

ANÁLISE DA FASE RESPIRATÓRIA DE PACIENTES SOB VENTILAÇÃO MECÂNICA

S. Okida*, P. Giassi Jr**, G. F. Duval Neto*** e R. Moraes**

*Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Ponta Grossa-PR, Brasil

**Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis-SC, Brasil

***Universidade Federal de Pelotas, Pelotas-RS, Brasil

e-mail: sergiookida@utfpr.edu.br

Resumo: A arritmia sinusal respiratória é mediada pela respiração e pelo sistema nervoso, principalmente através de atividade de motoneurônios respiratórios centrais e do barorreflexo. A diferença de fase entre a série RR e a forma de onda respiratória de pacientes críticos em ventilação mecânica tem sido investigada como meio de avaliar a atuação do sistema nervoso autônomo. No entanto, os resultados atualmente disponíveis não são conclusivos. Este trabalho apresenta medidas de diferença de fase entre a série RR e a forma de onda respiratória de 10 pacientes ASA-I e ASA-II sob ventilação mecânica durante cirurgias sob sedação profunda com propofol. Modelagem autorregressiva multivariada da regulação cardiovascular foi também realizada para auxiliar a análise dos resultados obtidos. Os resultados indicam que a diferença de fase estável e inversa em relação ao padrão normal ocorre quando o barorreflexo não é bloqueado pela anestesia. Portanto, a extensão deste estudo a um maior número de pacientes pode permitir que medidas de diferença de fase possam ser utilizadas como índice de bloqueio do barorreflexo durante cirurgias, auxiliando a avaliação da profundidade anestésica.

Palavras-chave: Variabilidade do ritmo cardíaco, profundidade anestésica, modelagem multivariada.

Abstract: *The respiratory sinus arrhythmia is mediated by the respiratory mechanics and also by the nervous system, mainly via central respiratory motoneurone activity and baroreflex. Phase difference between the RR series and the respiratory waveform of critically ill patients under mechanical ventilation has been investigated to assess the autonomic nervous system. However, the results currently available are not conclusive. This work takes phase difference measurements between RR and respiratory waveform from 10 mechanically ventilated ASA-I and ASA-II patients during surgeries under deep sedation with propofol. Multivariate autoregressive modeling of the cardiovascular regulation was also carried out to assist the analysis of the obtained results. The results indicate that a stable and reverse phase difference occurs when the baroreflex is not blocked by the anesthetic. Therefore, the extension of this study to a larger number*

of patients may allow such phase difference measurements be used as an index of baroreflex blockade during surgeries, assisting the assessment of the anesthetic depth.

Keywords: *Anesthetic depth, heart rate variability, multivariate autoregressive modeling.*

Introdução

Os ramos simpático e parassimpático do sistema nervoso autônomo (SNA) são os principais responsáveis pela regulação cardiovascular de curto prazo. Estes atuam em direções opostas para controlar o ritmo cardíaco (RC); por exemplo, o RC pode ser acelerado devido à inibição parassimpática (vagal) ou a estimulação simpática [1]. Por meio da análise espectral, medidas de potência das componentes de baixa frequência (LF: 0,04 a 0,15Hz) e de alta frequência (HF: 0,15 a 0,4 Hz) do RC são utilizados para quantificar as atividades do sistema nervoso simpático (SNS) e parassimpático (SNP), respectivamente. Sucintamente, a banda LF é modulada pelo reflexo barorreceptor em resposta à flutuações da pressão sanguínea. Devido ao acoplamento parassimpático entre a respiração e os centros de controle do RC do cérebro, a respiração faz com que os intervalos entre duas ondas R consecutivas do eletrocardiograma (ECG) sejam reduzidos durante a inspiração e prolongados durante a expiração. Tal comportamento é chamado de arritmia sinusal respiratória (RSA), ocorrendo na banda HF para taxas respiratórias acima de 9 ciclos por minuto. De forma menos significativa, modula os componentes LF por meio do barorreflexo devido às variações da pressão intratorácica [1].

