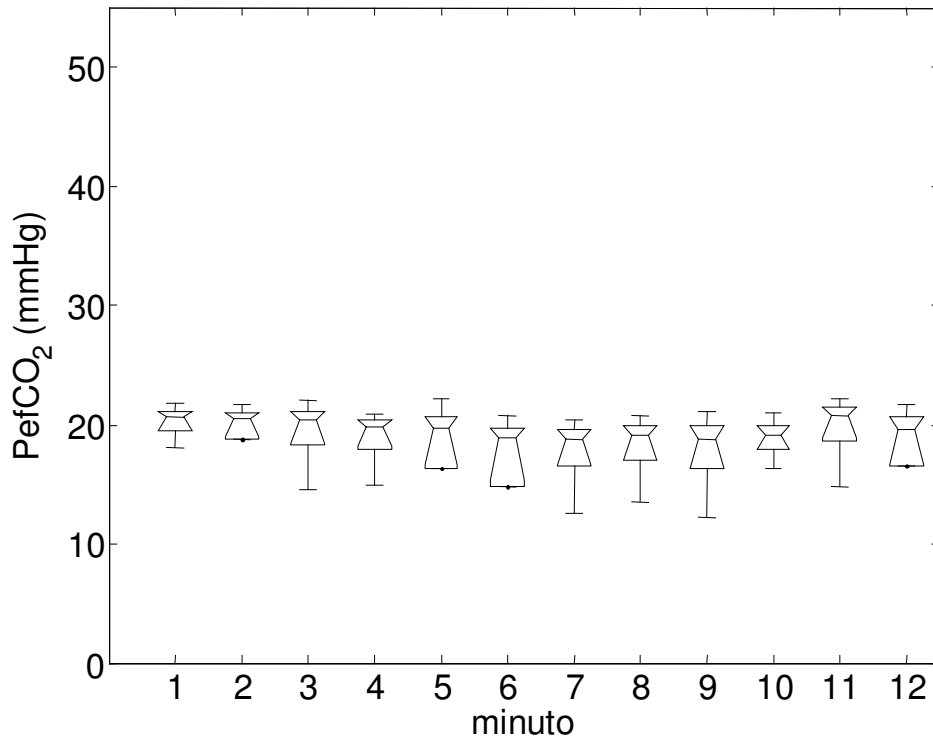


Figura A6.11- RN 12, inserção do EM no 6ºmin e retirada do EM no 5º min

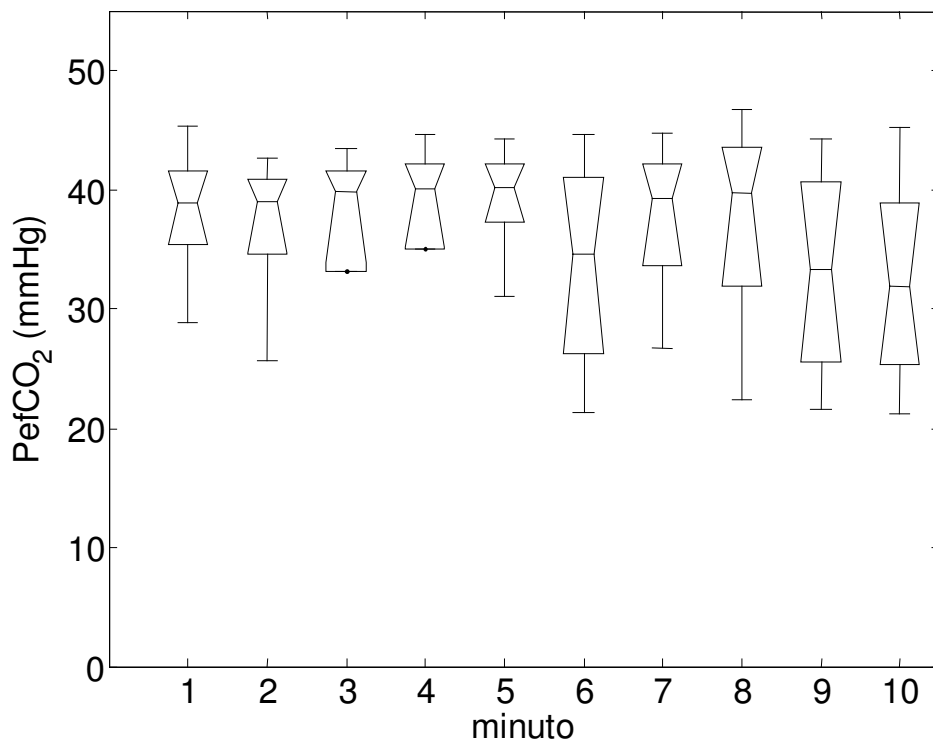


