

COMPARAÇÃO DE MÉTODOS PARA CLASSIFICAÇÃO DA ARRITMIA  
SINUSAL RESPIRATÓRIA DURANTE A VENTILAÇÃO MECÂNICA POR  
PRESSÃO POSITIVA

Nadja Cristinne Silva Carvalho

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. Antonio Giannella Neto, D. Sc.

---

Prof. Jurandir Nadal, D. Sc.

---

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

---

Prof. Antonio Claudio Lucas da Nobrega, D. Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

MAIO DE 2008

CARVALHO, NADJA CRISTINNE SILVA

Comparação de Métodos para  
Classificação da Arritmia Sinusal Respiratória  
durante a Ventilação Mecânica por Pressão  
Positiva [Rio de Janeiro] 2008

xi, 64 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, M. Sc.,  
Engenharia Biomédica, 2008)

Dissertação – Universidade Federal do Rio  
de Janeiro, COPPE

1. Arritmia Sinusal Respiratória
2. Ventilação Mecânica

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

## **Dedicatória**

Aos meus pais, pela sabedoria e honestidade com o qual me educaram e por sempre serem meu porto seguro.

## **Agradecimentos**

Aos meus orientadores, Antonio Giannella Neto e Alessandro Beda, pela confiança, paciência e pelos preciosos momentos de discussão e aprendizado.

À solícita equipe de anestesistas, João Soares, Marcelo Gama de Abreu, Peter Spieth, Fábio Ascoli; sem vocês nada disso seria possível.

À bem humorada equipe de experimentos, Camila Alves e Patrícia Vieira, pelos desesperos, choros, brincadeiras e muitas horas de estudos. Sem vocês teria sido muito mais difícil.

Ao meu irmão, Alysson Roncally, por me apresentar a este mundo e sempre me incentivar a ir além. À minha irmã, Niedja Carvalho, por ser a melhor ponte com o meu passado e quem sempre irá me apoiar no futuro.

Ao Luciano Tahiro Kagami, pelo constante auxílio e disposição.

Ao Frederico Jandre, por sempre conseguir tornar minhas dúvidas compatíveis com o tamanho do meu desespero.

Ao meu noivo, por pacientemente ouvir minhas reclamações, meus choros e sempre conseguir me convencer que tudo estava sob controle e que o Matlab, às vezes, pode ser amigo. Sem ele teria sido impossível concluir este trabalho.

Aos amigos do programa de Engenharia Biomédica; Thiago Cardoso, Paulo Granja, Claudio Paleólogo, Henrique Thadeu, Edgar Taka e a outros de quem sentirei saudades.

Aos professores Márcio Nogueira e Roberto Macoto, por fazerem da COPPE um lugar para voltar.

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

COMPARAÇÃO DE MÉTODOS PARA CLASSIFICAÇÃO DA ARRITMIA  
SINUSAL RESPIRATÓRIA DURANTE A VENTILAÇÃO MECÂNICA POR  
PRESSÃO POSITIVA

Nadja Cristinne Silva Carvalho

Maio/2008

Orientadores: Antonio Giannella Neto

Alessandro Beda

Programa: Engenharia Biomédica

A arritmia sinusal respiratória (ASR) consiste no aumento da frequência cardíaca durante a inspiração e redução da mesma na expiração. Sugere-se que este acoplamento cardio-ventilatório durante a ventilação espontânea (classificado como ASR positiva) aumenta a eficiência das trocas gasosas quando comparado à ausência ou inversão deste padrão (ASR negativa). Durante a ventilação mecânica (VM), onde a maximização da eficiência das trocas gasosas é criticamente importante, a classificação da ASR é controversa e parece ser dependente da metodologia empregada. Este trabalho visa avaliar os níveis de concordância relativos aos diferentes métodos usados para classificação da ASR. Em cinco suínos ventilados mecanicamente, a ASR foi classificada por meio de seis métodos, baseados na avaliação das variações do período cardíaco durante o ciclo respiratório ou na avaliação da função de covariância entre o período cardíaco e o volume inalado, antes e após a indução de lesão pulmonar. Observou-se uma concordância limitada entre os métodos classificatórios utilizados, sugerindo que a ausência de um consenso para classificação da ASR durante a VM é, pelo menos em parte, de origem metodológica. Adicionalmente, nas condições experimentais estudadas, não foi observado um padrão único da ASR, independente do método usado para análise.

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

COMPARISON OF METHODS TO CLASSIFY THE PATTERN OF RESPIRATORY  
SINUS ARRHYTHMIA DURING MECHANICAL VENTILATION WITH  
POSITIVE PRESSURE

Nadja Cristinne Silva Carvalho

May/2008

Advisors: Antonio Giannella Neto

Alessandro Beda

Department: Biomedical Engineering

Respiratory sinus arrhythmia (RSA) consists in an increase of the heart rate during inspiration and a decrease during expiration. It has been suggested that this cardio-ventilatory coupling during spontaneous ventilation (henceforth named positive RSA) improves the efficiency of gas exchange compared to the absence or the inversion of such pattern (negative RSA). During mechanical ventilation (MV), for which maximizing the efficiency of gas exchange is of critical importance, the RSA classification is still object of debate and it seems to be dependent of the adopted methodology. The present work aims at estimating the agreement between different methods for the classification of RSA as positive or negative, and at testing if a consistent pattern of heart period exists during MV. The data of five pigs during MV was acquired and RSA was classified using six objective methods based on different principles, before and after inducing lung injury. The results evidence a limited agreement between such methods, suggesting that the lack of a consensus about RSA pattern during MV is, at least in part, of methodological origin. Additionally, the results also showed the lack of a unique pattern of heart period within the respiratory cycle in the experimental setup considered, independently of the method used for the analysis.

# Índice

<b>1</b>	<b>Introdução .....</b>	<b>1</b>
1.1	Objetivos.....	2
<b>2</b>	<b>Estado da Arte .....</b>	<b>4</b>
2.1	Arritmia sinusal respiratória .....	4
2.2	Gênese da Arritmia sinusal respiratória .....	5
2.3	Influência da ventilação e das concentrações sangüíneas de gases na arritmia sinusal respiratória.....	7
2.3.1	Influência da FR e $V_T$ na arritmia sinusal respiratória .....	7
2.3.2	Influência da $PaCO_2$ e $PaO_2$ na arritmia sinusal respiratória.....	9
2.4	Arritmia sinusal respiratória e as trocas gasosas pulmonares .....	10
2.5	Arritmia sinusal respiratória e a ventilação mecânica.....	13
2.5.1	YLI-HANKALA <i>et al.</i> (1991).....	14
2.5.2	LARSEN <i>et al.</i> , (1999).....	14
2.5.3	TZENG <i>et al.</i> (2005) .....	15
2.5.4	MUTCH <i>et al.</i> (2000).....	16
2.5.5	RONCALLY <i>et al.</i> (2004).....	17
2.5.6	Arritmia sinusal respiratória e a anestesia geral .....	18
<b>3</b>	<b>Materiais e Métodos .....</b>	<b>21</b>
3.1	Grupo amostral .....	21
3.2	Preparação do animal.....	21

3.3	Protocolo experimental.....	23
3.4	Equipamentos e medidas .....	25
3.5	Processamento dos sinais .....	27
3.5.1	Método baseado em Mutch <i>et al.</i> ( $\phi_M$ ) .....	29
3.5.2	Método do gradiente da série dos intervalos R-R ( $\phi_{GRR}$ ) .....	30
3.5.3	Método da posição dos picos de bradicardia e taquicardia ( $\phi_{PB}$ e $\phi_{PT}$ ) .....	30
3.5.4	Método da função de covariância entre V e SRR ( $\phi_{CV}$ e $\phi_{CT}$ ) .....	33
3.6	Análise estatística .....	34
<b>4</b>	<b>Resultados .....</b>	<b>35</b>
4.1	Resultados Gerais .....	35
4.1.1	Amplitude da ASR durante as variações de PEEP e FR .....	35
4.1.2	Classificação da ASR durante as variações de PEEP e FR .....	36
4.2	Resultados específicos .....	39
4.2.1	Classificação da ASR de acordo com a definição SRR1 .....	39
4.2.2	Concordância entre os métodos propostos .....	40
4.2.3	Classificação da ASR de acordo com a definição SRR2.....	41
4.2.4	Concordância para cada método entre as definições SRR1 e SRR2.....	41
<b>5</b>	<b>Discussão .....</b>	<b>43</b>
5.1	Amplitude da ASR durante a ventilação mecânica .....	43
5.2	Classificação da ASR durante a VM .....	45
5.3	Concordância entre os métodos propostos .....	48
5.4	Concordância para cada método entre SRR1 e SRR2.....	49



<b>6</b>	<b>Conclusões .....</b>	<b>52</b>
<b>7</b>	<b>Anexo I.....</b>	<b>54</b>
<b>8</b>	<b>Anexo II .....</b>	<b>56</b>
<b>9</b>	<b>Anexo III.....</b>	<b>57</b>
<b>10</b>	<b>Referências Bibliográficas .....</b>	<b>58</b>

## Lista de Símbolos

Símbolos	Significado	Unidades
ASR	Arritmia sinusal respiratória	
$\Delta T_B$	Posição do pico de bradicardia no ciclo respiratório	
$\Delta T_T$	Posição do pico de taquicardia no ciclo respiratório	
ECG	Eletrocardiograma	
FC	Frequência cardíaca	bpm
$\phi_{CV}$	Classificação da ASR baseada no método da função de covariância entre V e SRR	
$\phi_{CT}$	Classificação da ASR baseada no método da função de covariância entre a forma de onda triangular de V e SRR	
$\phi_{GRR}$	Classificação da ASR com o método do gradiente da série dos intervalos R-R	
$\phi_M$	Classificação da ASR baseada em Mutch et al.	
$\phi_{PB}$	Classificação da ASR baseada na posição do pico de bradicardia.	
$\phi_{PT}$	Classificação da ASR baseada na posição do pico de taquicardia.	
FR	Frequência respiratória	ipm
$\kappa$	Coefficiente de concordância	
$PaCO_2$	Pressão parcial arterial de $CO_2$	mmHg
$PaO_2$	Pressão parcial arterial de $O_2$	mmHg
$PaO_2/FiO_2$	Razão entre a $PaO_2$ e a $FiO_2$	
PCV	Ventilação controlada a pressão	
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração	cmH <sub>2</sub> O

PetCO <sub>2</sub>	Pressão de dióxido de carbono ao final da expiração	mmHg
PR	Período respiratório	s
SARA	Síndrome da angústia respiratória aguda	
SRR	Série dos intervalos R-R	
Te	Tempo expiratório	s
Ti	Tempo inspiratório	s
Ti:Te	Relação entre o tempo inspiratório e expiratório	
V	Volume de gás inalado e exalado	l
VBV	Ventilação biologicamente variável	
VCV	Ventilação controlada a volume	
V <sub>D</sub>	Espaço morto fisiológico	l
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca	
VM	Ventilação mecânica	
V <sub>T</sub>	Volume corrente	ml.kg <sup>-1</sup>

# 1 Introdução

Em determinadas situações a capacidade de ventilar espontaneamente encontra-se reduzida ou extinta. A ventilação mecânica (VM) consiste em uma tecnologia capaz de prover, totalmente ou parcialmente, o trabalho que o corpo precisaria realizar para mover o gás para dentro dos pulmões.

Os objetivos perseguidos pelo Laboratório de Engenharia Pulmonar (LEP), nos últimos cinco anos, visaram à monitorização da mecânica pulmonar e ao controle automático de parâmetros ventilatórios em pacientes sob VM, atendendo a objetivos fisiológicos e clínicos da ventilação mecânica (PINO *et al.*, 2004, CARVALHO *et al.*, 2006).

Mais recentemente, investigou-se a interação entre VM e arritmia sinusal respiratória (ASR), que consiste em fenômeno cardio-ventilatório, onde as flutuações da frequência cardíaca (FC) ocorrem em sincronia com o ciclo ventilatório. Analisou-se como a VM modifica a interação entre os sistemas cardiovascular e ventilatório e os efeitos no acoplamento ventilação/perfusão, com objetivo final de desenvolver um sistema de VM que otimizasse tal acoplamento (RONCALLY *et al.*, 2004).

HAYANO *et al.* (1996) reportaram que, em cachorros, o padrão da ASR observado durante ventilação espontânea (taquicardia durante a inspiração e bradicardia na expiração, classificada na presente pesquisa como ASR positiva), melhora as trocas gasosas pulmonares quando comparado à ausência da ASR ou a inversão da mesma (bradicardia durante inspiração e taquicardia na expiração, classificada na presente pesquisa como ASR negativa). Contudo, o trabalho realizado pelos autores (HAYANO *et al.*, 1996) apresenta algumas limitações. O modelo animal usado (cachorros) durante a ventilação espontânea apresenta uma ASR exacerbada, em relação àquela observada

em humanos; adicionalmente, a ASR produzida por meio da eletro-estimulação do nervo vago é intensificada quando comparada à fisiológica.

Sabendo-se dos possíveis benefícios da VM sobre as trocas gasosas (ANÔNIMO, 2000), torna-se de importância crítica conhecer os efeitos da VM utilizada clinicamente sobre o padrão da ASR, ou seja, se a VM é capaz de gerar uma inversão da ASR.

Apesar da literatura corrente especular alguns dos efeitos da VM sobre a classificação da ASR, até o presente momento não há evidências que o desacoplamento cardio-ventilatório tem implicações clínicas. YLI-HANKALA *et al.* (1991) relataram que humanos anestesiados e paralisados submetidos à VM apresentaram ASR negativa. Entretanto, LARSEN *et al.* (1999) observaram que, apenas três de 10 pacientes submetidos à VM apresentaram ASR negativa. Em outro estudo (MUTCH *et al.*, 2005), realizado em suínos ventilados mecanicamente, foi relatado a presença da ASR positiva.

A discrepância observada entre a literatura mencionada pode ser, em parte, de origem fisiológica. Contudo, a componente metodológica também parece contribuir para a falta do consenso entre os autores (YLI-HANKALA *et al.*, 1991, LARSEN *et al.*, 1999, MUTCH *et al.*, 2005), considerando que as metodologias adotadas para análise da ASR são diferentes e, em alguns estudos, não são claramente explicadas.

A partir deste problema, a presente pesquisa comparou diferentes métodos para classificar a ASR como positiva e negativa (utilizando também uma definição alternativa da série dos intervalos R-R, que constitui o dado primário para tal classificação), em suínos saudáveis e após a indução da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

## **1.1 Objetivos**

O presente trabalho visa:

- Avaliar os efeitos de alguns parâmetros da VM - pressão positiva ao final da expiração (PEEP) e frequência respiratória (FR) - sobre as características (amplitude

e padrão ao longo do ciclo respiratório) da arritmia sinusal respiratória, em suínos saudáveis e após a indução da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA).

- Classificar o padrão da ASR durante os ajustes dos parâmetros ventilatórios na VM por meio de diferentes métodos objetivos, e avaliar o nível de concordância entre as diferentes metodologias.

## 2 Estado da Arte

### 2.1 Arritmia sinusal respiratória

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) refere-se às flutuações espontâneas da FC, que correspondem às arritmias sinusais fisiológicas observadas no eletrocardiograma (ECG) (HAYANO & YASUMA, 2003) e as suas características são extensivamente utilizadas como índices da atividade nervosa autonômica em humanos (CAMM *et al.*, 1996).

A VFC é composta por dois componentes principais:

- Ondas de Mayer (0,05 – 0,15 Hz) – relacionam-se às variações periódicas da pressão arterial (KOBAYASHI, 1998). A modulação desta componente é controversa; é proposto que esta banda de baixas frequências seja mediada pela atividade simpática, assim como por uma mistura das atividades simpática e parassimpática (CAMM *et al.*, 1996).
- Arritmia sinusal respiratória (ASR) (0,15 – 0,5 Hz) – consiste em variações da FC relacionada à respiração e mediada pelas eferências cardíacas vagais, de modo que a FC, em humanos saudáveis respirando espontaneamente, aumenta durante a inspiração e diminui durante a expiração (KOBAYASHI, 1998), como apresenta a Figura 2.1.

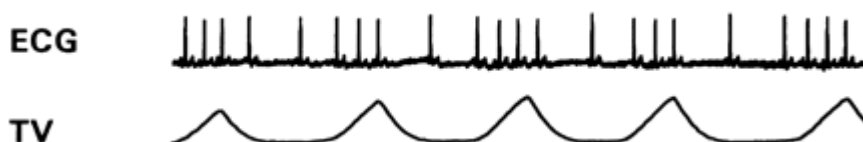


Figura 2.1: Arritmia Sinusal Respiratória em cachorros (Adaptado de HAYANO *et al.*, 1996). TV refere-se ao volume de gás inalado (crescente) e exalado (decrecente). Observa-se no traçado do ECG o aumento da FC durante a inspiração e redução da mesma durante a expiração.