A diferença de fase entre a série RR (conjunto de intervalos consecutivos entre ondas R do ECG) e a forma de onda respiratória tem sido investigada para avaliar a atuação do SNA durante a respiração voluntária (inspiração sob pressão intratorácica negativa) e durante a ventilação mecânica (inspiração sob pressão intratorácica positiva). Para a respiração voluntária, a diferença de fase varia de 180° a 250°[2]. Sob ventilação mecânica (VM), se o barorreflexo é preservado e predomina sobre os mecanismos centrais, espera-se

observar um padrão RSA invertido (mudança de fase de 180°), quando comparada com a fase da respiração espontânea, uma vez que a pressão intratorácica é invertida [3]. Contudo, em diversos estudos, nem todos os pacientes mecanicamente ventilados apresentaram tal inversão de fase do RSA [2,3,4,5].

Ao avaliar pacientes em uma unidade de terapia intensiva, pesquisadores sugeriram que centros do tronco encefálico podem se contrapor à VM [3] e, com foco no barorreflexo, que uma diferença de fase estável entre as séries RR e a forma de onda respiratória ao longo do tempo reflete um SNA inoperante [4]. No entanto, nestes estudos [2,3,4], os pesquisadores trabalharam com pacientes em estado crítico, apontando que os mesmos poderiam ter tido seus SNAs afetados por sedativos, drogas vasoativas e comorbidades. Portanto, a análise de dados de pacientes com o sistema nervoso menos comprometido pode proporcionar uma melhor compreensão do papel na regulação cardiovascular de pacientes mecanicamente ventilados.

Este trabalho investiga o controle cardiovascular de pacientes ASA-I e ASA-II sedados sob VM durante procedimentos cirúrgicos. O objetivo é observar se o anestésico pode produzir diferentes níveis de bloqueio do SNA que expliquem a ocorrência ou ausência de padrão RSA invertido em pacientes sob VM.

Para tal, medidas da diferença de fase, utilizando a técnica de modulação complexa modificada (MCD) [6], foram realizadas entre a série RR e a forma de onda do volume pulmonar (VP). Para analisar a atuação do SNA dos diferentes pacientes, este estudo utiliza modelagem autorregressiva multivariada (MVAR); assim, pode-se obter informações sobre as interações entre o RC, pressão arterial e respiração.

Materiais e métodos

Aquisição de sinais – Dez pacientes (06 mulheres, 04 homens, idade: 25-70 anos, ASA-I e ASA-II), submetidos à colecistectomia laparoscópica eletiva participaram deste estudo. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Beneficência Portuguesa, Pelotas-RS (protocolo nº 20/2011). Os seguintes dados foram registrados com o monitor CardiocapTM/5 (GE Datex Ohmeda): ECG (derivação II); a forma de onda do fluxo respiratório (FFR); forma de onda de fotopleletismografia (PPG), RC e pressão arterial sistólica (PAS). O ECG, FFR e PPG foram amostrados em 300 SPS. O RC foi registrado pelo CardiocapTM/5, em intervalos de 60 segundos, assim como a PAS, amostrada de forma não invasiva por esfigmomanômetro automático. Os dados foram coletados dos pacientes na sala de cirurgia antes (fase de controle - respiração espontânea) e após (fase pós-intubação - VM) a administração de anestésico.

Os dados de controle foram registrados por, no mínimo, 2 min quando o paciente respirava espontaneamente à taxa de 12 ciclos/min (0,2 Hz).

