

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

**IMPACTO DA REABILITAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA
PRECOCE E DA CPAP NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA DE
REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO**

ESTUDO I: Programa de exercícios de curto período promove melhor recuperação da análise linear e não linear da frequência cardíaca no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea- estudo clínico prospectivo.

ESTUDO II: Impacto do exercício físico associado à aplicação de CPAP no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio- estudo randomizado e controlado.

ALUNA: Camila Bianca Falasco Pantoni

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

São Carlos- SP

Março/2013

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

Camila Bianca Falasco Pantoni

**IMPACTO DA REABILITAÇÃO CARDIORRESPIRATÓRIA
PRECOCE E DA CPAP NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA DE
REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO**

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

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

São Carlos- SP

Março/2013

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

P198ir

Pantoni, Camila Bianca Falasco.

Impacto da reabilitação cardiorrespiratória precoce e da CPAP no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio / Camila Bianca Falasco Pantoni. -- São Carlos : UFSCar, 2013.

109 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2013.

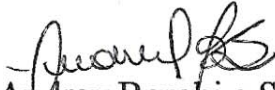
1. Fisioterapia. 2. Cirurgia de revascularização do miocárdio. 3. Programa de reabilitação hospitalar. 4. Sangue - circulação extracorpórea. 5. CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*). I. Título.

CDD: 615.82 (20^a)

FOLHA DE APROVAÇÃO

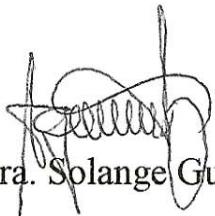
Membros da Banca Examinadora para Defesa de Tese de Doutorado de CAMILA BIANCA FALASCO PANTONI, apresentada ao programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos.

Banca Examinadora



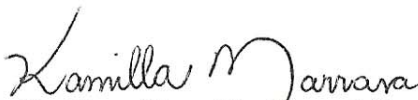
Profa. Dra. Audrey Borghi e Silva

(UFSCar)



Profa. Dra. Solange Guizilini

(UNIFESP)



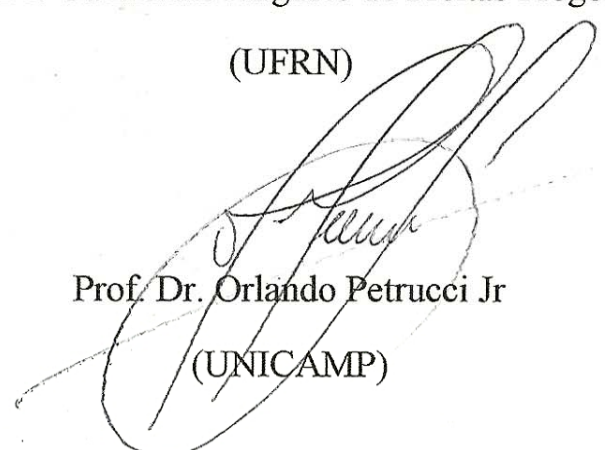
Profa. Dra. Kamilla Tays Marrara

(UNICEP)



Prof. Dr. Guilherme Augusto de Freitas Fregonezi

(UFRN)



Prof. Dr. Orlando Petrucci Jr

(UNICAMP)

Pesquisa conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar da Universidade Federal de São Carlos e na Unidade Coronariana e Enfermaria Cardiovascular do Hospital Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araraquara.

DEDICATÓRIAS

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

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

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

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

Ao meu namorado Daniel, meu companheiro! Obrigada por estar ao meu lado nesta e em todas as fases de minha vida e compreender todos os meus momentos. Você é muito especial para mim. Te amo!

AGRADECIMENTOS

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

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

AGRADECIMENTOS

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

Às minhas amigas Renata e Luciana, pela amizade fiel, carinho, paciência, confiança, compreensão, ensinamentos e ajuda constante durante a realização deste trabalho.

Aos amigos e colegas do Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico e Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar pela amizade e pelo aprendizado ao longo desta etapa.

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

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

Aos cirurgiões cardíacos e médicos intensivistas da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araraquara, os quais permitiram que os pacientes fossem submetidos à intervenção fisioterápica proposta neste trabalho.

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

A toda equipe de enfermagem da Unidade Coronariana e Enfermaria da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araraquara, que foi fundamental para este trabalho. Obrigada pelo auxílio e torcida.

Ao órgão de fomento FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) pelo suporte financeiro (Processo nº 2009/54194-5).

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

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

Muito obrigada!