A ASR tem sido foco de estudos desde sua primeira descrição realizada por Stephen Hales em 1733, não apenas por ser um índice da atividade autonômica, mas

também porque a variabilidade cardiovascular relacionada à ventilação é capaz de transmitir informações acerca de processos fisiopatológicos e seus prognósticos (PIEPOLI *et al.*, 1997).

## **2.2 Gênese da Arritmia sinusal respiratória**

Em mamíferos, dois mecanismos principais têm sido reconhecidos como geradores da ASR; o mecanismo central e os mecanismos periféricos, que incluem os barorreceptores arteriais e os receptores de estiramento pulmonares e atriais (YASUMA & HAYANO, 2004).

A teoria central, baseada em experimentos humanos e animais, considera que a ASR origina-se da modulação direta dos neurônios pré-ganglionares pelo centro respiratório. As fibras eferentes cardíacas vagais excitam-se, preferivelmente, durante a expiração. Evidências dessa teoria, em humanos, foram observadas quando ainda se verificava mudança na FC mesmo na ausência de movimentos respiratórios. Entretanto, em humanos, a contribuição relativa à variação do ritmo cardíaco devido ao centro respiratório, ainda é difícil de ser determinada precisamente (ECKBERG, 2003, YASUMA & HAYANO, 2004).

Os barorreceptores são sensíveis à pressão arterial sistêmica de forma indireta, através da distensão dos receptores localizados nas paredes da artéria carótida e da aorta, sendo responsáveis pela regulação da pressão arterial. Durante a inspiração ocorre a diminuição da pressão intratorácica e aumento do retorno venoso. Quando esse sangue atinge o lado esquerdo do coração o débito ventricular esquerdo aumenta, elevando a pressão arterial. O impulso resultante do estiramento dos barorreceptores é transmitido ao centro nervoso alcançando o núcleo do trato solitário, localizado no bulbo. Como resposta, ocorre uma inibição da descarga simpática para os vasos periféricos com subsequente diminuição da FC. Reciprocamente, a diminuição da pressão arterial reduz



a descarga aferente dos barorreceptores causando um aumento reflexo da FC (SIMON, 2002).

TAHA *et al.* (1995) sugeriram que os receptores de estiramento pulmonar exercem um papel importante na gênese da ASR. Durante a pesquisa, avaliou-se a contribuição dos receptores pulmonares e torácicos em pacientes com pulmões transplantados e verificou-se que os pacientes transplantados de pulmão tinham, aproximadamente, metade da amplitude da ASR em comparação ao grupo controle (pacientes normais e um transplantado de fígado). Os autores concluíram que o “*feedback*” vagal conseqüente ao estiramento pulmonar modula a eferência ao nodo sinusal. Contudo, KOH *et al.* (1998) observaram que, apesar da eferência relativa aos receptores de estiramento pulmonar e intratorácico contribuir para as flutuações da FC durante o ciclo respiratório humano, esta contribuição é muito pequena.

Existem receptores de estiramento, nos átrios, que podem evocar aumento da FC em resposta ao aumento da pressão. Um aumento adicional de 40 a 60% na FC é causado pelos receptores de estiramento atriais, por meio do reflexo de Brainbridge. Durante o ciclo respiratório as alterações da pressão intratorácica ocasionam mudanças no débito ventricular esquerdo e na pressão arterial. Assim, a diminuição da pressão intratorácica durante a inspiração aumenta o retorno venoso para o lado direito do coração, provocando o estiramento do átrio direito e conseqüentemente dos receptores atriais (GUZ *et al.*, 1987). Estes receptores transmitem os sinais aferentes para o bulbo, através dos nervos vagos. A seguir, são transmitidos sinais eferentes tanto pelos nervos vagais quanto simpáticos, produzindo o aumento da FC e presumivelmente, na força de contração.

O sinal de variabilidade cardiovascular reflete a dinâmica entre as mudanças da função cardiovascular e a resposta dos sistemas regulatórios. A maioria das teorias

apresenta mecanismos que contribuem para origem da ASR. Desta forma, redundâncias entre os diversos sistemas envolvidos na gênese da ASR, talvez expliquem a dificuldade na identificação de qual mecanismo especificamente é realmente responsável pela ASR.

### **2.3 Influência da ventilação e das concentrações sanguíneas de gases na arritmia sinusal respiratória**

A interação cardio-ventilatória é um fenômeno de difícil interpretação, pois está sujeita à modulação de diversas origens (YASUMA & HAYANO, 2004). Nesta seção serão abordados alguns dos fatores capazes de influenciar as características da ASR, como a frequência respiratória (FR), o volume corrente ( $V_T$ ) e os níveis arteriais pressóricos de  $CO_2$  e  $O_2$  (respectivamente,  $PaCO_2$  e  $PaO_2$ ).

#### **2.3.1 Influência da FR e $V_T$ na arritmia sinusal respiratória**

HIRSCH & BISHOP (1981), BROWN *et al.* (1993) e KOBAYASHI, (1998) demonstraram, em indivíduos saudáveis ventilando espontaneamente, os efeitos do  $V_T$  e da FR sobre a amplitude da ASR.

HIRSCH & BISHOP (1981) investigaram a influência da FR, mantendo o  $V_T$  fixo e analisando as oscilações da FC durante cada ciclo respiratório. De acordo com os autores, a diminuição da FR ocasiona um aumento da amplitude da ASR, atingindo o valor máximo na FR próxima a 6 ipm. A influência do  $V_T$  foi investigada por meio da respiração sustentada (apnéia ao final da inspiração, em volumes acima da capacidade residual funcional), verificando que conforme o  $V_T$  aumenta, há um aumento concomitante na amplitude da ASR.

Os resultados observados por HIRSCH & BISHOP (1981) coincidem com os apresentados por BROWN *et al.* (1993) que verificaram que o pico de máxima energia

do espectro de potência da série dos intervalos R-R coincide com a FR em torno de 10 ipm, (Figura 2.2).

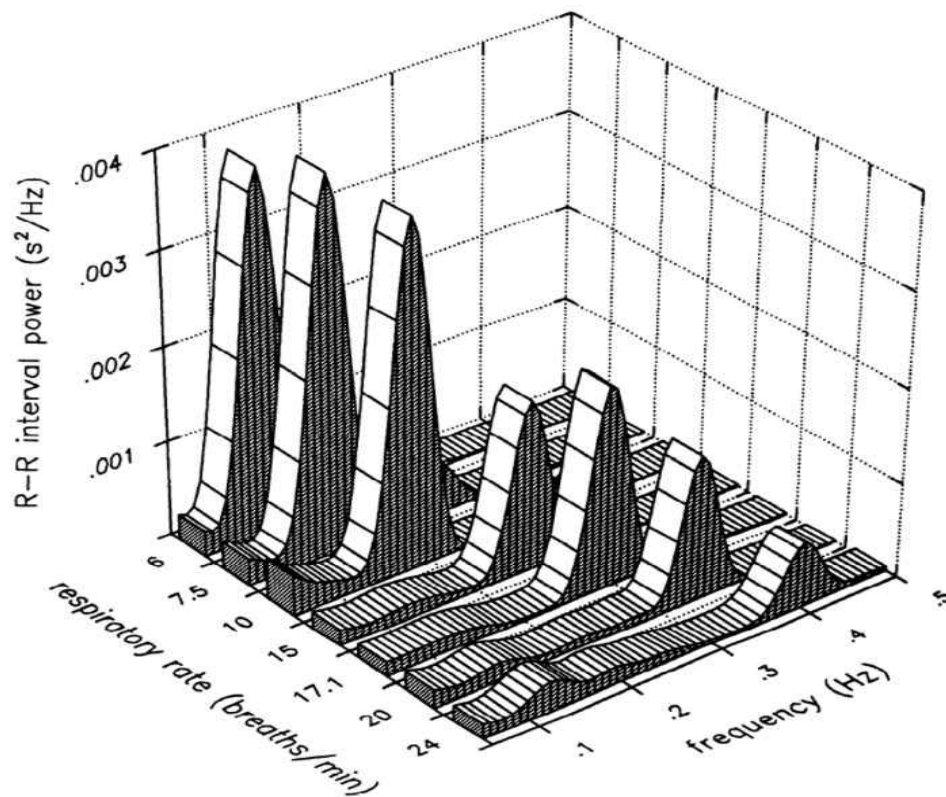


Figura 2.2- Espectro da potência da série dos intervalos R-R nas frequências respiratórias de 6; 7,5; 10; 15; 17,1; 20 e 24 ipm com o  $V_T$  fixo de 1000 ml. A amplitude da arritmia sinusal respiratória diminui à medida que a frequência respiratória aumenta (Brown *et al.*, 1993).

A existência de relação linear entre a amplitude da ASR e o  $V_T$ , previamente reportada (HIRSCH & BISHOP, 1981), foi confirmada por KOBAYASHI (1998). O autor analisou a amplitude da ASR em diferentes valores de  $V_T$  e durante duas FR, como apresentado na Figura 2.3.

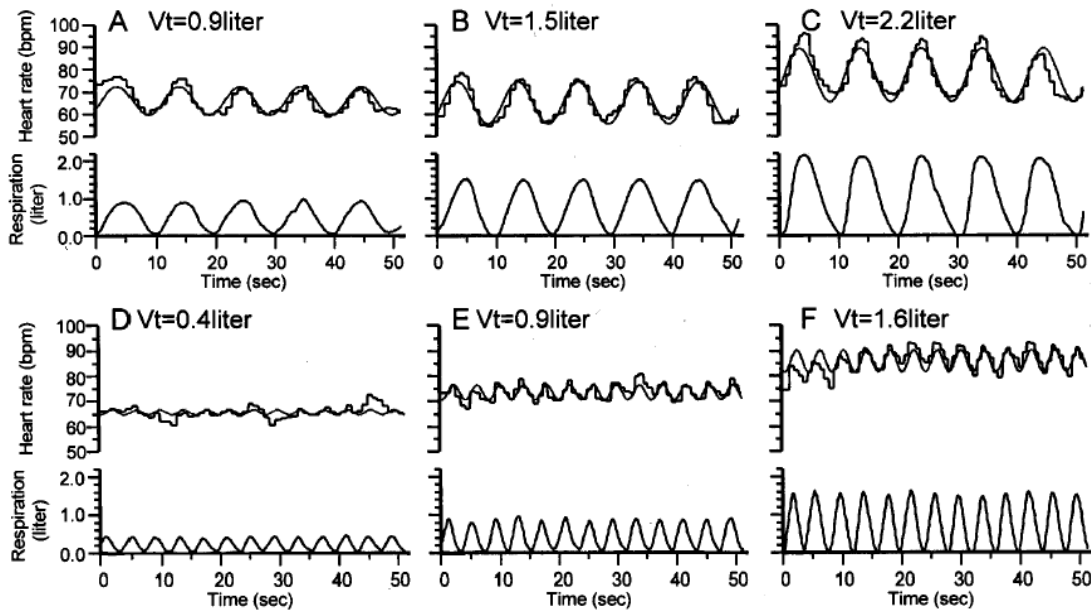


Figura 2.3- Gráficos A, B, C apresentam as variações da FC (gráficos superiores) em relação à ventilação (gráficos inferiores) com a frequência respiratória de 0,1 Hz, enquanto os gráficos D, E, F apresentam as variações da FC durante a ventilação com a frequência respiratória de 0,25 Hz. A maior amplitude das variações da FC foi observada nos maiores valores de  $V_T$  (KOBAYASHI, 1998).

### 2.3.2 Influência da $PaCO_2$ e $PaO_2$ na arritmia sinusal respiratória

Estudos recentes (YASUMA *et al.*, 2001, YASUMA & HAYANO, 2004) têm mostrado que não apenas os parâmetros ventilatórios (FR e  $V_T$ ) afetam a ASR, mas os níveis da pressão parcial no sangue arterial de  $CO_2$  e  $O_2$  também parecem influenciar as características da ASR.

SASANO *et al.* (2002) observaram que o aumento dos níveis de  $CO_2$  promove diretamente o aumento da amplitude da ASR em humanos conscientes, mesmo quando as influências das alterações no  $V_T$  e na FR são prevenidas, e sugeriram que o aumento na amplitude da ASR favoreceria a eliminação do  $CO_2$ .

YASUMA *et al.* (2001) compararam os efeitos diretos da queda dos níveis de  $O_2$  (hipóxia) e o aumento nos níveis de  $CO_2$  (hipercapnia) sobre a amplitude da ASR em cachorros conscientes. Os autores observaram que a ASR é atenuada progressivamente durante a hipóxia, enquanto que durante a hipercapnia é intensificada.

A hipóxia e a hipercapnia estimulam os quimiorreceptores periféricos e centrais, respectivamente, e produzem um aumento substancial na ventilação, entretanto de formas diferentes; a hipercapnia relaciona-se com um aumento do  $V_T$ , enquanto que a hipóxia promove um aumento na FR (YASUMA *et al.*, 2001). Sabendo-se dos efeitos da FR e do  $V_T$  sobre a ASR, como reportado no item 2.3.1, as mudanças concomitantes da FR e do  $V_T$  devem ser consideradas na análise dos efeitos da hipóxia e hipercapnia sobre a amplitude da ASR.

Os quimiorreceptores periféricos são células localizadas nos corpos aórticos e carotídeos, ativadas tanto pela hipoxemia quanto pela hipercapnia ou pelo aumento da concentração de íons hidrogênio ( $[H^+]$ ). Quando a  $PaCO_2$  ou a  $[H^+]$  arterial superam os valores basais, há um aumento na transmissão dos sinais aferentes (vagais) para os centros nervosos bulbares. A estimulação quimiorreflexa ocorre de forma dinâmica para a  $PaCO_2$  e  $[H^+]$  arterial, sendo que o mesmo não ocorre quando os quimiorreceptores são estimulados pela redução da  $PaO_2$  (MARSHALL, 1994).

A resposta cardiovascular primária à estimulação quimiorreflexa é a bradicardia, através da estimulação direta da atividade vagal dos neurônios pré-ganglionares cardíacos. A resposta secundária é oposta à primária, isto é, leva a uma taquicardia reflexa pela estimulação dos neurônios inspiratórios, que promovem inibição vagal dos neurônios pré-ganglionares cardíacos. Além disso, o aumento do  $V_T$  acarreta a estimulação dos receptores de estiramento pulmonar conduzindo também à taquicardia, podendo mascarar os efeitos primários da estimulação quimiorreflexa quando o padrão ventilatório não é controlado (MARSHALL, 1994).

## **2.4 Arritmia sinusal respiratória e as trocas gasosas pulmonares**

A ventilação pulmonar encarrega-se do deslocamento do oxigênio atmosférico para o leito alveolar onde ocorrerá o processo de oxigenação do sangue venoso

denominado hematose. Um importante aspecto na otimização da hematose é a relação entre a ventilação alveolar e a perfusão sanguínea nos capilares alveolares (WEST, 1994).

Em humanos hígidos, aproximadamente 10% do volume de sangue contido em toda a vasculatura é distribuído na circulação pulmonar, e 10 a 15% deste sangue encontram-se em capilares alveolares (WEST, 1994). Supõe-se que o aumento da FC durante a fase inspiratória produz uma relação ventilação-perfusão próxima da unidade e uma redução do *shunt* intrapulmonar, elevando a PaO<sub>2</sub> (HAYANO *et al.*, 1996, GIARDINO *et al.*, 2003).

HAYANO *et al.* (1996) avaliaram, em cachorros anestesiados, a hipótese que a ASR beneficia as trocas gasosas pulmonares através do ajuste entre a perfusão e a ventilação em cada ciclo respiratório. Para isto, a ASR foi gerada por meio de estímulos elétricos no nervo vago durante a ventilação com pressão negativa, realizada por meio da eletro-estimulação no nervo frênico. A estimulação vago ocorria em três condições: apenas durante a expiração, nomeada como ASR artificial (na presente pesquisa refere-se à ASR positiva), apenas durante a inspiração, nomeada como ASR inversa (na presente pesquisa refere-se à ASR negativa) e estimulação em intervalos constantes (controle) independente do padrão respiratório, causando a mesma FC média das outras condições. Os efeitos esperados da ASR artificial e ASR inversa durante a inspiração e expiração são apresentados na Figura 2.4. Observa-se que a ASR artificial associa-se a uma maior perfusão sanguínea (taquicardia) durante a inspiração, ou seja, ocorre um melhor acoplamento entre o sistema cardio-ventilatório. Contrariamente, esse acoplamento é perdido quando a taquicardia ocorre durante a expiração (ASR inversa).