Por meio da bomba de infusão Tiva Agilia (Fresenius Kabi) Injectomat®, anestesia venosa total em

regime de infusão alvo controlada (3,5 mg/ml) foi induzida e mantida por infusão contínua de propofol. Na fase pós-intubação, o ventilador mecânico foi ajustado para modo de volume controlado; 12 ciclos/min; volume corrente de 8 ml/kg; relação inspiratória/expiratória (I/E) = $\frac{1}{2}$ e pressão expiratória final positiva (PEEP) = 0 cmH₂O. A concentração fracionária de oxigênio inspirado (FiO₂) foi mantida em 100% e a PCO₂, ao final da expiração, entre 25 e 35 mmHg; ambos os parâmetros foram monitorados por meio do CardiocapTM/5. Para avaliar a profundidade da hipnose, o índice BIS foi amostrado a cada 5 segundos por meio do monitor A-2000TM XP (Aspect Medical Systems Inc). Os temporizadores do CardiocapTM/5 e do A-2000TM foram sincronizados para se observar a evolução simultânea das medidas. Os dados de cada paciente foram adquiridos durante a fase de pós-intubação por, no mínimo, 5 minutos. Durante este intervalo, o BIS médio foi inferior a 40; ou seja, os pacientes estavam profundamente sedados.

Processamento dos sinais – Os dados coletados foram processados *off-line* utilizando Matlab[®]. Para gerar a série RR, as ondas R foram identificadas nos registros de ECG com base em algoritmo proposto por Ghaffari *et al.* [7]. A forma de onda do volume pulmonar (VP) foi obtida por integração da FFR; o sinal obtido teve conteúdo de frequência restringido (0,1-10Hz) por filtro FIR. Como a PAS não foi continuamente registrada por meio de transdutor invasivo de pressão, o inverso da série tempo de trânsito onda de pulso (IPWTT) foi utilizada como índice da variabilidade da PAS, haja vista que o IPWTT pode substituir a PAS em modelos MVAR [8]. O ECG e o PPG foram utilizados para medir o tempo de trânsito da onda de pulso (*pulse wave transit time* - PWTT). O PWTT é o intervalo de tempo entre o pico da onda R e o ponto base do PPG dentro do mesmo ciclo cardíaco. A série PWTT é o conjunto destas medidas consecutivas. A série IPWTT corresponde a $1/PWTT$ [8].

Medição da diferença de fase – Para a análise do efeito do propofol na fase da RSA em pacientes sob VM, calculou-se a diferença de fase entre as séries RR e a VP com a MCD [6]. Antes de se aplicar a MCD, a série RR, irregularmente amostrada, foi interpolada com *spline* cúbica para se obter uma taxa de amostragem de 4 SPS. A VP foi decimada para que todos os sinais se encontrassem amostrados a uma mesma taxa. Em seguida, um filtro passa-banda Butterworth de 6^a ordem centrada na frequência respiratória (0,2±0,03Hz) foi aplicada à VP e à série RR; para tal, utilizou-se a função *filtfilt* do Matlab[®]. Esta frequência corresponde à taxa respiratória nas fases de controle e de pós-intubação (12 ciclos/min). Tal filtragem mantém apenas a componente fundamental da frequência respiratória em cada sinal para se obter melhores medidas de diferença de fase [9]. As medidas de diferença de fase com a MCD foram realizadas em intervalos de 1 minuto, sendo apresentadas entre -180° e 180° ; sinal negativo significa que a VP está adiantada em relação à série RR; sinal positivo indica o contrário. A aquisição de sinais

fisiológicos durante as cirurgias é, muitas vezes, afetada por artefatos (por exemplo, apneia e movimentos), corrompendo os sinais. Para identificar os segmentos de sinais corrompidos, seguiu-se procedimento proposto por Monti *et al.*[9]. Em função do uso destes procedimentos, o número de intervalos utilizados para calcular os valores de defasamento foi diferente para cada paciente. O número de intervalos utilizado para a fase pós-intubação variou de 4 a 22; durante a fase de controle, utilizou-se 1 ou 2 intervalos devido ao curto intervalo de aquisição e à presença de artefatos de movimento.