Figura A6.12 - RN 13, inserção do EM no 4º min

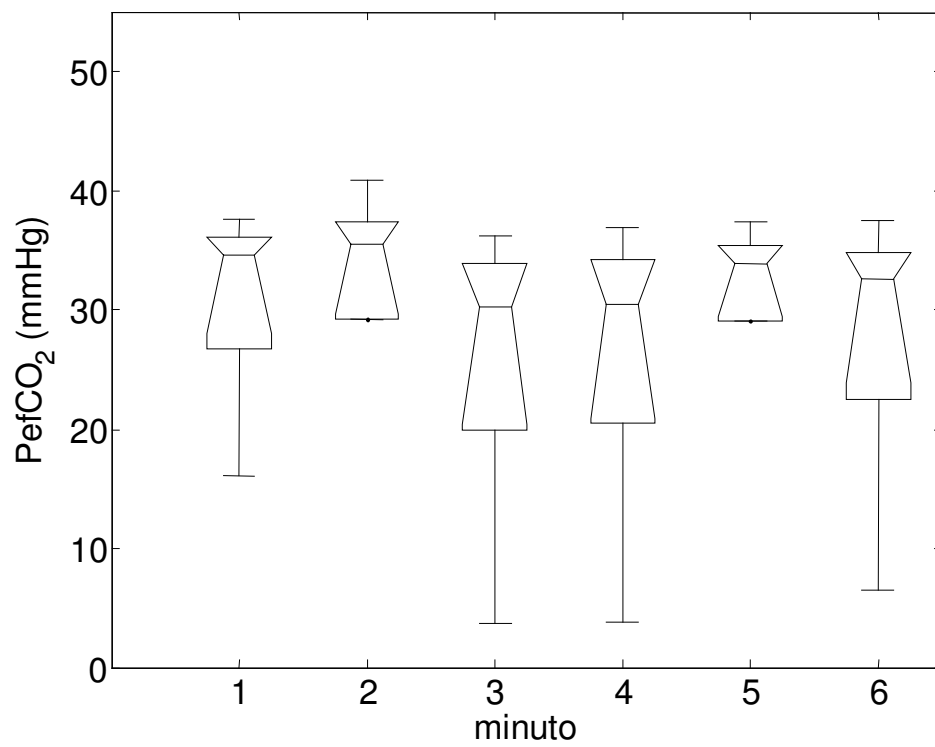
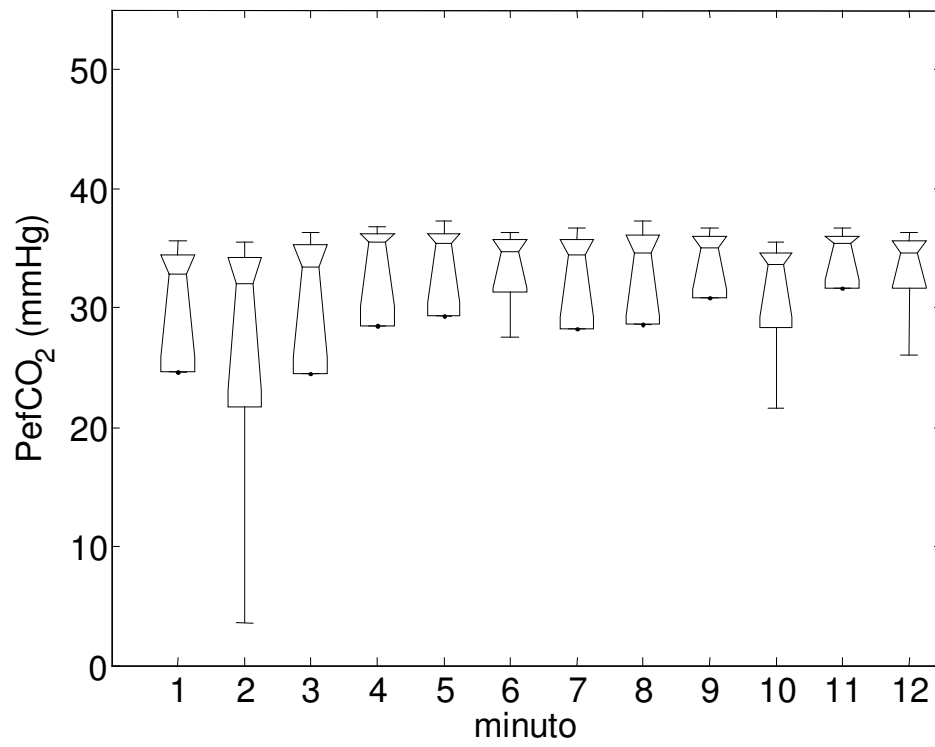