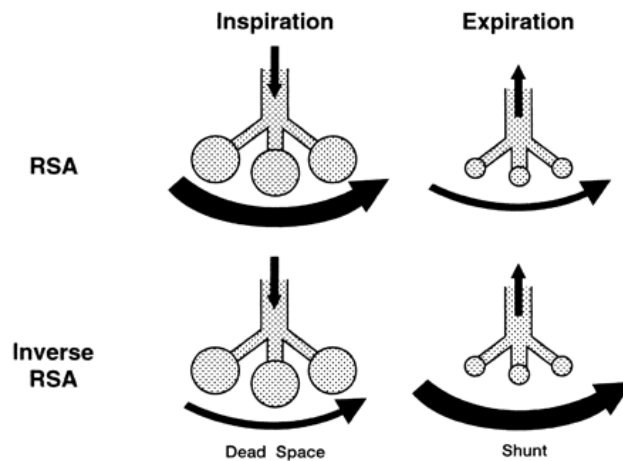


Figura 2.4- Efeitos da arritmia sinusal respiratória (ASR) e da ASR inversa na relação no volume do gás nos alvéolos e no fluxo sanguíneo nos capilares durante a inspiração e expiração. Setas horizontais e verticais indicam o volume do fluxo sanguíneo e a direção do fluxo do gás, respectivamente (HAYANO *et al.*, 1996).

Com este modelo, verificou-se que flutuações na ocorrência dos batimentos cardíacos em sincronia com as mudanças do volume pulmonar (ASR artificial) resultam em diminuição na razão entre o espaço morto fisiológico e volume corrente ( $V_D/V_T$ ) e na fração de *shunt* intrapulmonar ( $Q_{sp}/Q_t$ ), com conseqüente melhora do transporte de oxigênio comparado ao grupo controle. De forma contrária, durante a ASR inversa (estimulação vagal sincronizada com a inspiração) evidenciou-se um aumento na  $V_D/V_T$  e  $Q_{sp}/Q_t$ , além de reduzir o consumo de oxigênio em relação ao grupo controle, como apresenta a Figura 2.5.

Mais recentemente, GIARDINO *et al.* (2003) observaram que a ASR associa-se com a melhora das trocas gasosas pulmonares em humanos saudáveis, mesmo após o controle dos efeitos da FR e do  $V_T$ . Estes achados são consistente com a hipótese de HAYANO *et al.* (1996) ao afirmar que a eficiência das trocas gasosas é aumentada pelo ajuste da ventilação com a perfusão em cada ciclo respiratório.

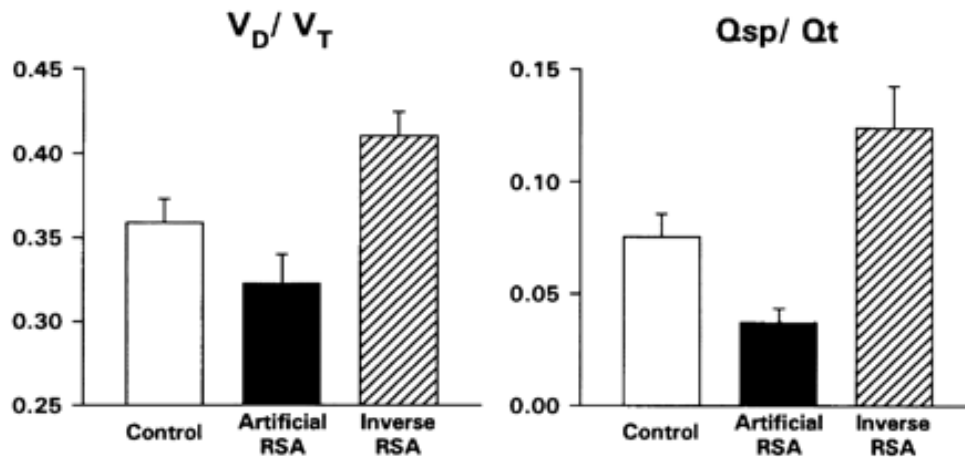


Figura 2.5: Efeitos da arritmia sinusal respiratória (ASR) artificial e ASR inversa na razão entre espaço morto fisiológico e volume corrente ( $V_D/V_T$ ) e na fração de *shunt* intrapulmonar ( $Q_{sp}/Q_t$ ) (HAYANO *et al.*, 1996).

## 2.5 Arritmia sinusal respiratória e ventilação mecânica

A ventilação mecânica (VM) consiste em um suporte ventilatório durante uma enfermidade aguda ou situações potencialmente perigosas, como em pós-operatórios e durante anestesia. Os objetivos fisiológicos são garantir adequada ventilação alveolar, oxigenação arterial, oferta de oxigênio aos tecidos, evitar atelectasia e diminuição da capacidade residual funcional, e reduzir o trabalho muscular respiratório. Os objetivos clínicos visam reverter quadros de hipoxemia, acidose respiratória e fadiga dos músculos respiratórios; reduzir o desconforto respiratório e o consumo de oxigênio sistêmico e miocárdico; prevenir atelectasia e permitir a sedação ou o bloqueio neuromuscular (ANÔNIMO, 2000).

Diversas técnicas têm sido estudadas, visando os ajustes dos parâmetros ventilatórios que permitam um aumento da eficiência das trocas gasosas, ao mesmo tempo que evitem a lesão pulmonar induzida ou associada à ventilação mecânica (VILI – *ventilator induced lung injury* e VALI – *ventilator associated lung injury*, respectivamente) e o comprometimento hemodinâmico, decorrente do aumento das pressões intratorácicas (ANÔNIMO, 2000).



Assumindo-se que a ASR é capaz de sincronizar a FC em cada ciclo respiratório, garantindo uma relação ventilação-perfusão próxima da unidade durante a ventilação espontânea ou controlada (HAYANO *et al.*, 1996), MUTCH *et al.* (2000) sugeriram que essa sincronia cardio-ventilatória é perdida durante a VM por pressão positiva. Contudo, os efeitos da VM sobre a ASR são pouco entendidos e os estudos ainda são contraditórios. Nos próximos itens, serão evidenciados os principais resultados e conclusões acerca da relação entre a VM e o padrão da ASR, que serão a principal base para o presente trabalho experimental.

### **2.5.1 YLI-HANKALA *et al.* (1991)**

YLI-HANKALA *et al.* (1991), ao avaliarem a ASR em indivíduos adultos anestesiados (isoflurano ou enflurano) sob ventilação por pressão positiva (FR de 6 ipm, tempo inspiratório 25% do ciclo e pausa de 10%), observaram a ASR negativa, descrita pelos autores como taquicardia durante a expiração e bradicardia durante a inspiração, e atribuíram este resultado à ventilação por pressão positiva. De acordo com os autores, a ASR negativa pode ser um dos fatores responsáveis pela piora da oxigenação arterial em indivíduos sem doença pulmonar prévia, ventilados mecanicamente.

### **2.5.2 LARSEN *et al.*, (1999)**

LARSEN *et al.*, (1999), ao ventilar mecanicamente mulheres anestesiadas (isoflurano), observaram que a amplitude da ASR reduziu significativamente durante a VM com pressão positiva (0,031 s) quando comparada à ventilação espontânea (0,068 s). Segundo os autores, essa diferença se deve aos efeitos inversos da pressão intratorácica; o aumento da pressão intratorácica diminui o gradiente pressórico para o retorno venoso sistêmico, e conseqüentemente ocorre uma redução do volume de sangue para o lado direito do coração (DENAULT *et al.*, 2001); portanto, mecanismos

locais de aumento da FC por estiramento atrial parecem ser reduzidos durante a VM. Contrariamente a YLI-HANKALA *et al.* (1991), os autores observaram a ASR negativa (definida pelos autores como a cardio-desaceleração durante a inspiração) em apenas três dos 10 voluntários submetidos à VM.

Resultados contraditórios também foram relatados em estudos que utilizaram modelos não humanos. Apesar da ASR ser observada em uma grande variedade de espécies, incluindo ratos, babuínos, cachorros, coelhos, baleias, esquilos (BOUAIRI *et al.*, 2004) e suínos (MUTCH *et al.*, 2005), as características da ASR em cada espécie ainda não são claras.

### **2.5.3 TZENG *et al.* (2005)**

Ao avaliar a ASR em ratos anestesiados (isoflurano) e após a vagotomia, TZENG *et al.* (2005) observaram que, contrariamente aos relatos acerca da ASR em ratos conscientes, que referem uma ASR positiva (BOUAIRI *et al.*, 2004), todos os ratos usados nos experimentos (n = 6) apresentaram ASR negativa, relatada pelos autores como uma cardio-desaceleração, freqüentemente observada no início da inspiração. O uso da ventilação com pressão positiva intermitente (IPPV) associou-se à presença de ASR positiva, como apresenta a Figura 2.6. Além disso, a persistência da ASR negativa, mesmo após a vagotomia e a altas doses de atropina (0,5 mg.kg<sup>-1</sup>), sugere que o mecanismo responsável pela mudança no padrão da ASR, ocorrida durante a aplicação da IPPV, não é mediada por alterações no tônus vagal.

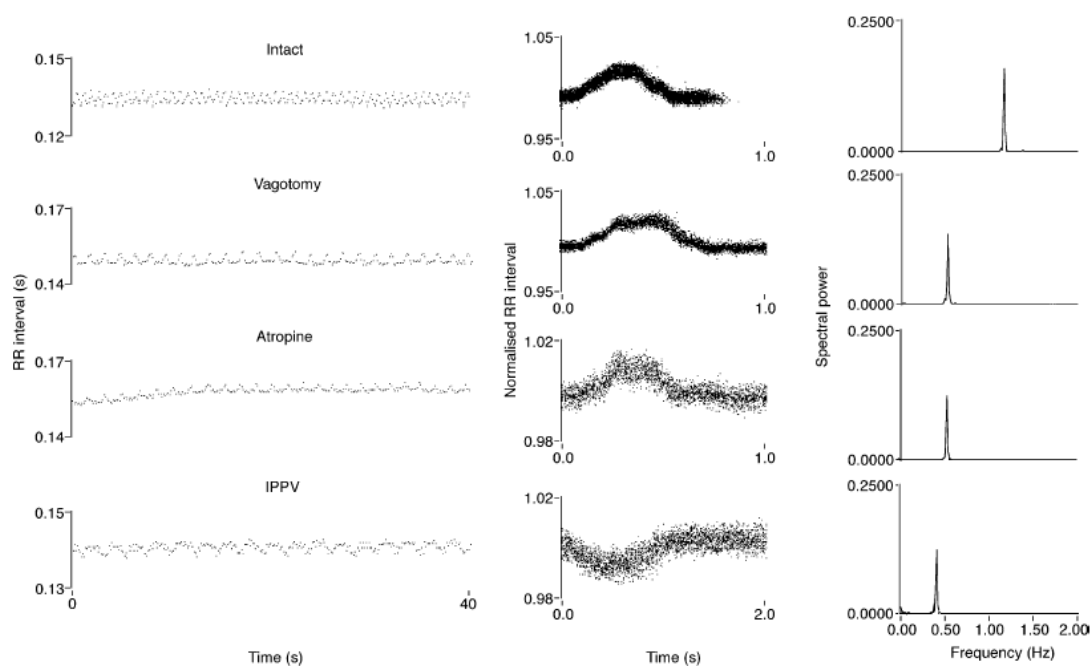


Figura 2.6- Da esquerda para a direita, a série dos intervalos R-R, o padrão da ASR ao longo do ciclo respiratório e o espectro de potência da ASR em (de superior para inferior) ratos intactos, após a vagotomia, atropina e submetidos à ventilação com pressão positiva intermitente (IPPV). Nota-se que o padrão da ASR durante a IPPV é semelhante ao tipicamente relatado em humanos ventilando espontaneamente (TZENG *et al.*, 2005).

#### 2.5.4 MUTCH *et al.* (2005)

Sabendo-se que as variações ciclo a ciclo na FR e no  $V_T$  presentes na ventilação espontânea são perdidas quando se emprega a VM “convencional”, MUTCH *et al.* (2000) desenvolveram um novo modo de VM que simula as variações espontâneas ciclo-a-ciclo da FR e do  $V_T$ , nomeado de ventilação biologicamente variável (VBV). De acordo com os autores, suínos anestesiados (isoflurano) submetidos à VM convencional apresentaram uma piora nas trocas gasosas pulmonares e na mecânica respiratória quando comparados ao grupo de suínos submetido à VBV. Em 2005, MUTCH *et al.* reportaram que, em suínos anestesiados (propofol e ketamina) saudáveis e após a indução da injúria aguda pulmonar, a VBV promove um aumento na amplitude da ASR quando comparada à VM convencional.

No mesmo trabalho (MUTCH *et al.*, 2005), os autores propuseram um método para classificar a ASR como positiva e negativa, que consistia na subtração entre o maior intervalo R-R ocorrido na expiração e o menor intervalo R-R ocorrido na inspiração, para cada ciclo respiratório. Se o valor médio desta diferença fosse positivo, a ASR seria classificada como positiva (padrão semelhante ao observado em humanos durante a ventilação espontânea), caso contrário, a ASR seria negativa (padrão inverso ao encontrado durante a ventilação espontânea, em humanos). Eram considerados intervalos R-R pertencentes à inspiração (expiração) aqueles que iniciaram durante a inspiração (expiração). De acordo com a metodologia proposta pelos autores, a ASR foi positiva, independentemente da forma que os suínos foram ventilados (VBV ou VM convencional).

#### **2.5.5 RONCALLY *et al.* (2004)**

RONCALLY *et al.* (2004), através de simulação numérica baseada numa variante do modelo de função de transferência da ASR proposto por SAUL *et al.* (1989), investigaram as possíveis dependências das características da ASR no ciclo respiratório com FR ajustadas durante a VM. Para o modelo do sistema respiratório, além da ventilação espontânea, foram utilizados dois modos ventilatórios: ventilação controlada a pressão (PCV) e ventilação controlada a volume (VCV). A FR ajustada variou entre 6 e 18 ipm, mantendo-se o volume minuto constante nos dois modos utilizados. No modelo sob ventilação espontânea, a FR de base foi de 15 ipm e o  $V_T$  de 0,5 litros.

Os resultados reportados pelos autores, mostraram que durante a simulação da inspiração espontânea, a FC instantânea é elevada e a ASR é classificada como positiva, sendo compatível com a classificação da ASR durante ventilação espontânea em humanos. Entretanto, em ambas as modalidades de ventilação (VCV e PCV), a FC

resultou máxima imediatamente após o início da inspiração atingindo o mínimo logo após o final da inspiração, o que classifica a ASR como negativa.

Entre os trabalhos mencionados nesta seção, três deles (YLI-HANKALA *et al.*, 1991, MUTCH *et al.*, 2005, LARSEN *et al.*, 1999) serviram como base para a presente pesquisa. Observa-se que entre esses estudos, além das diferenças acerca das metodologias usadas para classificação da ASR (YLI-HANKALA *et al.*, 1991, LARSEN *et al.*, 1999), há uma grande diferença em respeito aos agentes anestésicos usados. No próximo item serão apresentados sucintamente, os possíveis efeitos dos diferentes fármacos anestésicos usados durante estas pesquisas na análise da ASR.

### **2.5.6 Arritmia sinusal respiratória e a anestesia geral**

Diversos fatores podem contribuir para os resultados controversos observados por YLI-HANKALA *et al.* (1991), MUTCH *et al.* (2005) e LARSEN *et al.* (1999). Além dos modelos animais usados serem diferentes, de acordo com BOUAIRI *et al.* (2004) a presença e a escolha dos agentes anestésicos podem alterar de forma significativa a atividade cardíaca vagal. Desta forma, a análise da ASR proveniente de modelos anestesiados, deve ser realizada considerando os possíveis efeitos dos anestésicos (TZENG *et al.*, 2005).

A anestesia geral é uma condição farmacologicamente mediada que resulta em perda da consciência e analgesia, permitindo a realização de procedimentos dolorosos e incômodos. De acordo com TZENG *et al.* (2005), todos os agentes anestésicos exercem efeitos sobre a regulação cardio-ventilatória, provocando a redução ou desaparecimento da ASR durante a anestesia, tanto em animais quanto em humanos (HUANG *et al.*, 1997, BOUAIRI *et al.*, 2004, KATO *et al.*, 1992). Além disto, anestésicos diferentes

podem produzir efeitos diferentes sobre o sistema nervoso autônomo (KOMATSU *et al.*, 1995).

Em 2001, PICKER *et al.* avaliaram os efeitos de cinco agentes inalatórios em cachorros, entre eles o isoflurano utilizado por YLI-HANKALA *et al.* (1991) e LARSEN *et al.* (1999) e o enflurano também utilizado por YLI-HANKALA *et al.* (1991). De forma geral, os resultados observados mostram que durante a anestesia o aumento da FC associa-se com a diminuição da VFC. Entre os cinco agentes anestésicos testados (desflurano, sevoflurano, isoflurano, enflurano e halotano), as mudanças na FC foram diferentes em cada fármaco, as maiores elevações da FC foram observadas nos animais anestesiados com o desflurano, seguido pelo sevoflurano, isoflurano e enflurano e por último com o halotano. De forma semelhante, a redução da atividade cardíaca vagal, durante a anestesia com o isoflurano e o enflurano, apresentou uma magnitude intermediária quando comparada aos demais agentes anestésicos.