Para as entradas do modelo autorregressivo multivariado (MVAR), no controle e na pós-intubação, empregou-se intervalos de 2 a 5 minutos de VP, IPWTT e RR, livre de artefatos [10]. Para comparar as respostas ao impulso obtidas às de outros estudos [8,11,12], as séries RR e IPWTT foram interpolados por *spline* cúbica para uma taxa de amostragem de 1,5 SPS. A VP foi decimada para esta mesma taxa. Técnica de *detrending* foi utilizada para remover lentas oscilações da linha de base destas formas de onda [13]. Em seguida, as séries RR e IPWTT foram normalizadas pelos seus respectivos valores médios; VP foi normalizado pela sua variância.

O procedimento de modelagem MVAR da regulação cardiovascular de curto prazo foi descrito por Okida [14], não podendo ser aqui descrita por restrição de espaço. Após a modelagem, obteve-se as respostas ao impulso referentes à interação das séries RR e IPWTT (efeito direto e reflexo da interação entre RC e PAS) e à modulação das séries RR e IPWTT pela respiração. VP → RR corresponde ao acoplamento neuralmente mediado entre a respiração e o RC que gera a RSA; IPWTT → RR representa o acoplamento entre PAS e o RC através do barorreflexo; VP → IPWTT constitui-se dos efeitos mecânicos da respiração sobre a PAS e, RR → IPWTT está associada aos efeitos mecânicos do RC na PAS [11].

Além da avaliação qualitativa das respostas ao impulso, a interação entre as variáveis cardiovasculares investigadas foi quantificada por meio da coerência parcial. Coerência parcial é uma medida do acoplamento direto entre duas variáveis, removendo a influência de todos os demais sinais envolvidos [15].

Resultados

A Tabela 1 apresenta as medidas da diferença de fase RR-VP obtidos de cada paciente, durante as fases de controle e pós-intubação. Traço nas células da tabela indica que a medida não foi possível, pois as medidas não atenderam aos critérios de qualidade [9].

A Figura 1 mostra as respostas ao impulso (VP → IPWTT, RR → IPWTT, VP → RR e IPWTT → RR) do paciente B na fase de controle como exemplo das respostas típicas obtidas. As ordens do MVAR foram escolhidas entre 2 e 5. As ordens foram selecionadas, eliminando-se coeficientes não significativos da ordem máxima inicial sugerida pelo método MDL (*Minimum*

Description Length) [16].

Para a etapa de pós-intubação, a resposta ao impulso VP → IPWTT, mediada mecanicamente, pode aparecer invertida em relação à mostrada na Figura 1, uma vez que a pressão intratorácica é positiva durante o ciclo inspiratório da ventilação mecânica (padrão de pressão invertido em relação à respiração espontânea). Tal inversão ao impulso não foi observada apenas em um paciente durante a pós-intubação utilizando ordens entre 2 e 8 para o MVAR (definidas com o procedimento descrito para a fase de controle). As respostas ao impulso obtidas pelo MVAR para o paciente B na pós-intubação são apresentadas na Figura 2.

As respostas ao impulso do paciente F que apresentou inversão de fase RR-VP (migração da medida de defasamento do 3º para o 1º quadrante trigonométrico) são mostradas na Figura 3. Como pode ser observado, as formas de onda das respostas ao impulso são diferentes daquelas obtidas para o paciente B (Figura 2).

As Figura 4 e 5 mostram a coerência parcial entre as variáveis cardiovasculares durante a pós-intubação para os pacientes B e F.

Tabela 1: Medidas (Média ± desvio-padrão) de defasamento RR-VP obtidos de segmentos de 1 min durante as etapas de controle e de pós-intubação.