Figura A6.13 - RN 14, inserção /retirada do EM no 2º min

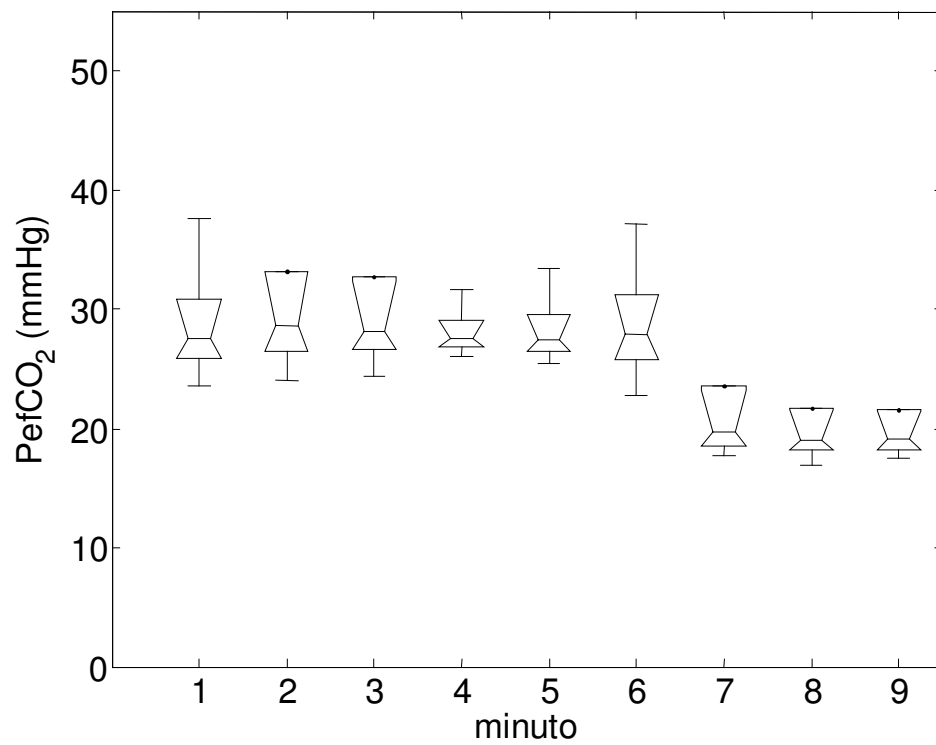
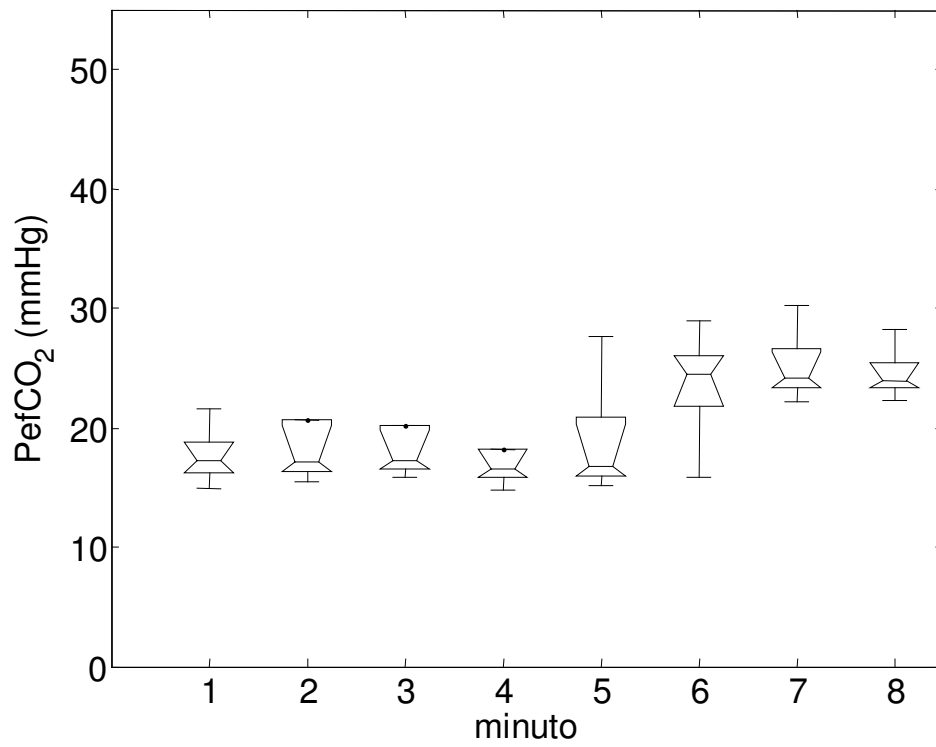


Figura A6.14 - RN 15, inserção do EM no 5º min e retirada no 6ºmin