Em humanos, KATO *et al.* (1992) e HUANG *et al.*, (1997) verificaram que o isoflurano associa-se com reduções marcantes em todas as frequências no espectro de potência da VFC, ou seja, há redução da atividade total do sistema nervoso autônomo.

MUTCH *et al.* (2005) induziram a anestesia por meio de dois agentes anestésicos extensivamente usados tanto na sedação como na anestesia geral, o propofol e a ketamina.

De acordo com KANAYA *et al.* (2003), em humanos, a infusão contínua de propofol reduz a atividade parassimpática, enquanto que WIN *et al.* (2005) observaram que durante a sedação consciente, o propofol induz um aumento significativo na atividade parassimpática.

Os efeitos da ketamina na VFC foram avaliados por KOMATSU *et al.* (1995), em humanos ventilando espontaneamente. Os autores observaram uma redução em todas as frequências que compõem o espectro da VFC.

Os efeitos dos fármacos anestésicos sobre a VFC ainda não estão completamente elucidados. Ressalta-se ainda que todos os estudos citados ignoraram qualquer possível efeito de parâmetros ventilatórios (FR e  $V_T$ ).

### **3 Materiais e Métodos**

#### **3.1 Grupo amostral**

Para o uso experimental foram selecionados cinco suínos da espécie *sus scrofa domesticus*, da linhagem Cepa Agroceres, com peso médio de  $28 \text{ kg} \pm 2 \text{ kg}$  e aproximadamente 2 meses de idade. O critério de escolha dessa faixa de peso foi a adequação para o uso do equipamento de ventilação humana disponível. Cada animal foi posto em jejum sólido por cerca de 10 horas antes do experimento e líquido durante as 2 horas antecedentes ao experimento, para redução do risco de broncoaspiração do conteúdo gástrico e minimização da compressão gástrica sobre o diafragma.

Os trabalhos experimentais foram realizados no Laboratório de Pesquisa Animal (LPA) da Universidade Federal Fluminense (UFF) localizado na Fazenda Escola de Veterinária (FEV) no município de Cachoeiras de Macacu, RJ. Os animais foram provenientes da própria suinocultura da Fazenda Escola de Veterinária – UFF. Todos os experimentos foram realizados com a participação de médicos veterinários anestesistas.

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de ética no uso de animais da Fundação Oswaldo Cruz (CEUA - FIOCRUZ), processo número P0165-03.

#### **3.2 Preparação do animal**

Esta etapa consistia na pré-anestesia do animal, intubação, acessos para introdução de fármacos e na indução da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) de acordo com o protocolo experimental e acessos para mensuração de sinais.

Inicialmente, os animais foram contidos manualmente para administração intramuscular de ketamina ( $10 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) associada à midazolam ( $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ ), sendo mantidos na posição supina sobre uma mesa cirúrgica com calha.



Um cateter flexível intravenoso (18G) foi inserido na veia auricular média, via inicial para fluidoterapia (NaCl 0,9%) e via para a complementação da anestesia pela administração de propofol na quantidade necessária para permitir a entubação orotraqueal, com tubos de diâmetro interno entre 6,0 e 7,0 mm, após a instilação de 2 mL de xilocaína a 2% na laringe para prevenir laringoespasmos.

Após a entubação, os animais foram conectados ao ventilador pulmonar AMADEUS (Hamilton Medical, Suíça) e ventilados em pressão contínua positiva de vias aéreas, com a pressão positiva ao final da expiração (PEEP) de 5 cmH<sub>2</sub>O, relação entre o tempo inspiratório e expiratório (Ti:Te) de 1:1 e fração inspirada de oxigênio (FiO<sub>2</sub>) de 100%, sendo os dois últimos parâmetros mantidos durante todo o experimento.

A anestesia foi mantida pela infusão contínua, na veia jugular externa, de ketamina (10 – 18 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) e propofol (1 – 2 mg.kg<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup>) por meio de bombas de infusão MiniMax (Hartmann, Brasil). A escolha do protocolo anestésico visou à minimização dos efeitos da anestesia sobre o sistema nervoso autônomo.

Em seguida, foi realizada a antisepsia da região cervical direita para a dissecação e cateterização da artéria carótida direita, com bainhas 8 Fr para mensuração da pressão arterial e coleta de amostras de sangue para análise hemogasométricas.

Após a cateterização arterial, os animais foram paralisados com um bolus de atracúrio (1,0 mg.kg<sup>-1</sup>) e submetidos à ventilação controlada a volume (VCV) com onda de fluxo constante. O V<sub>T</sub>, a FR e a PEEP foram ajustados de acordo com o protocolo ventilatório proposto, visando a manutenção da PaCO<sub>2</sub> entre 35 e 45 mmHg. Para evitar trauma pulmonar, a pressão máxima de vias aéreas foi limitada a 50 cmH<sub>2</sub>O. A temperatura e umidade dos gases inspirados foram garantidas com um aquecedor/umidificador MR 410 (Fisher GPaykel Healthcare, EUA).

Durante todo o protocolo, os animais foram mantidos anestesiados e continuamente monitorizados. A avaliação do plano anestésico foi realizada por meio da verificação periódica da pressão arterial e da frequência cardíaca, além das respostas oculares e da frequência respiratória, antes do emprego do relaxante muscular.

O esvaziamento da vesícula urinária foi realizado através da introdução da sonda uretral. A temperatura corporal do animal foi mantida entre 37,5 e 38,5°C, por meio do cobertor elétrico ou lâmpada, visando minimizar as interferências da temperatura na atividade do sistema nervoso autônomo.

A SARA foi induzida realizando-se sucessivas lavagens pulmonares com solução salina, aquecida a 37 °C. Após 15 minutos do término da segunda lavagem era realizada uma gasometria para confirmação do critério de lesão pulmonar aguda. Se a  $PaO_2/FiO_2$  não apresentasse um valor abaixo de 200 mmHg, novas lavagens eram realizadas com a monitorização contínua da pressão arterial, até que esse valor fosse atingido. As lavagens eram interrompidas sempre que o animal apresentasse instabilidade hemodinâmica (alteração significativa da pressão arterial ou da FC).

A eutanásia foi realizada com a administração intravenosa, em bolus, de propofol seguido de cloreto de potássio (19,1%), de acordo com os requisitos éticos para experimentação animal.

### **3.3 Protocolo experimental**

O protocolo experimental consistia na titulação decrescente de PEEP e variação da FR, no animal saudável e após a SARA.

Após 15 minutos do término da instrumentação, uma gasometria arterial era realizada, e se a gasometria indicasse uma  $PaO_2$  superior a 500 mmHg, o animal era considerado sadio e o protocolo experimental iniciado.

Primeiramente, realizava-se a manobra de recrutamento pulmonar com uma pressão contínua em vias aéreas (CPAP) de 40 cmH<sub>2</sub>O durante 40 s. Logo em seguida, o modo ventilatório era alterado para VCV e os parâmetros ventilatórios (PEEP, FR) eram ajustados de acordo com o protocolo de titulação da PEEP no animal saudável.

A titulação da PEEP consistia em degraus decrescente de 12, 6 e zero cmH<sub>2</sub>O; durante cada degrau foram realizados ajustes da FR de 12 e 18 ipm, mantendo-se o V<sub>T</sub> constante (12 ml.kg<sup>-1</sup>). Os efeitos das variações da PaCO<sub>2</sub> sobre a ASR, conseqüente ao aumento da FR, foram minimizados por meio do acoplamento de peças de volumes conhecidos e variáveis ao circuito do ventilador, visando alterar quando necessário o espaço morto da montagem experimental. A PaCO<sub>2</sub> foi estimada indiretamente, por meio da pressão de dióxido de carbono ao final da expiração (PetCO<sub>2</sub>). Os sinais em cada combinação de PEEP e FR eram adquiridos durante seis minutos, onde os três minutos iniciais consistiam na estabilização da PetCO<sub>2</sub> nos limites fisiológicos (35 – 45 mmHg), após o acoplamento da peça de volume variável (quando necessário) e os três minutos finais eram aqueles considerados na avaliação da ASR.

Encerrada a etapa com o animal sadio, iniciavam-se as lavagens pulmonares descritas no item 3.2. Após a confirmação da relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> menor ou igual a 200 mmHg, um novo recrutamento pulmonar era realizado.

A titulação da PEEP após a lesão pulmonar, foi realizada através de degraus descendentes de PEEP (18, 12 e 6 cmH<sub>2</sub>O), com a mesma variação da FR e duração da etapa anterior. O V<sub>T</sub> se manteve constante (12 ml.kg<sup>-1</sup>) em todas as situações.

Durante o protocolo experimental, o sistema de ventilação era aberto para limpeza sempre que constatada a presença excessiva de secreção, com os devidos cuidados para não haver despressurização do sistema. Após a limpeza uma nova manobra de recrutamento era realizada e o protocolo prosseguia.

A titulação da PEEP era interrompida nos casos de instabilidade hemodinâmica e caso a homeostase não fosse alcançada, a eutanásia era realizada.

### **3.4 Equipamentos e medidas**

Durante o experimento os seguintes sinais foram adquiridos, simultaneamente: ECG, pressão de boca, pressão arterial, capnografia e vazão.

O ECG, foi adquirido usando o monitor de ECG TC500 (Ecafix, Brasil) com saída analógica. Agulhas de aço cirúrgico foram transfixadas na pele e conectadas ao monitor de acordo com a derivação III, que apresenta picos R bem definidos. A pressão de boca foi medida através de um transdutor 16PC01D48 condicionado a trabalhar entre -20 e +120 cmH<sub>2</sub>O e posicionado após o tubo orotraqueal (TOT). A pressão arterial foi monitorizada pelo transdutor PX260 (Edwards Lifesciences, EUA), condicionado a trabalhar entre -50 e +300 mmHg. As medidas de PetCO<sub>2</sub> foram realizadas por meio de um capnógrafo CO2SMO DX-7100 (Dixtal, Brasil), conectado a peça para medida da pressão de boca. A medida da vazão foi realizada usando o pneumotacógrafo (PT) de membrana variável 279331 (Hamilton Medical, Suíça) conectados ao transdutor diferencial de pressão 176PC07HD2, posicionado após a capnógrafo. A Figura 3.1 apresenta a montagem experimental usada.

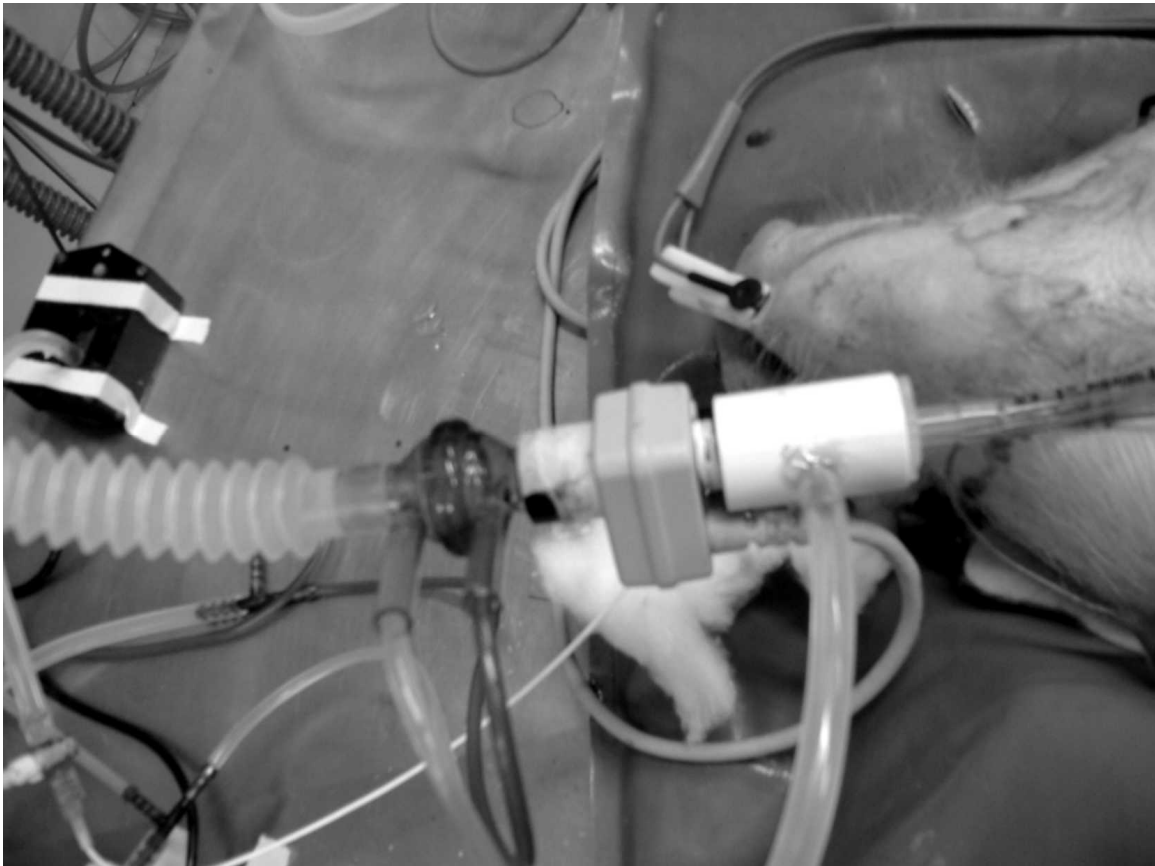


Figura 3.1- Montagem experimental. Proximal ao animal e sequencialmente encontram-se o tubo orotraqueal conectado a peça para medida da pressão de boca, seguida pelo sensor do capnógrafo, pneumotacógrafo e peça de volume variável.

Os sinais de vazão, pressão arterial e pressão de boca foram amplificados e filtrados com um filtro analógico passa-baixas, Butterworth de 4<sup>a</sup> ordem com frequência de corte de 33 Hz, por meio do módulo de transdutores para mecânica respiratória (MOTRAMERE) número 007 (PEB/COPPE/UFRJ, Brasil).

Os sinais foram colhidos utilizando-se uma placa conversora Analógico/Digital modelo 6023E (National Instruments, EUA) numa taxa de 1000 Hz, com a exceção da PetCO<sub>2</sub> cujo valor era estimado uma vez por ciclo respiratório, e transmitido por porta serial. Todos os sinais foram monitorizados com o programa DAS Co<sub>2</sub>smo, em ambiente LabView 7.00.

Os transdutores foram conectados às suas respectivas tomadas de pressão por tubos de silicone de baixa complacência e diâmetro interno reduzido, não alcançando

mais do que 15 cm de comprimento. A linha de base que corresponde a pressão de zero cmH<sub>2</sub>O foi medida antes e durante cada experimento.

A PaCO<sub>2</sub>, PaO<sub>2</sub> e o pH sanguíneo foram obtidos com amostras colhidas anaerobicamente e submetidas a análise utilizando o analisador portátil I-STAT e cartuchos EG7+ ou EG8+ (Abbott, EUA).

A calibração do sinal de vazão foi realizada por meio de injeções múltiplas (22 injeções) de volume conhecido (3 l) de acordo com o método proposto por GIANNELLA-NETO *et al.* (1998). Os sensores de pressão foram calibrados utilizando um equipamento de referência *Calibration Analyzer* (Timeter Instrument Corporation, EUA).

### 3.5 Processamento dos sinais

Para a análise da amplitude e classificação da ASR foi necessário estimar a série dos intervalos R-R (SRR) a partir do sinal de ECG assim como o V<sub>T</sub> e os instantes de transição entre a inspiração e a expiração, a partir do sinal de vazão.

Os sinais coletados foram processados por meio de um conjunto de funções escrito em Matlab 7.3 (The Mathworks, EUA), que formam um *toolbox* para a análise da mecânica respiratória (MECANICA). Uma função especial para o processamento do ECG foi desenvolvida e inserida no *toolbox* MECANICA para detecção dos picos R, remoção automática dos artefatos e a edição manual da SRR, como explicado a seguir.