Paciente	ϕ RR-VP (°)	
	Controle	Pós-Intubação
A	-141.53±12.32	-7.47±57.07
B	-138.10±7.24	-86.56±59.08
C	-155.67±12.13	87.48±84.96
D	-165.30±9.69	-3.20±36.02
E	-121.56±34.64	-11.71±39.90
F	-	12.60±10.72
G	-147.24±5.70	-
H	-141.24±9.90	-
I	-	-38.68±78.46
J	-152.79±1.81	-37.17±39.51

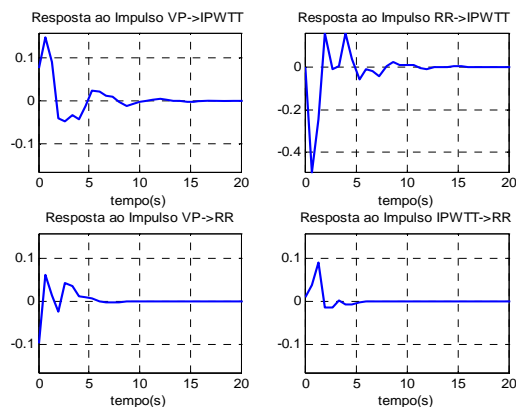


Figura 1: Respostas ao impulso obtidas para o paciente B durante a etapa de controle.

Discussão

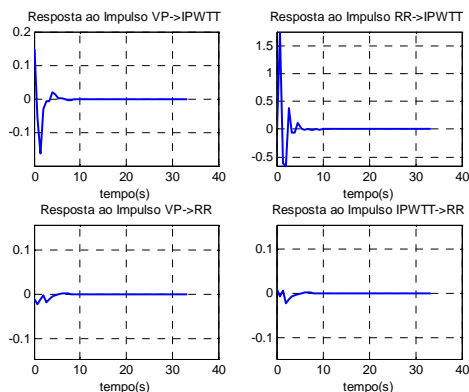


Figura 2: Respostas ao impulso obtidas para o paciente B na pós-intubação.

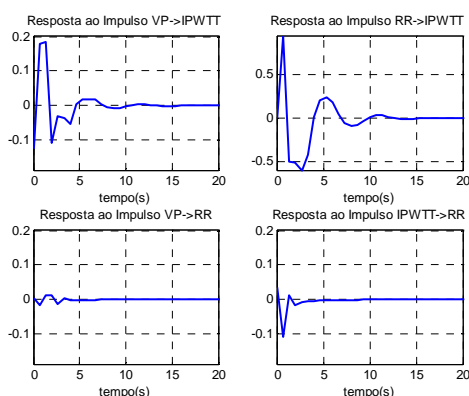


Figura 3: Respostas ao impulso para o paciente F na etapa de pós-intubação.

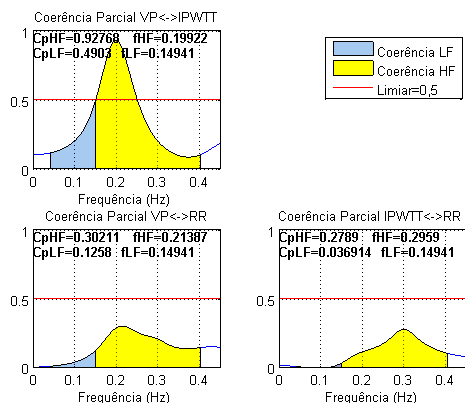


Figura 4: Medidas de coerência parcial (Cp) nas bandas LF e HF para o paciente B na pós-intubação.

Na fase de controle, pacientes apresentaram dificuldades em respirar no padrão estabelecido e em restringir seus movimentos. Houve também, a necessidade de abreviar a coleta dos dados devido às contingências de centro cirúrgico. Estes aspectos dificultaram as medidas na etapa de controle.

A Tabela 1 mostra que, durante a etapa de controle, as medidas de defasamento RR-VP situaram-se no 3º quadrante do círculo trigonométrico, estando em concordância com os resultados obtidos para voluntários

com respiração espontânea rítmica em 0,33 Hz [3]. Durante as cirurgias, as medidas de defasamento RR-VP abrangeram todos os quadrantes do círculo trigonométrico, apresentando grande variabilidade interindividual e intraindividual. Para o paciente F, os dados sugerem que houve migração do defasamento RR-VP do 3º para o 1º quadrante, indicando ocorrência de inversão do padrão RSA; observa-se que o desvio padrão do defasamento foi relativamente baixo ($< \pm 11^\circ$).