A detecção dos picos R do sinal de ECG foi realizada por meio do algoritmo usado por BEDA *et al.* (2007). O sinal de ECG, primeiramente, é filtrado com um passa-banda de 5 - 200 Hz, com fase zero, para eliminação da linha de base e ruído em alta frequência. Em seguida, é detectada a série dos picos R, usando um algoritmo do tipo *zero-crossing* da derivada do sinal filtrado do ECG. Os picos R de amplitude menor

que um limiar previamente estabelecido (valor *default* de 0,5 V) são removidos da série. São descartados, também os picos cuja distância a um pico de maior amplitude é menor que um período refratário pré-estabelecido (valor *default* de 125 ms). Cada elemento da SRR é representado como um vetor com dois componentes, sendo o primeiro componente, o comprimento de um período cardíaco e o segundo, o tempo em que cada período cardíaco acaba, conforme a equação 1:

$$SRR(i) = (T_{i+1} - T_i, T_{i+1}) \quad (1)$$

Neste trabalho, uma definição alternativa da SRR (SRR2) foi empregada, diferindo da definição SRR1 apenas em relação ao segundo componente do vetor, que representa o tempo em que cada período cardíaco inicia, conforme a equação 2:

$$S_1RR_2(i) = (T_{i+1} - T_i, T_i) \quad (2)$$

A presença de artefatos foi verificada e eventualmente eliminada usando um algoritmo automático (Berntson & Stowell, 1998) seguido por uma revisão e edição manual.

O início de cada expiração e inspiração foi detectado por meio do sinal de vazão e usando um algoritmo do tipo *zero-crossing*, que corresponde à função DETECTAR CICLOS no MECANICA. O volume de gás inalado e exalado em cada ciclo respiratório (V) foi estimado através da integração numérica da vazão (função RESET do MECANICA), fazendo com que V seja zero no começo da primeira inspiração detectada.

A partir da SRR, eram considerados os batimentos cardíacos que iniciaram ou terminaram em cada ciclo respiratório. A amplitude da ASR foi estimada como o valor

médio da diferença entre os intervalos R-R máximo e mínimo em cada ciclo respiratório.

A seguir, para cada animal e em cada etapa do experimento, a ASR foi classificada como positiva, negativa ou indefinida de acordo com os seguintes métodos, cujos detalhes serão explicados a seguir:

- método baseado em MUTCH *et al.* (2005);
- método baseado no gradiente do SRR durante o ciclo respiratório;
- método baseado na localização do pico de bradicardia e taquicardia ao longo do ciclo respiratório;
- método baseado na função de covariância entre a SRR (interpolada) e o volume ventilatório (V) e entre a SRR (interpolada) e as características temporais de V, representada por uma forma de onda triangular.

A classificação foi repetida por cada método utilizando as duas definições da SRR (SRR1 e SRR2).

### **3.5.1 Método baseado em Mutch *et al.* ( $\phi_M$ )**

De acordo com MUTCH *et al.* (2005), a classificação da ASR ( $\phi_M$ ) é realizada a partir da diferença ( $\Delta$ ) entre o maior intervalo R-R ocorrido na expiração e o menor intervalo R-R ocorrido na inspiração, para cada ciclo respiratório. Se o valor médio desta diferença for positivo, a ASR será classificada como positiva, caso contrário, a ASR será negativa. Na presente pesquisa, diferentemente do trabalho de MUTCH *et al.* (2005), quando o valor médio absoluto da subtração foi menor que 4 ms, a classificação da ASR foi considerada como indefinida. São considerados pertencentes à inspiração (expiração) os intervalos R-R que iniciam durante a inspiração (expiração).



### 3.5.2 Método do gradiente da série dos intervalos R-R ( $\phi_{GRR}$ )

O método ( $\phi_{GRR}$ ) é baseado no gradiente da SRR durante a inspiração e a expiração. A estimação deste gradiente, consiste na regressão linear da SRR em cada parte de cada ciclo respiratório, inspiração ou expiração, considerando todos os elementos da SRR que iniciaram e/ou terminaram dentro da parte considerada. Para verificar se os gradientes médios na inspiração e na expiração eram significativamente positivos ou negativos, foram aplicados *t-test de Student* ( $\alpha = 0,05$ ) à distribuição dos coeficientes angulares estimados (separadamente para inspiração e expiração). A classificação da ASR ( $\phi_{GRR}$ ) foi realizada seguinte forma:

- Positiva: coeficiente angular médio negativo durante a inspiração e positivo durante a expiração, com  $p < 0,05$  em ambas situações.
- Negativa: coeficiente angular médio positivo durante a inspiração e negativo durante a expiração, com  $p < 0,05$ , em ambas situações.
- Indefinida: todas as outras situações.

### 3.5.3 Método da posição dos picos de bradicardia e taquicardia ( $\phi_{PB}$ e $\phi_{PT}$ )

Este método é baseado no método proposto por GILAD et al.(2005), com algumas simplificações devido ao fato que, no presente trabalho a variabilidade entre os ciclos respiratórios é desprezível (sendo controlada com a VM), e conseqüentemente não é necessário realizar a normalização do padrão ventilatório utilizada no método original.

Inicialmente, para cada ciclo respiratório a SRR é interpolada com *spline* cúbica, e re-amostrada com  $F_s = 10$  Hz, com a primeira amostra correspondendo ao início da inspiração. Sucessivamente, define-se o vetor das primeiras M amostras da SRR interpolada, a partir do início do j-ésimo ciclo respiratório, conforme a equação 3:

$$\mathbf{x}_j = [x_{j1} \dots x_{jM}] \quad M : M \geq m \quad \forall m, M < PR \cdot Fs \quad M, m \in \mathbb{N} \quad (3)$$

onde PR corresponde ao período respiratório. A amostra  $x_{j1}$  corresponde sempre ao início da inspiração em cada ciclo respiratório não havendo, desta maneira, discrepâncias entre ciclos respiratórios diferentes em relação à posição temporal das amostras.

O padrão médio do vetor  $\mathbf{x}_j$  é então definido como:

$$\mathbf{x} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \mathbf{x}_j \quad (4)$$

onde N corresponde ao número total de ciclos respiratórios.

Este método difere do proposto por GILAD *et al.* (2005) por não realizar uma normalização da duração dos ciclos respiratórios, fixando a frequência de amostragem na interpolação da SRR (0,1 Hz) e não o número de amostras para cada ciclo respiratório.

No método proposto por GILAD *et al.* (2005), a classificação da ASR é realizada de acordo com a posição do mínimo de  $\mathbf{x}$ , ou seja, por meio da posição do pico de taquicardia ( $\Delta T_T$ , em segundos). No presente trabalho é proposto também um parâmetro complementar, a posição do máximo de  $\mathbf{x}$ , ou seja, a posição do pico de bradicardia ( $\Delta T_B$ , em segundos). A partir das posições do mínimo e máximo de  $\mathbf{x}$ , a ASR é classificada ( $\phi_{PT}$  e  $\phi_{PB}$ ) de acordo com as condições 5 e 6 e exemplificada na Figura 3.2.

- Positiva:

$$\phi_{PT} : \left( \frac{2}{3}Ti \leq \Delta T_T \leq Ti + \frac{Te}{3} \right) \quad (5)$$

$$\phi_{PB} : \left( \Delta T_B \leq \frac{Ti}{3} \text{ OU } \Delta T_B \geq PR - \frac{Te}{3} \right)$$

- Negativa:

$$\phi_{PT} : \left( \Delta T_T \leq \frac{Ti}{3} \text{ OU } \Delta T_T \geq PR - \frac{Te}{3} \right) \quad (6)$$

$$\phi_{PB} : \left( \frac{2}{3}Ti \leq \Delta T_B \leq Ti + \frac{Te}{3} \right)$$

- Indefinida: nos demais casos

onde  $T_i$ ,  $T_e$  e  $PR$  referem-se ao tempo inspiratório, expiratório e ao período respiratório, respectivamente.

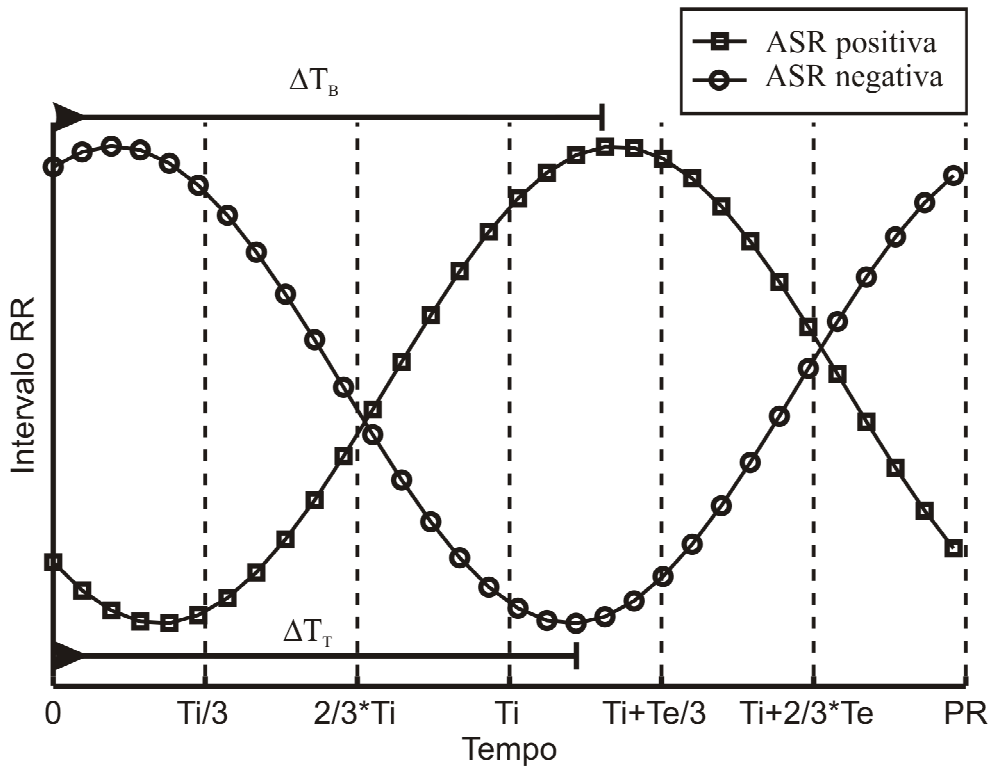


Figura 3.2- Classificação da ASR de acordo com a localização do pico de bradicardia ( $\Delta T_B$ ) e taquicardia ( $\Delta T_T$ ) durante o ciclo respiratório. Onde  $T_i$ ,  $T_e$  e  $PR$  referem-se ao tempo inspiratório, expiratório e ao período respiratório, respectivamente.

### 3.5.4 Método da função de covariância entre V e SRR ( $\phi_{CV}$ e $\phi_{CT}$ )

Este método se baseia na estimação do atraso da SRR em relação a V, estimada através da função de covariância.

Inicialmente a SRR é interpolada com *spline* cúbica, e em seguida, juntamente com V, é re-amostrada com  $F_s = 10$  Hz. Posteriormente é realizado o cálculo da covariância entre os dois sinais re-amostrados ( $SRR_{10Hz}$  e  $V_{10Hz}$ ) para cada ciclo respiratório:

$$\phi_{SRR_{10Hz}V_{10Hz}}(k) = \frac{1}{N-k} \sum_{n=1}^{N-k} \{[(V_{10Hz}(n+k) - m_{V_{10Hz}})] [(SRR_{10Hz}(n) - m_{SRR_{10Hz}})]\} \quad (7)$$

onde  $m_{SRR_{10Hz}}$  e  $m_{V_{10Hz}}$  são as médias dos sinais  $SRR_{10Hz}$  e  $V_{10Hz}$ , N é o número total de amostras do sinal e  $k \in \mathbb{N}$ .

O atraso  $\bar{\phi}$  é calculado, em segundos, como:

$$\bar{\phi} = \bar{k} \cdot F_s \quad (8)$$

onde  $\bar{k}$  refere-se ao atraso correspondente ao pico positivo da função de covariância mais perto de zero.

A partir do atraso entre os dois sinais, a ASR é classificada ( $\phi_{CV}$ ) como:

- Negativa:

$$\bar{\phi} \leq \frac{Ti}{3} \quad \text{OU} \quad \bar{\phi} \geq PR - \frac{Te}{3} \quad (9)$$

- Positiva:

$$\frac{2}{3} \cdot Ti \leq \bar{\phi} \leq Ti + \frac{Te}{3} \quad (10)$$

- Indefinida: nos demais casos

onde Ti, Te e PR referem-se ao tempo inspiratório, expiratório e ao período respiratório, respectivamente.

Outro sinal derivado de V foi utilizado para classificação da ASR de acordo com o método da função de covariância. Este sinal possui uma forma de onda triangular, onde o início de cada inspiração corresponde a 0 e o final da mesma a 1. O uso deste sinal visou manter apenas as características temporais do ciclo respiratório, eliminando as informações sobre a variação dinâmica do volume entre os valores máximo e mínimo ao longo do ciclo respiratório. A classificação da ASR ( $\phi_{CT}$ ) foi realizada da mesma forma que em  $\phi_{CV}$ .

### 3.6 Análise estatística

Para a comparação entre os métodos de classificação da ASR foram consideradas somente as situações cuja amplitude da ASR fosse igual ou maior que 4 ms, evitando comparações de situações onde a existência da ASR é questionável.

A análise da concordância entre os métodos foi realizada usando o teste estatístico *Kappa* (SIM *et al.*, 2005) que consiste na medida de concordância além do esperado pelo acaso (Anexo I):

$$\kappa = \frac{P_o - P_c}{1 - P_c}$$

onde  $\kappa$  consiste no coeficiente de concordância,  $P_o$  é a proporção da concordância observada e  $P_c$  é a proporção da concordância esperada ao acaso.

A interpretação da magnitude do coeficiente  $\kappa$  foi realizada de acordo com a escala proposta por LANDIS & KOCH (1977) (Anexo I), onde valores próximos a zero refletem uma pequena concordância e valores próximo a 1 uma grande concordância (SIM *et al.*, 2005).

Em seguida, a significância do valor de  $\kappa$  foi testada usando o teste Z e foi calculado o intervalo de confiança ( $\alpha = 95\%$ ).

## 4 Resultados

### 4.1 Resultados Gerais

Durante todos os experimentos os valores médios da  $PetCO_2$  se mantiveram dentro dos limites fisiológicos (35 – 45 mmHg). Os valores médios da FC e da  $PetCO_2$ , durante as combinações de PEEP e FR em cada experimento realizado são apresentados no Anexo II.

#### 4.1.1 Amplitude da ASR durante as variações de PEEP e FR

Os valores da amplitude da ASR foram estimados em cada manobra de PEEP e FR nos animais saudáveis ( $n = 4$ ) e após a indução da SARA ( $n = 3$ ) (Figura 4.1).

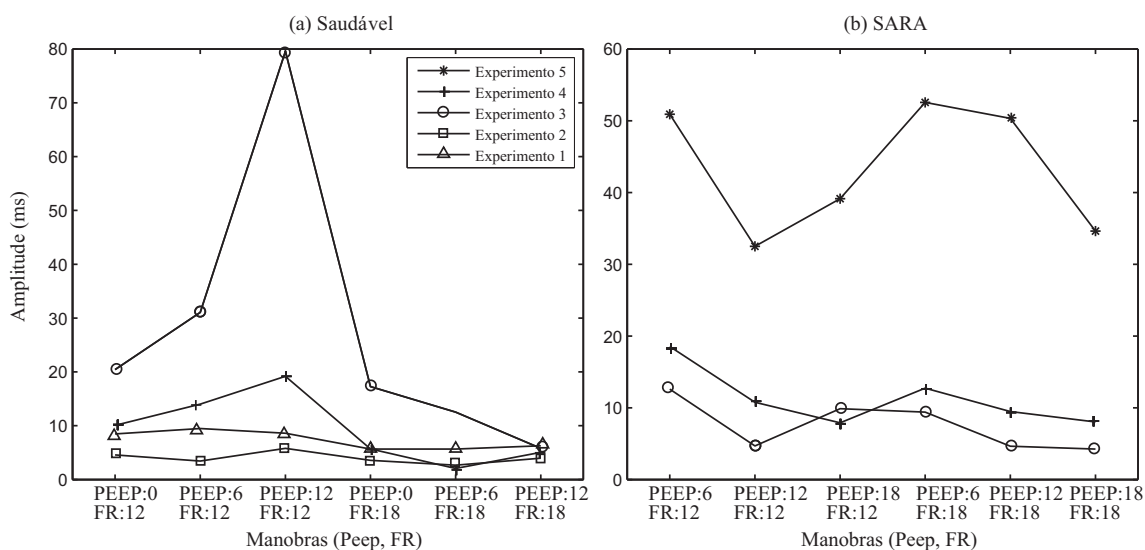


Figura 4.1 Descrição dos valores da ASR (ms) antes (a) e após a síndrome da angústia respiratória aguda (b) em cada combinação de frequência respiratória e pressão positiva ao final da expiração.

Observa-se que durante a execução do protocolo experimental, a amplitude média da ASR assume valores menores que 20 ms, com exceção dos experimentos 3 em condição saudável (Figura 4.1a) e experimento 5 em condição de SARA (Figura 4.1b). Entretanto, apesar das pequenas amplitudes, parece haver uma redução da amplitude da

ASR associada ao aumento da FR, enquanto a PEEP é mantida constante (Figura 4.1a); entretanto, esse padrão não parece se repetir após a SARA (Figura 4.1b).

Mantendo-se a FR de 12 ipm, especula-se que o aumento da PEEP promove um aumento da amplitude da ASR nos experimentos 4 e 3 (Figura 4.1a), atingindo seu valor máximo na PEEP de 12 cmH<sub>2</sub>O. Entretanto, assim como a influência da FR, o aumento da amplitude da ASR, conseqüente ao aumento da PEEP, também não se apresenta em todos os experimentos.

#### 4.1.2 Classificação da ASR durante as variações de PEEP e FR

A ASR foi classificada durante as combinações de PEEP e FR, antes e após a SARA, por meio dos seis métodos propostos neste trabalho. As Tabela 4.1 e Tabela 4.2 referem-se à classificação da ASR obtida por meio do método  $\phi_{GRR}$ , os resultados dos demais métodos são apresentados na Figura 4.2.

Tabela 4.1 Descrição dos parâmetros ventilatórios e da classificação da ASR de acordo com o método GRR, nos animais saudáveis.

		Experimento 1			Experimento 2			Experimento 3			Experimento 4		
		GRR		$\phi_{GRR}$	GRR		$\phi_{GRR}$	GRR		$\phi_{GRR}$	GRR		$\phi_{GRR}$
PEEP	FR	Insp	exp		insp	exp		insp	exp		Insp	Exp	
(cmH <sub>2</sub> O)	(ipm)	(ms/s)	(ms/s)		(ms/s)	(ms/s)		(ms/s)	(ms/s)		(ms/s)	(ms/s)	
0	12	-0,1	0,5**	?	1,0***	-1,7***	N	-8,1***	8,5***	P	2,7***	-2,8***	N
0	18	-1,1***	2,0***	P	1,6***E	-1,9***E	NE	-10***	10***	P	2,7***	-2,5***	N
6	12	-2,2***	2,9***	P	-0,2*E	0,1E	?E	-13***	12***	P	4***	-4,3***	N
6	18	-0,3*	0,8***	?	0,1E	-0,2E	?E	-7***	7,5***	P	0,3***E	-0,5***E	NE
12	12	-0,5**	1,1***	?	-1,4***	1,6***	P	-30***	30***	P	5,3***	-4,6***	N
12	18	0,5**	-0,1	?	-1,6***	1,5***	P	-3,3***	3,3***	P	1,4**	-1,4**	?

\*\*\* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \* p < 0,05. GRR – gradiente da SSR, P – ASR positiva, N – ASR negativa, ? – ASR indefinida. A letra E refere-se às situações cuja amplitude da ASR foi menor que 4 ms e serão excluídas nas análises futuras.

Tabela 4.2-Descrição dos parâmetros ventilatórios e da classificação da ASR de acordo com o método GRR, após a SARA.

PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	FR (ipm)	Experimento 3			Experimento 4			Experimento 5		
		GRR Insp	GRR exp	$\phi_{GRR}$	GRR insp	GRR exp	$\phi_{GRR}$	GRR insp	GRR exp	$\phi_{GRR}$
		(ms/s)	(ms/s)		(ms/s)	(ms/s)		(ms/s)	(ms/s)	
6	12	-3,7***	4,2***	P	6,5***	-6,1***	N	18,6***	-18***	N
6	18	-5,3***	5,9***	P	6,7***	-5,8***	N	31,8***	-33,6***	N
12	12	0	0,1	?	3,3***	-2,9***	N	10,4***	-11,2***	N
12	18	-1,4***	1***	P	4,4***	-4,3***	N	30,2***	-31,9***	N
18	12	-3,7***	3,5***	P	2,2***	-2***	N	14***	-13,9***	N
18	18	-1,7***	1,5***	P	4,1***	-4,2***	N	19,7***	-19,9***	N

\*\*\* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \* p < 0,05. GRR – gradiente da SSR, P – ASR positiva, N – ASR negativa, ? – ASR indefinida



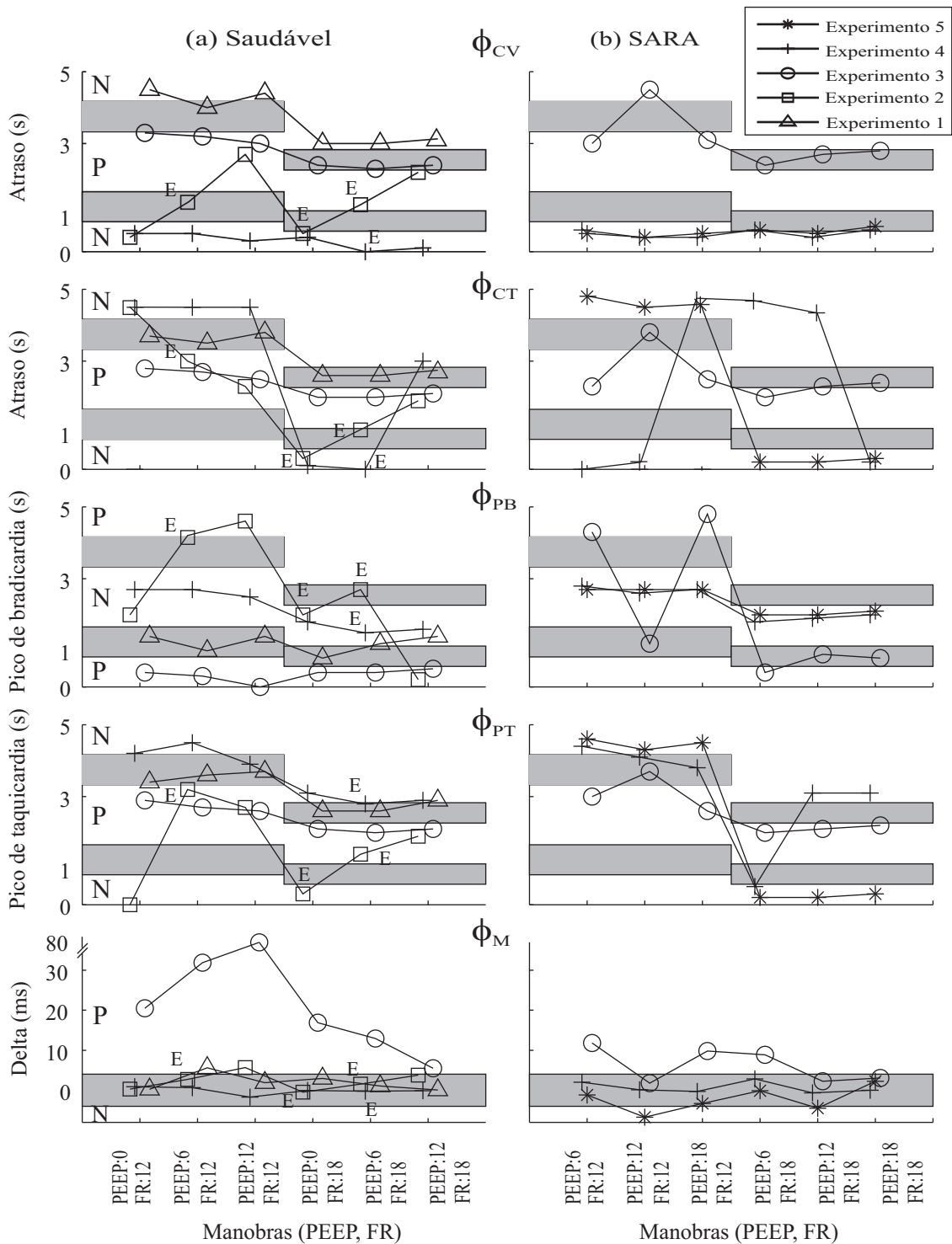


Figura 4.2- Classificação da ASR antes (a) e após a síndrome da angústia respiratória aguda (b). A área cinza marca as situações classificadas como indefinidas, a letra P indica as regiões classificadas como positivas e N as regiões negativas. A letra E refere-se às situações cuja amplitude da ASR foi menor que 4 ms e serão excluídas nas análises futuras.

Os resultados experimentais indicam a ausência de um padrão constante da ASR durante a VM. De fato, independentemente do método usado, a ASR em situações sob as mesmas condições ventilatórias, foram classificadas como positiva em alguns

animais e como negativa em outros. Esta discrepância também foi encontrada no mesmo animal e entre os diferentes ajustes ventilatórios.

A avaliação dos efeitos da PEEP e da FR sobre a classificação da ASR foi realizada por meio da posição do pico de taquicardia no ciclo respiratório ( $\phi_{PT}$ ). Nos experimentos 1, 3, 4 (Figura 4.2a) e no experimento 5 (Figura 4.2b), observa-se que embora os deslocamentos sofridos pelo pico de taquicardia se relacionarem com o aumento da FR, não foram verificadas alterações na classificação da ASR conseqüentes a esses deslocamentos ou relacionadas às variações da PEEP.

## 4.2 Resultados específicos

### 4.2.1 Classificação da ASR de acordo com a definição SRR1

Como especificado na seção 3.4, para a classificação da ASR, foram consideradas apenas as situações com amplitude da ASR maior ou igual a 4 ms, totalizando 38 situações. A Tabela 4.3 apresenta o número de situações classificadas como positiva, negativa ou indefinida para cada método proposto e de acordo com a definição SRR1.

Tabela 4.3- Descrição geral do número de situações classificadas como positiva, negativa ou indefinida estimada por meio dos métodos propostos na presente pesquisa.

	Positiva	Negativa	Indefinida
$\phi_{PT}$	13	16	9
$\phi_{PB}$	11	20	7
$\phi_{CV}$	8	22	8
$\phi_{CT}$	11	19	8
$\phi_{GRR}$	15	17	6
$\phi_M$	11	2	25

Observa-se que o método  $\phi_M$  classifica a maioria das situações ( $n = 25$ ) como indefinida, enquanto que o número de casos classificados como negativos ( $n = 2$ ) é pouco quando comparado aos demais métodos.

#### 4.2.2 Concordância entre os métodos propostos

Os níveis de concordância entre os métodos testados, estimados usando o coeficiente de *Kappa* (ver seção 3.4), são apresentados na Tabela 4.4.

Tabela 4.4 -Concordância entre os métodos usados na classificação da ASR: valores do coeficiente Kappa (intervalo de confiança de 95%)

	$\phi_{PB}$	$\phi_{CV}$	$\phi_{CT}$	$\phi_{GRR}$	$\phi_M$
$\phi_{PT}$	0,75*** (0,5 - 0,9)	0,38** (0,1 - 0,6)	0,79*** (0,6 - 0,9)	0,71*** (0,5 - 0,9)	0,34* (0,1 - 0,5)
$\phi_{PB}$		0,60*** (0,3 - 0,8)	0,96*** (0,8 - 1,0)	0,70*** (0,5 - 0,9)	0,31 (0,1 - 0,5)
$\phi_{CV}$			0,57*** (0,1 - 0,6)	0,37** (0,1 - 0,6)	0,15 (-0,05 - 0,3)
$\phi_{CT}$				0,75*** (0,5 - 0,9)	0,33 (0,1 - 0,5)
$\phi_{GRR}$					0,34 (0,1 - 0,5)

\*\*\*  $p < 0,001$ ; \*\*  $p < 0,01$ ; \*  $p < 0,05$

De acordo com a estatística, observamos que  $\phi_{CT}$ ,  $\phi_{PB}$ ,  $\phi_{PT}$  e  $\phi_{GRR}$  apresentaram um alto nível de concordância ( $\kappa > 0,70$ ). As demais comparações apresentaram um nível de concordância limitado ( $\kappa \leq 0,60$ ), sendo interessante notar o valor relativamente baixo de  $\kappa$  entre os dois métodos baseados na função de covariância,  $\phi_{CT}$  e  $\phi_{CV}$  ( $\kappa = 0,57$ ). O método  $\phi_M$  apresentou os menores níveis de concordância em relação aos outros métodos ( $\kappa \leq 0,34$ ).

### 4.2.3 Classificação da ASR de acordo com a definição SRR2

Os números das situações classificadas como positiva, negativa ou indefinida pelos vários métodos propostos e de acordo com a definição da SRR2, são apresentados na Tabela 4.5.

Tabela 4.5- Descrição geral do número de situações classificadas como positiva, negativa ou indefinida, para cada método proposto na presente pesquisa, de acordo com a definição SRR2. Os valores entre parênteses representam a diferença com a classificação obtida de acordo com a definição SRR1.

	Positiva	Negativa	Indefinida
$\phi_{PT}$	20 (+7)	4 (-12)	14 (+5)
$\phi_{PB}$	13 (+2)	14 (-6)	11 (+4)
$\phi_{CV}$	15 (+7)	17 (-5)	6 (-2)
$\phi_{CT}$	15 (+4)	6 (-13)	17 (+9)
$\phi_{GRR}$	15 (+0)	17 (+0)	6 (+0)
$\phi_M$	11 (+0)	2 (+0)	25 (+0)

Os números das situações classificadas de acordo com  $\phi_{GRR}$  e  $\phi_M$  não apresentam diferenças entre as definições da SRR. De acordo com a definição SRR2, o número de situações classificadas como positiva e indefinida (com exceção do método  $\phi_{CV}$ ) aumentam em relação à definição SRR1, enquanto que o número de casos classificados como ASR negativa diminui, independentemente do método usado.

### 4.2.4 Concordância para cada método entre as definições SRR1 e SRR2

Por cada método, os níveis de concordância entre as duas definições da SRR (SRR1 e SRR2), são apresentados na Tabela 4.6.

Tabela 4.6- Concordância entre as definições SRR1 e SRR2 em cada método usado na classificação da ASR: valores do coeficiente Kappa (intervalo de confiança de 95%). O símbolo  $\diamond$  refere-se a ausência do cálculo do intervalo de confiança para o método  $\phi_M$ , pois a metodologia aplicada é independente da definição da SRR utilizada.

$\phi_{PT}$	$\phi_{PB}$	$\phi_{CV}$	$\phi_{CT}$	$\phi_{GRR}$	$\phi_M$
0,12	0,28**	0,37	0,04	1***	1
(-0,10 - 0,34)	(0,03 - 0,51)	(0,11 - 0,61)	(-0,16 - 0,24)	(1 - 1)	$\diamond$
*** p < 0,001; ** p < 0,01; * p < 0,05					

Para os métodos  $\phi_{GRR}$  e  $\phi_M$  foi encontrada a máxima concordância possível ( $\kappa = 1$ ). Para os demais métodos, os níveis de concordância são baixos ( $\kappa < 0,37$ ).

## 5 Discussão

Os resultados experimentais fornecem as seguintes indicações gerais, que serão discutidos nesta seção:

- a influência da FR e PEEP sobre a amplitude da ASR durante a VM é limitada;
- de acordo com o protocolo experimental, o padrão da ASR durante a VM não é consistente, independentemente do método usado para classificação da ASR;
- quatro dos seis métodos usados na classificação da ASR,  $\phi_{CT}$ ,  $\phi_{PB}$ ,  $\phi_{PT}$  e  $\phi_{GRR}$ , apresentaram um alto nível de concordância, possivelmente devido a similaridade da informação considerada na classificação da ASR;
- em alguns métodos ( $\phi_{CV}$ ,  $\phi_{CT}$ ,  $\phi_{PB}$  e  $\phi_{PT}$ ) a classificação da ASR é consideravelmente influenciada pela forma como a SRR é definida.

### 5.1 Amplitude da ASR durante a ventilação mecânica

Os resultados experimentais da presente pesquisa apresentaram valores médios da amplitude da ASR menores que 20 ms. Apesar da pequena amplitude, quando comparada com os valores reportados por trabalhos clássicos em humanos, ventilando espontaneamente e com diferentes parâmetros ventilatórios ( $V_T$  e FR) (SAUL *et al.*, 1989, BROWN *et al.*, 1993 e KOBAYASHI, 1998), os valores da amplitude da ASR observados na presente pesquisa, foram compatíveis com aqueles apresentados por MUTCH *et al.* (2005), em suínos anestesiados (propofol e ketamina) e submetidos à VM. Duas origens podem ser sugeridas para esses valores limitados da amplitude da ASR: redução da atividade vagal devido a VM e os efeitos das drogas anestésicas.

De acordo com LARSEN *et al.* (1999), em humanos anestesiados (isoflurano e fentanil), a ventilação mecânica promove uma redução da amplitude da ASR quando comparada com a ventilação espontânea. Os autores sugerem que essa atenuação seja devida a redução da atividade vagal secundária a redução do retorno venoso.