No controle (Figura 1), a resposta ao impulso VP \rightarrow RR compreende um aumento do RR durante a inspiração devido à atrasada e lenta inibição β -simpática [12]. O VP \rightarrow IPWTT inicia-se com valor negativo, devido à pressão intratorácica negativa na inspiração que é recuperada (aumentada), dentro de 1 ou 2 batimentos cardíacos [11]. A resposta ao impulso IPWTT \rightarrow RR aponta que o aumento da PAS gera aumento de RR, devido à rápida estimulação parassimpática [12]. A RR \rightarrow IPWTT denota que aumento do RC (redução RR) eleva a PAS.

Na fase pós-intubação, a resposta ao impulso VP \rightarrow IPWTT (acoplamento mecânico) do paciente B (Figura 2) é invertida quando comparada à do controle, indicando que se iniciou com valor positivo devido à pressão intratorácica positiva durante a inspiração que foi recuperada (reduzida) dentro de 1 ou 2 batimentos cardíacos. Isto ocorreu porque o VP está atrasado em relação à forma de onda de pressão positiva aplicada (que corresponde à forma de onda do fluxo de ar); PAS diminui quando a pressão positiva cessa. Este paciente teve suas respostas ao impulso mediadas pelo SNA (VP \rightarrow RR, IPWTT \rightarrow RR) praticamente anuladas, sendo similar às repostas obtidas quando de bloqueio por atropina ou bloqueio duplo [11, 12]. A análise quantitativa através da coerência parcial indica desacoplamento entre as variáveis mediadas pelo SNA; a interação VP \leftrightarrow IPWTT deve-se a acoplamento mecânico.

As respostas ao impulso obtidas para o paciente B foram semelhantes para os demais pacientes, à exceção do paciente F que apresentou inversão do defasamento.

Durante a pós-intubação, a resposta ao impulso VP \rightarrow RR dos pacientes B e F foram atenuados significativamente em relação ao controle (Figura 1). No entanto, as respostas VP \rightarrow IPWTT e IPWTT \rightarrow RR diferiram. Para o paciente F (Figura 3), a resposta ao impulso IPWTT \rightarrow RR consiste-se de uma onda lenta (baixa frequência), compatível com uma estimulação simpática [12] fazendo com que o barorreflexo reduza os intervalos RR em resposta à queda da PAS. Esta observação é reforçada pelo índice de coerência parcial que é significativa (superior a 0,5) apenas na banda LF (Figura 5).

Do acima exposto, a inversão do defasamento apresentada pelo paciente F está relacionada com a realimentação do barorreflexo, indicando que o anestésico não foi eficaz em bloqueá-la. Estes resultados obtidos são corroborados pelo trabalho de Yli-Hankala *et al.*[5]. Para o nível de anestesia que causou supressão de EEG, os dados destes autores sugerem maior

variabilidade de fase entre VP-RR sob enflurano do que sob isoflurano. Observa-se que o isoflurano preserva melhor a capacidade de resposta barorreflexa quando comparado ao enflurano [17].

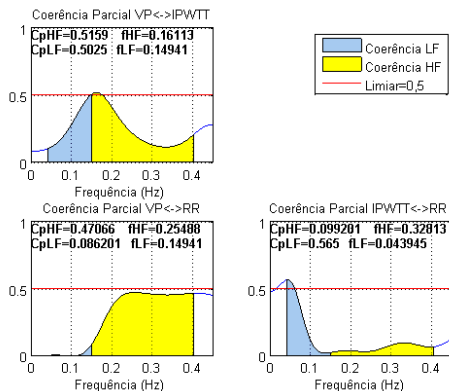


Figura 5: Medidas de coerência parcial (Cp) nas bandas LF e HF para o paciente F na pós-intubação.

Conclusão

Trabalhos anteriores realizaram medidas de defasamento RR-VP em sinais obtidos de pacientes internados em UTI sobre os quais não havia controle do nível de sedação e que poderiam apresentar comorbidades [2,3,4]. Este trabalho avalia o efeito do anestésico nas interações RR, VP e PAS em situações mais bem controladas.