A anestesia consiste em uma conduta eticamente desejável em todos os protocolos experimentais que realizam manobras invasivas ou difíceis de serem realizadas em voluntários conscientes (TZENG *et al.*, 2005). Entretanto, sabe-se que os agentes anestésicos usados produzem efeitos na regulação cardio-ventilatória (KANAYA *et al.*, 2003). Alguns estudos têm demonstrado uma redução ou desaparecimento da ASR durante a anestesia geral em humanos (HUANG *et al.*, 1997) e em ratos (BOUAIRI *et al.*, 2004). Desta maneira, sugere-se que a pequena amplitude da ASR relatada nos presentes resultados seja conseqüente aos efeitos dos fármacos anestésicos usados.

O protocolo anestésico, como mencionado no item 3.3, consistiu no uso de midazolam para sedação, ketamina e propofol. WIN *et al.* (2005) reportaram que em humanos durante o período de sedação, o midazolam causa a diminuição da atividade vagal e concluíram que o propofol promove a ativação vagal. De acordo com BOUAIRI *et al.* (2004) em ratos, a ketamina promove a redução da ASR. Entretanto, apesar dos agentes escolhidos poderem interferir na amplitude da ASR, como reportado anteriormente, deve-se ressaltar que esses estudos ignoraram as influências dos parâmetros ventilatórios (FR e/ou  $V_T$ ) sobre a ASR e são realizados em modelos diferentes do usado na presente pesquisa, limitando a comparação com os presentes resultados.

A atenuação da amplitude da ASR associada ao aumento da FR, previamente relatada em humanos durante a ventilação espontânea (BROWN *et al.*, 1993) e também observada em simulação numérica do acoplamento cardio-ventilatório durante a VM

(RONCALLY *et al.*, 2004), não foi evidente na amostra usada no presente trabalho (Figura 4.1). Da mesma forma, não foram verificadas alterações na amplitude da ASR decorrente das alterações da PEEP (Figura 4.1).

Resumindo, os resultados experimentais não permitiram identificar uma clara relação entre os parâmetros ventilatórios (PEEP e FR) e a amplitude da ASR. Isto se deve à considerável variação das respostas às diversas etapas do protocolo, entre os animais usados nos experimentos e ainda ao pequeno tamanho da amostra ( $n = 4$ , na etapa saudável e  $n = 3$ , após a SARA), que limitou a confiabilidade dos nossos resultados.

Advoga-se que a ventilação mecânica deva ter um caráter protetor, minimizando as lesões induzida pelo ventilador (*ventilator induced lung injured- VILI*) (AMATO *et al.* 1998). Entretanto, os objetivos do presente estudo consistiram apenas em avaliar as influências da PEEP e da FR sobre a ASR. Sabendo-se que a interação cardio-ventilatória é um fenômeno de difícil interpretação, pois está sujeita a diversos estímulos fisiológicos (SASANO *et al.*, 2002, HIRSCH & BISHOP, 1981), o protocolo experimental adotado buscou apenas a minimização das influências de outros parâmetros ventilatórios, mantendo-se o  $V_T$  constante e a  $P_{et}CO_2$  dentro dos limites considerados como fisiológico.

## **5.2 Classificação da ASR durante a VM**

Os resultados mostram a falta de um padrão consistente da ASR durante a VM. No presente trabalho, todos os animais usados eram parentes e possuíam a mesma raça, entretanto, discordâncias na classificação da ASR foram verificadas quando animais diferentes foram submetidos aos mesmos parâmetros ventilatórios e quando o mesmo animal era ventilado com diferentes ajustes de FR e  $V_T$ . Observou-se, também, que a



ausência do padrão constante era independente do método usado para classificar a ASR (Tabela 4.1, Tabela 4.2 e Figura 4.2). A falta de uma classificação única da ASR é compatível com o reportado por LARSEN *et al.* (1999) ao observar que três de 10 voluntários submetidos à VM, apresentaram uma ASR negativa. Entretanto, outros trabalhos apresentaram a presença de uma classificação única da ASR (MUTCH *et al.*, 2005, YLI-HANKALA *et al.*, 1991). Explicações plausíveis para esta discrepância serão discutidas a seguir.

YLI-HANKALA *et al.* (1991) ao avaliarem a ASR durante a anestesia inalatória (isoflurano e enflurano) e ventilação por pressão positiva, classificaram a ASR como negativa. Entretanto, os autores usaram o modelo humano (diferentemente do presente trabalho), o que poderia justificar a discordância entre os resultados, sugerindo-se que a classificação da ASR durante a VM seja dependente da espécie animal usada. Além disso, a metodologia adotada pelos autores para classificar a ASR durante a VM não é mencionada claramente, limitando a comparação com os resultados observados na presente pesquisa.

MUTCH *et al.* (2005) reportaram que suínos anestesiados e paralisados sob VM apresentam o padrão da ASR semelhante ao encontrado em humanos durante a ventilação espontânea (ASR positiva). Considerando a grande semelhança com o protocolo experimental (plano anestésico e modelo animal) adotado nesta pesquisa, o desacordo com os presentes resultados a primeiro momento foi inesperado. Entretanto, ao se analisar o método de classificação da ASR proposto por MUTCH *et al.* (2005), pôde-se verificar que este desacordo pode ser advindo de questões metodológicas.

Ao aplicar nos nossos dados, o método proposto por MUTCH *et al.* (2005) para classificação da ASR (que não inclui a possibilidade de classificar a ASR como indefinida, como ocorre no presente trabalho), 29 situações seriam classificadas como

ASR positiva e 13 como ASR negativa. Este resultado é compatível com a declaração dos autores; “RSA was usually positive by our definition” (MUTCH *et al.*, 2005), apesar da análise estatística que apóia esta observação não ter sido relatada. Além disso, parece que o método proposto por MUTCH *et al.* (2005) é tendencioso a classificar a ASR como positiva. Para exemplificar corretamente este problema, considere-se uma situação de ASR claramente classificada como negativa, apresentada na Figura 5.1. De acordo com o método adotado por MUTCH *et al.* (2005), a ASR é classificada por meio da subtração entre o maior intervalo R-R ocorrido na expiração e o menor intervalo R-R ocorrido na inspiração, para cada ciclo respiratório, sendo consideradas SRR pertencentes à inspiração (expiração) aqueles que iniciaram durante a inspiração (expiração). Desta forma, a situação exemplificada na Figura 5.1 é classificada com ASR positiva ( $\Delta > 0$  ms).

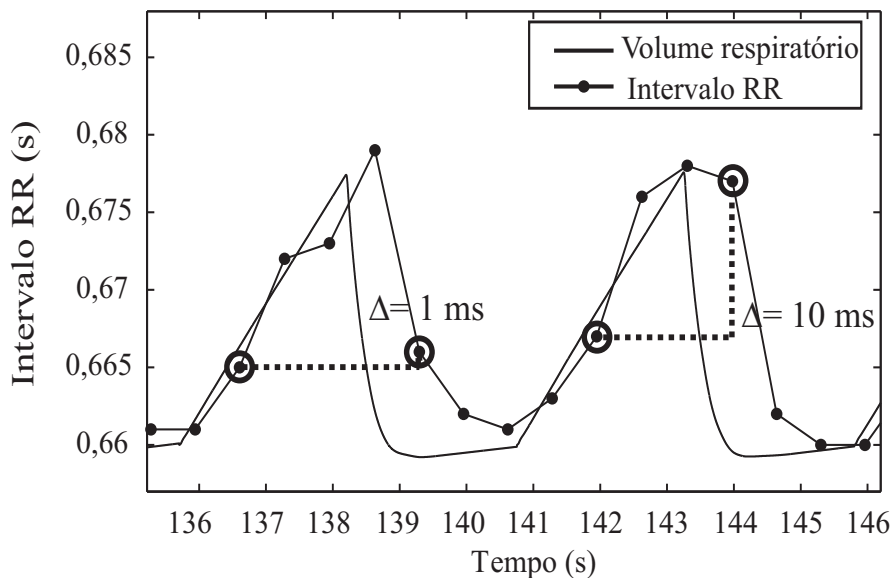


Figura 5.1- Classificação da ASR de acordo com o método proposto por MUTCH *et al.* (2005). O volume de gás inalado e exalado é apresentado em escala arbitrária. Os círculos pretos representam os intervalos R-R mínimos durante a inspiração e máximos durante a expiração, para cada ciclo respiratório. O símbolo  $\Delta$  representa a diferença entre os dois, em cada ciclo respiratório. Como  $\Delta > 0$ , a ASR é classificada de acordo com MUTCH *et al.* (2005) como positiva.

Essa tendência a classificar a ASR como positiva (Figura 5.1), leva a questionar sobre a confiabilidade dos resultados relatados por MUTCH *et al.* (2005).

### 5.3 Concordância entre os métodos propostos

Os maiores níveis de concordância ( $\kappa > 0,7$ ) entre os métodos testados foram observados entre  $\phi_{PB}$ ,  $\phi_{PT}$ ,  $\phi_{CT}$  e  $\phi_{GRR}$ . Esse resultado é plausível devido ao fato destes métodos se basearem em uma informação comum; o *trend* das modificações da SRR durante a inspiração e expiração. Nota-se que durante a classificação da ASR, o acréscimo da informação contendo a magnitude das oscilações respiratórias, como ocorre com o método  $\phi_{CV}$ , resultou em um menor nível de concordância ( $\kappa \leq 0,6$ ) com os métodos mencionados acima, inclusive quando comparado ao método  $\phi_{CT}$ , que se baseia no mesmo princípio, a função de covariância ( $\kappa = 0,57$ ). Os menores níveis de concordância foram observados quando  $\phi_M$  foi comparado com os demais métodos ( $\kappa < 0,34$ ), possivelmente devido à presença do viés previamente evidenciado no item 5.2 e exemplificado na Figura 5.1.

A hipótese decorrente desses resultados é que o tipo de informação usada para classificar a ASR parece interferir consideravelmente na classificação. Assim, apesar dos métodos  $\phi_{PB}$ ,  $\phi_{PT}$ ,  $\phi_{CT}$  e  $\phi_{GRR}$  usarem técnicas de processamento diferentes, buscam a mesma informação para classificar a ASR; de forma contrária os métodos  $\phi_{CT}$  e  $\phi_{CV}$  classificam a ASR utilizando o mesmo algoritmo (baseado na função de covariância) entretanto, utilizam informações (sinais) diferentes para realizar estas estimativas, resultando em uma concordância limitada.

É importante notar que, apesar dos resultados terem apresentado altos níveis de concordância entre alguns dos diferentes métodos testados, observa-se que em nenhum caso houve a total concordância ( $\kappa = 1$ ) entre os métodos. Isto se deve fundamentalmente, ao fato de algumas situações serem classificadas como ASR positiva ou negativa por um método e como indefinida por outro. A idéia de definir o padrão da ASR como indefinida, justifica-se pela dificuldade em classificar situações, cujas

variações da SRR durante a inspiração e expiração, não correspondem a um padrão obviamente classificável como ASR positiva ou negativa. No presente trabalho, a escolha dos limites para classificar uma situação como positiva, negativa ou indefinida foi arbitrária, porém plausível. Isto evidencia a necessidade de uma definição operacional padronizada da classificação da ASR como positiva e negativa.

#### **5.4 Concordância para cada método entre SRR1 e SRR2**

A variabilidade da FC é normalmente estimada a partir da série temporal dos intervalos R-R, calculada a partir da série dos picos da onda R do ECG. De acordo com CAMM *et al.* (1996), recomenda-se que a SRR seja definida de forma causal, que significa associar cada elemento da série ao tempo do segundo pico R do intervalo RR (definição SRR1, item 3.5).

Apesar da recomendação (CAMM *et al.*, 1996) para definir a SRR de acordo com a equação (1), não há motivos para não se adotar outras definições, como associar cada elemento da série a outro tempo, por exemplo, a metade ou o início do intervalo R-R. Portanto, seria desejável que o método de classificação da ASR fosse praticamente independente da definição da SRR, o que limitaria a possibilidade das discrepâncias entre os diferentes trabalhos serem de origem metodológica.

A partir deste contexto, além da definição recomendada (SRR1) (CAMM *et al.*, 1996), testou-se uma definição alternativa (SRR2) (cada elemento da SRR está associado ao tempo do início de cada intervalo R-R), para avaliar o impacto de diferentes definições na concordância entre os métodos propostos para classificar a ASR.

Observou-se (Tabela 4.6) que o nível de concordância entre o uso das duas definições na classificação da ASR é consideravelmente baixo ( $\kappa \leq 0,37$ ) nos métodos  $\phi_{PB}$ ,  $\phi_{PT}$ ,  $\phi_{CT}$  e  $\phi_{CV}$ . Isto ocorre porque ao se empregar a definição SRR2 há um

“adiantamento” do intervalo RR, como exemplifica a Figura 5.2. Nota-se que tal “adiantamento” corresponde a, aproximadamente, um período cardíaco médio, e o conseqüente “deslocamento à direita” sofrido pelos picos de bradicardia, taquicardia ou de máxima covariância, em algumas situações é capaz de alterar a classificação da ASR para aquela localizada mais “a direita”, como apresenta a Figura 5.2.

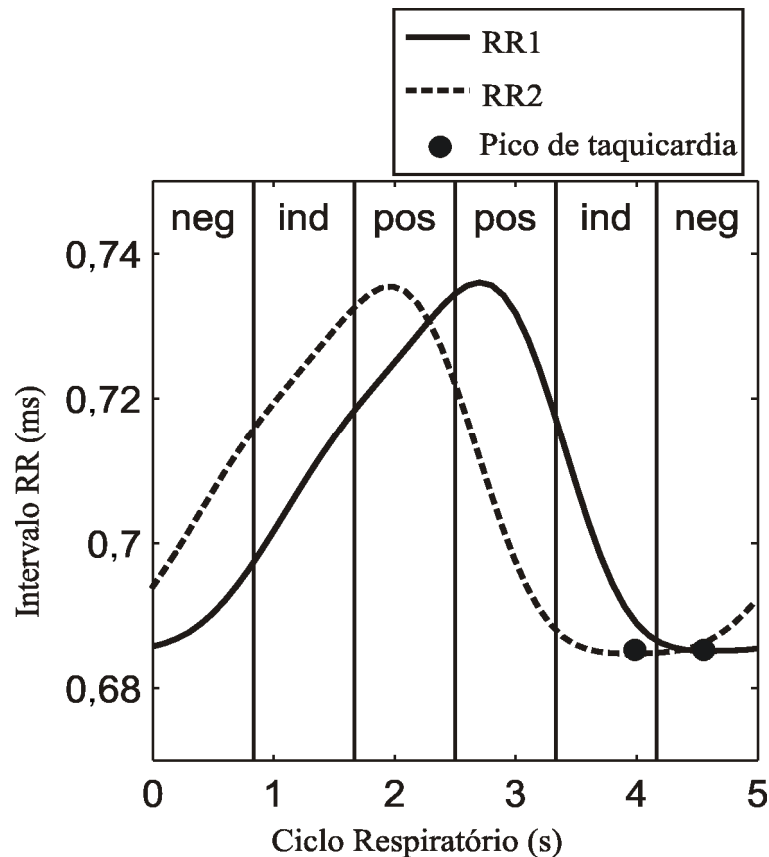


Figura 5.2 - Refere-se ao padrão médio da arritmia sinusal respiratória, estimado por meio do método  $\phi_{PT}$ . A classificação da ASR é realizada por meio da posição do pico de taquicardia no ciclo respiratório, observa-se que empregando a definição SRR2, o adiantamento sofrido pelo intervalo RR acarreta o deslocamento, cerca de 0,6 s da posição do pico de taquicardia e conseqüente mudança da classificação da ASR de negativa (SRR1) para indefinida (SRR2).

Para o método  $\phi_M$ , a classificação da ASR independe da forma como a SRR é definida. Neste método, os batimentos cardíacos a serem considerados durante a inspiração e expiração em cada ciclo respiratório e usados na estimativa do delta ( $\Delta$ ), já se encontram especificados na definição do método (ver Seção 3.3.1). Para o método  $\phi_{GRR}$  a escolha da definição da SRR afeta a inclinação da reta ajustada, porém de forma

tão limitada que não causa modificações na classificação da ASR, como apresenta a tabela no anexo III, resultando em um nível de concordância muito alto entre o uso das duas definições alternativas da SRR.

De modo geral, algumas considerações podem ser feitas sobre o método mais apropriado para a classificação da ASR a ser utilizado para estudos futuros. Os resultados obtidos indicam que a adoção do método  $\phi_{GRR}$  para classificar a ASR é vantajosa, devido à clareza e a facilidade de estimar e interpretar a informação usada na classificação da ASR, por ser um método robusto às variações de definições da SRR e por não precisar de critérios arbitrários para classificar a ASR (como a divisão do ciclo respiratório em seis partes iguais, usada no presente trabalho por outros métodos) e sim com significância estatística. Adicionalmente, é um método robusto à presença da variabilidade do comprimento do ciclo respiratório e à relação  $T_i:T_e$ , sendo portanto, aplicável durante a ventilação espontânea, enquanto que para os demais métodos são necessárias adaptações nos critérios de classificação da ASR.