O estudo foi realizado com sinais captados de 10 pacientes ASA-I e ASA-II (ou seja, SNA preservado) durante cirurgia, sendo o nível de profundidade anestésica monitorada com o BIS. O número de pacientes envolvidos neste estudo não é suficiente para uma avaliação estatisticamente significativa dos resultados. No entanto, este trabalho contém dados que contribuem para esclarecer a ocorrência ou não inversão do padrão RSA em pacientes sob VM.

De acordo com esta investigação, um defasamento RR-VP invertido e estável em pacientes sob ventilação mecânica ocorre se o barorreflexo não se encontrar bloqueado pelo anestésico.

Referências

- [1] Eckberg DL. The Human Respiratory Gate. *J Physiol*. 2003; 548:339-352.
- [2] Van de Louw A, Médigue C, Papelier Y, Cottin F. Positive end-expiratory pressure may alter breathing cardiovascular variability and baroreflex gain in mechanically ventilated patients. *Respiratory*. 2010; 11:1-12.
- [3] Van de Louw A, Médigue C, Papelier Y, Cottin F. Breathing cardiovascular variability and baroreflex in mechanically ventilated patients. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2008; 295:1934-1940.
- [4] Van de Louw A, Médigue C, Papelier Y, Landrain M, Cottin F. Role of brainstem centers in cardiorespiratory phase difference during mechanical ventilation. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010; 174:119-127.

- [5] Yli-Hankala A, Porkkala T, Kaukinen, Häkkinen S, Jäntti V. Respiratory sinus arrhythmia is reversed during positive pressure ventilation. *Acta Physiol Scand*. 1991; 141:399-407.
- [6] Vermeiren C, Escourrou P, Papelier Y, Le Vey GL, Przybyszewski AW. Assessment of the phase relationship between breathing, heart rate and blood pressure by the modified complex demodulation. In: *IEEE Engineering in medicine and Biology 17th Annual Conference*, Montreal, Canada, 1995; 943-944.
- [7] Ghaffari A, Golbayani H, Ghasemi M. A new mathematical based QRS detector using continuous wavelet transform. *Computers and Electrical Engineering*. 2008; 34: 81-91.
- [8] Giassi Jr P, Oliveira M, Okida S, Moraes R. Validation of the inverse pulse wave transit time series as surrogate of systolic blood pressure in MVAR modeling. *IEEE Trans Biom Eng*. 2013;60(11):3176-84.
- [9] Monti A, Médigue C, Mangin L. Instantaneous parameter estimation in cardiovascular time series by harmonic and time-frequency analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2002; 49: 1547-1556.
- [10] Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Eur Heart J*. 1996; 17:354-381.
- [11] Mullen TJ, Appel ML, Mukkamala R, Mathias JM, Cohen R J. System identification of closed-loop cardiovascular control: effects of posture and autonomic blockade. *Am J of Physiol*. 1997; 272:448-461.
- [12] Chen X, Mukkamala R. Selective quantification of the cardiac sympathetic and parasympathetic nervous systems by multisignal analysis of cardiorespiratory variability. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008; 294:362-371.
- [13] Tarvainen MP, Ranta-aho PO, Karjalainen PA. An advanced detrending method with application to HRV analysis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2002; 49:172-175.
- [14] Okida S. Investigação dos efeitos de anestesia sobre a variabilidade cardíaca. Tese (doutorado) - Universidade Federal de Santa Catarina, 2012.
- [15] Blinowska KJ. Review of the methods of determination of directed connectivity from multichannel data. *Med Biol Eng Comput*. 2011; 49:521-529.
- [16] Perrot, M H; Cohen, R J. An Efficient Approach to ARMA Modeling of Biological Systems with Multiple Inputs and Delays. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*. 1996; 43:1-14
- [17] Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, Franz OI, Barney JA, Kampine P. Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1984; 60:173-179.