Em conclusão, as discrepâncias evidenciadas nos resultados apresentados sugerem a necessidade de uma definição operacional de “ASR positiva” e “ASR negativa”, o que contribuiria para padronização de métodos objetivos para a classificação da ASR, aumentando consideravelmente a possibilidade de comparação entre os resultados de diferentes estudos.

## 6 Conclusões

Os resultados apresentados sugerem que a controvérsia existente na literatura sobre a classificação da ASR durante a VM é relacionada, pelo menos em parte, às metodologias usadas para classificar a ASR. As pesquisas mencionadas, com uma única exceção, não reportaram claramente quais informações foram usadas para classificar ASR como negativa ou positiva, conseqüentemente limitaram a possibilidade de comparar os resultados.

O limite da concordância entre os métodos proposto neste trabalho é originado, principalmente, das diferenças no tipo de informação usada para classificar a ASR como positiva, negativa ou indefinida. Assim, os métodos que se baseiam na mesma informação ( $\phi_{PB}$ ,  $\phi_{PT}$ ,  $\phi_{CT}$  e  $\phi_{GRR}$ ) apresentaram um nível de concordância mais alto quando comparados àqueles ( $\phi_{CT}$  e  $\phi_{CV}$ ) que usam o mesmo princípio metodológico (a função de covariância), mas informações diferentes.

Os resultados da presente pesquisa mostraram que o emprego de definições diferentes da SRR (SRR1 e SRR2) afeta consideravelmente a classificação da ASR na maioria dos métodos considerados.

Entre os métodos propostos e testados no presente trabalho para classificar a ASR, sugere-se o emprego do  $\phi_{GRR}$ , por ser robusto as variações das definições da SRR e por classificar a ASR de acordo com a significância estatística e não por meio de limiares previamente estabelecidos, como nos demais métodos.

Contudo, independente do método testado, os resultados apresentaram a ausência da classificação única da ASR durante a VM.

A mensagem sugerida por este trabalho, consiste na necessidade de se estabelecer definições únicas de ASR positiva e negativa, e conseqüentemente na padronização de

uma metodologia clara para classificação da ASR e que seja independente da forma como a SRR é definida.



## 7 Anexo I

Teste estatístico *Kappa*

Dada a tabela de contingência:

		Juiz 1			
		Categoria 1	Categoria 2	Categoria 3	Total
Juiz 2	Categoria 1	a	b	C	y1
	Categoria 2	d	e	F	y2
	Categoria 3	g	h	I	y3
Total		x1	x2	x3	n

O valor do *kappa* é dado por:

$$\kappa = \frac{P_o - P_c}{1 - P_c}$$

onde:

$$P_o = \frac{(a + e + i)}{n}$$

$$P_c = \frac{\left(\frac{x1 \cdot y1}{n}\right) + \left(\frac{x2 \cdot y2}{n}\right) + \left(\frac{x3 \cdot y3}{n}\right)}{n}$$

A interpretação do valor de  $\kappa$  é realizada por meio da escala proposta por LANDIS & KOCH (1977):

$\kappa \leq 0$ - poor agreement

$0,01 \leq \kappa \leq 0,2$ - slight agreement

$0,21 \leq \kappa \leq 0,40$ - fair agreement

$0,41 \leq \kappa \leq 0,60$ - moderate agreement

$0,61 \leq \kappa \leq 0,80$ - substantial agreement

$0,81 \leq \kappa \leq 1$ - almost perfect agreement

## 8 Anexo II

Tabela A.1- Valores médios de FC e da PetCO<sub>2</sub> durante as combinações de PEEP e FR, nos animais saudáveis.

		Experimento 1		Experimento 2		Experimento 3		Experimento 4	
PEEP	FR	FC	PetCO <sub>2</sub>	FC	PetCO <sub>2</sub>	FC	PetCO <sub>2</sub>	FC	PetCO <sub>2</sub>
(cmH <sub>2</sub> O)	(ipm)	(bpm)	(mmHg)	(bpm)	(mmHg)	(bpm)	(mmHg)	(bpm)	(mmHg)
12	12	96	39	70	32	61	46	84	45
12	18	97	46	70	35	74	44	84	37
6	12	92	42	69	33	69	42	86	38
6	18	94	38	70	33	69	42	86	35
0	12	97	40	71	32	76	43	87	38
0	18	93	38	72	32	78	42	90	35

Tabela A.2- Valores médios de FC e da PetCO<sub>2</sub> durante as combinações de PEEP e FR, nos animais após a indução da SARA.

		Experimento 3		Experimento 4		Experimento 5	
PEEP	FR	FC	PetCO <sub>2</sub>	FC	PetCO <sub>2</sub>	FC	PetCO <sub>2</sub>
(cmH <sub>2</sub> O)	(ipm)	(bpm)	(mmHg)	(bpm)	(mmHg)	(bpm)	(mmHg)
18	12	84	42	81	48	80	47
18	18	84	37	84	40	81	47
12	12	88	38	87	47	84	50
12	18	82	39	88	40	84	43
6	12	88	39	89	43	85	44
6	18	90	38	90	39	86	37

## 9 Anexo III

Tabela A.3- Classificação da ASR de acordo com o método GRR e a definição SRR2, nos animais saudáveis.

PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	FR (ipm)	Experimento 1			Experimento 2			Experimento 3			Experimento 4		
		GRR	GRR	$\phi_{GRR}$	GRR	GRR	$\phi_{GRR}$	GRR	GRR	$\phi_{GRR}$	GRR	GRR	$\phi_{GRR}$
		Insp (ms/s)	exp (ms/s)		insp (ms/s)	Exp (ms/s)		insp (ms/s)	exp (ms/s)		Insp (ms/s)	exp (ms/s)	
0	12	-0,11	0,52**	?	0,99***	-1,65***	N	-8,02***	8,51***	P	2,72***	-2,75***	N
0	18	-1,05***	2***	P	1,6***E	-1,9***E	NE	-10,25***	10,68***	P	2,74***	-2,51***	N
6	12	-2,16***	2,88***	P	-0,2*E	0,08E	?E	-12,74***	12,17***	P	3,99***	-4,26***	N
6	18	-0,31*	0,75***	?	0,12E	-0,24E	?E	-7,07***	7,54***	P	0,3***E	-0,4***E	NE
12	12	-0,52**	1,13***	?	-1,37***	1,57***	P	-28,86***	30,87***	P	5,31***	-4,55***	N
12	18	0,53**	-0,13	?	-1,55***	1,54***	P	-3,33***	3,28***	P	1,4**	-1,35**	?

\*\*\* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \* p < 0,05. P – ASR positiva, N – ASR negativa, ? – ASR indefinida. A letra E refere-se às situações cuja amplitude da ASR foi menor que 4 ms e são excluídas nas análises futuras.

Tabela A.4- Classificação da ASR de acordo com o método GRR e a definição SRR2, após a indução da SARA.

PEEP (cmH <sub>2</sub> O)	FR (ipm)	Experimento 3			Experimento 4			Experimento 5		
		GRR	GRR	$\phi_{GRR}$	GRR	GRR	$\phi_{GRR}$	GRR	GRR	$\phi_{GRR}$
		insp (ms/s)	exp (ms/s)		insp (ms/s)	exp (ms/s)		insp (ms/s)	exp (ms/s)	
6	12	-3,85***	4,21***	P	6,49***	-6,09***	N	18,99***	-17,77***	N
6	18	-5,27***	5,91***	P	6,72***	-5,7***	N	32,89***	-32,58***	N
12	12	0,02	0,08	?	3,34***	-2,94***	N	10,5***	-11,13***	N
12	18	-1,44***	0,99***	P	4,37***	-4,24***	N	31,16***	-30,97***	N
18	12	-3,7***	3,53***	P	2,23***	-1,95***	N	14,2***	-13,72***	N
18	18	-1,7***	1,54***	P	4,12***	-4,2***	N	20,18***	-19,49***	N

\*\*\* p < 0,001; \*\* p < 0,01; \* p < 0,05. P – ASR positiva, N – ASR negativa, ? – ASR indefinida

## 10 Referências Bibliográficas

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

BEDA A., 2007, *Cardiovascular and respiratory responses to psychophysiological tasks: methodological issues for assessing autonomic regulation*, Tese de D.Sc., University of Southampton, Southampton, UK.

BERNTSON, G. G., STOWELL, J. R., 1998, "ECG artifacts and heart period variability: don't miss a beat!", *Psychophysiology*, v. 35, n. 1, pp. 127-132.

BOUAIRI, E., NEFF, R., EVANS, C., GOLD, A., ANDRESEN, M.C., MENDELOWITZ, D., 2004, "Respiratory sinus arrhythmia in freely moving and anesthetized rats", *J Appl Physiol*, v. 97, pp. 1431-1436.

BROWN, T. E., BEIGHTOL, L. A., KOH, J., ECKBERG, D. L., 1993, "Important influence of respiration on human R-R interval power spectra is largely ignored", *J Appl Physiol*, v. 75, n. 5, pp. 2310-2317.

CAMM, A., MALIK, M., BIGGER, J., BREITHARDT, G., CERUTTI, S., COHEN, R., FALLEN, E., KENNEDY, H. L., KLEIGER, R. E., MALLIANO, A., MOSS, A. J., ROTTMAN J. N., SCHMIDT, G., SCHWARTZ, P. J., SINGER, D.,

1996, "Heart rate variability - standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use", *Circulation*, v. 93, n. 5, pp. 1043-1065.

CARVALHO, A. R., PINO, A. V., JANDRE, F. C., GIANNELLA-NETO A., 2006, "Estimativa do ponto de inflexão matemático da curva pressão volume a partir da titulação da PEEP com um modelo de elastância não linear", *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. Suppl.(1), pp. 45-45.

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

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

GIARDINO, N. D., GLENNY, R. W., BORSON, S., CHAN, L., 2003, "Respiratory sinus arrhythmia is associated with efficiency of pulmonary gas exchange in healthy humans", *Am J Physiol Heart Circ Physiol* , v. 284, pp. H1585–H1591.

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

HAYANO, J., YASUMA, F., 2003, "Hypothesis: respiratory sinus arrhythmia is an intrinsic resting function of cardiopulmonary system", *Cardiovasc Res*, v. 58, n. 1, pp. 1-9.

HAYANO, J., YASUMA, F., OKADA, A., MUKAI, S., FUJINAMI, T., 1996, "Respiratory sinus arrhythmia. a phenomenon improving pulmonary gas exchange and circulatory efficiency", *Circulation*, v. 94, n. 4, pp. 842-847.

HIRSCH, J. A., BISHOP, B., 1981, "Respiratory sinus arrhythmia in humans: how breathing pattern modulates heart rate", *Am J Physiol*, v. 241, n. 4, pp. H620-9.

HUANG, H. H., CHAN, H. L., LIN, P.L., 1997, "Time frequency spectral analysis of heart rate variability during induction of general anaesthesia", *British Journal of Anaesthesia*, v. 79, pp. 754-758.

KATO, M., KOMATSU, T., KIMURA, T., 1992, "Spectral analysis of heart rate variability during isoflurane anesthesia", *Anesthesiology*, v. 77, n. 4, pp. 669-674.

KANAYA, N., HIRATA, N., KUROSAWA, S., 2003, "Differential effects of propofol and sevoflurane on heart rate variability", *Anesthesiology*, v. 98, pp. 34-40.

KOBAYASHI, H., 1998, "Normalization of respiratory sinus arrhythmia by factoring in tidal volume", *Appl Human Sci*, v. 17, n. 5, pp. 207-213.

KOH, J., BROWN, T. E., BEIGHTOL, L. A., ECKBERG, D. L., 1998, "Contributions of tidal lung inflation to human R-R interval and arterial pressure fluctuations", *J Auton Nerv Syst*, v. 68, n. 1-2, pp. 89-95.

KOMATSU, T., SINGH, P. K., KIMURA, T., NISHIWAKI, K., BANDO, K., SHIMADA, Y., 1995, "Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability", *Can J anaesth*, v. 42, n. 11, pp. 1003-1009.

LARSEN, P. D., TRENT, E. L., GALLENTRY, D. C., 1999, "Cardioventilatory coupling: effects of IPPV", *British Journal of Anaesthesia*, v. 82, n. 4, pp. 546-550.

MARSHALL, J. M., 1994, "Peripheral chemoreceptors and cardiovascular regulation", *Physiological Reviews*, v. 74, n. 3, pp. 543-594.

MUTCH, W. A., ESCHUN, G. M., KOWALSKI, S. E., GRAHAM, M. R., GIRLING, L. G., LEFEVRE, G. R., 2000, "Biologically variable ventilation prevents deterioration of gas exchange during prolonged anaesthesia", *Br J Anaesth*, v. 84, n. 2, pp. 197-203.

MUTCH, W. A. C., GRAHAM, M. R., GIRLING, L. G., BREWSTER, J. F., 2005, "Fractal ventilation enhances respiratory sinus arrhythmia", *Respir Res*, v. 6, pp. 41.



PICKER, O., SCHEEREN, T. W. L., ARNDT, J. O., 2001, "Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs", *British Journal of Anaesthesia*, v. 87, n. 5, pp. 748-754.

PIEPOLI, M., SLEIGHT, P., LEUZZI, S., VALLE, F., SPADACINI, G. PASSINO, C., JOHNSTON, J., BERNARDI, L., 1997, "Origin of respiratory sinus arrhythmia in conscious humans. an important role for arterial carotid baroreceptors", *Circulation*, v. 95, n. 7, pp. 1813-1821.

PINO, A. V., RONCALLY, A. S. C., lima, F., 2004, "Controle automático de ventilador mecânico pulmonar para minimizar a lesão induzida pela ventilação".In: Anais do III Congresso Latino Americano de Engenharia Biomédica, João Pessoa, PB, Brasil.

RONCALLY, A., PINO, A. V., JANDRE, F., GIANNELLA-NETO A., 2004, "Arritmia sinusal respiratória em ventilação por pressão positiva comparada à ventilação espontânea: um modelo numérico", *IFMBE Proc.*, v. 5(1), pp. 1515-1518.

SASANO, N., VESELY, A. E., HAYANO, J., 2002, "Direct effect of PaCO<sub>2</sub> on respiratory sinus arrhythmia in conscious humans", *American Journal of Physiology (Heart and Circulatory Physiology)*, v. 282, pp. H973-H976.

SIMON, C. M., 2002, "Neural influences on cardiovascular variability: possibilities and pitfalls", *Am J Physiol Heart Circ Physiol* , v. 282, pp. H6-H20.

SAUL, J. P., BERGER, R. D., CHEN, M. H., COHEN, R. J., 1989, "Transfer function analysis of autonomic regulation. ii. respiratory sinus arrhythmia", *Am J Physiol*, v. 256, n. 1 Pt 2, pp. H153-61.

SIM, J., WRIGHT, C. C., 2005, "The kappa statistics in reliability studies: use, interpretation, and sample size requirements", *Physical Therapy*, v. 85, n. 3, pp. 257-268.

TAHA, B. H., SIMON, P.M., DEMPSEY, J.A., SKATRUD, J.B., IBER, C., 1995, "Respiratory sinus arrhythmia in humans: an obligatory role for vagal feedback from the lungs", *J Appl Physiol*, v. 78, n. 2, pp. 638-645.

TZENG, Y., GALLETLY, D. C., LARSEN, P.D., 2005, "Paradoxical respiratory sinus arrhythmia in the anesthetized rat", *Auton Neurosci*, v. 118, n. 1-2, pp. 25-31.

WEST, J.B., 1994, *Respiratory Physiology: The Essentials*. Baltimore: Williams & Wilkins.

WIN, N., FUKAYAMA, H., KOHASE, H., UMINO, M., 2005, "The different effects of intravenous propofol and midazolam sedation on hemodynamic and heart rate variability", *Anesth Analg*, v. 101, pp. 97-102.

YASUMA, F., HAYANO, J., 2004, "Respiratory sinus arrhythmia: why does the heartbeat synchronize with respiratory rhythm?", *Chest*, v. 125, n. 2, pp. 683-690.

YASUMA, F., HIRAI, M., HAYANO, J. I., 2001, "Differential effects of hypoxia and hypercapnia on respiratory sinus arrhythmia in conscious dogs", *Jpn Circ J*, v. 65, n. 8, pp. 738-742.

YLI-HANKALA, A., PORKKALA, T., KAUKINEN, S., HÄKKINEN, V., JÄNTTI, V., 1991, "Respiratory sinus arrhythmia is reversed during positive pressure ventilation", *Acta Physiol Scand*, v. 141, n. 3, pp. 399-407.