*“É melhor tentar e falhar,
que preocupar-se e ver a vida passar;
é melhor tentar, ainda que em vão,
que sentar-se fazendo nada até o final.
Eu prefiro na chuva caminhar,
que em dias frios em casa me esconder.
Prefiro ser feliz, embora louco,
que em conformidade viver ...”*

Martin Luther King

RESUMO

A tese constou de dois estudos descritos a seguir. O estudo I, intitulado: “*Programa de exercícios de curto período promove melhor recuperação da análise linear e não linear da frequência cardíaca no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea- estudo clínico prospectivo.*” teve, como objetivo, investigar as alterações da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) após a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) com e sem o uso da circulação extracorpórea (CEC) e o comportamento do sistema nervoso autonômico cardíaco (SNAc), de pacientes submetidos às diferentes técnicas, frente a um programa de reabilitação hospitalar no período pós-operatório. A função do SNAc foi avaliada através da VFC em pacientes submetidos à cirurgia com (n = 30) e sem CEC (n = 14) e foi obtida no período pré-operatório, no primeiro dia de pós-operatório (1º PO) e no momento da pré-alta hospitalar. Ambos os grupos apresentaram redução da VFC após a cirurgia. O programa de reabilitação promoveu melhora nos índices lineares e não lineares de VFC no momento da pré-alta hospitalar, para ambos os grupos, em comparação com o 1º PO. Porém, os pacientes submetidos à cirurgia sem CEC apresentaram maiores valores de VFC na pré-alta hospitalar, com melhor recuperação da função do SNAc. Nossos dados sugerem que o programa de reabilitação hospitalar de curto período aplicado a pacientes submetidos à CRM sem CEC promoveu maiores adaptações do SNAc, em comparação aos pacientes submetidos à outra técnica operatória. O segundo estudo, também desenvolvido em pacientes submetidos à CRM, foi intitulado “*Impacto do exercício físico associado à aplicação de CPAP no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio- estudo randomizado e controlado.*” teve, como objetivo, avaliar o impacto da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) durante o primeiro dia de deambulação no

pós-operatório de CRM, sobre o padrão respiratório (PR), a tolerância ao exercício, sensação de dispneia e saturação periférica de oxigênio (SpO₂). Vinte e sete pacientes foram randomizados para o grupo controle- GC (deambulação em respiração espontânea) (n=14) ou para o grupo CPAP- GCP (deambulação com associação de CPAP entre 10-12 cmH₂O) (n=13). Os desfechos incluíram variáveis de PR, avaliadas pela pletismografia respiratória por indutância (sistema *Lifeshirt*), tempo de deambulação, sensação de dispneia e SpO₂. O GCP apresentou maior tolerância ao exercício, melhor coordenação tóraco-abdominal durante o repouso e exercício e maiores valores de SpO₂ ao final da deambulação, com menor sensação de dispneia, comparado ao GC. Desta forma, concluímos que a CPAP foi capaz de impactar positivamente o PR e a capacidade de exercício dos pacientes no pós-operatório de CRM. Tais resultados podem constituir uma abordagem viável para a reabilitação precoce e eficaz.

Palavras-chave: cirurgia de revascularização do miocárdio, programa de reabilitação hospitalar, circulação extracorpórea, pressão positiva contínua nas vias aéreas.

ABSTRACT

The thesis consisted of two studies described below. The study I, entitled: "*Short-term exercise-based program promotes better recovery of linear and non-linear analysis of heart rate after off-pump coronary artery bypass surgery- a prospective clinical trial.*" aimed to investigate changes in heart rate variability (HRV) after coronary artery bypass grafting (CABG) with and without the use of cardiopulmonary bypass (CPB) and the behavior of the cardiac autonomic nervous system (cANS) in patients submitted to the different techniques and to an inpatient rehabilitation program in the postoperative period. The cANS was evaluated by HRV indices in patients undergoing surgery with (n = 30) and without CPB (n = 14) and was obtained in the preoperative period, on the first day of postoperative period (1^oPO) and on pre-discharge day. Both groups showed HRV reduction after surgery. The rehabilitation program promoted improvement of linear and nonlinear HRV indices at pre-discharge day for both groups, compared to the 1^oPO. However, patients undergoing off-pump surgery presented higher HRV indices in the pre-discharge day, with better recovery of cANS function. Our data suggest that inpatient rehabilitation program applied to patients undergoing CABG without CPB promoted greater cANS adaptations, compared to patients undergoing other operative technique. The second study, also conducted in patients undergoing CABG, was entitled "*Impact of physical exercise associated to CPAP application after coronary artery bypass grafting surgery- a randomized controlled trial.*" aimed to evaluate the impact of continuous positive airway pressure (CPAP) on exercise tolerance, breathing pattern (BP), dyspnea sensation and peripheral oxygen saturation (SpO₂) during the first day of ambulation in post-CABG. Twenty-seven patients were randomized to the control group-CG (ambulation in spontaneous breathing) (n = 14) or to CPAP group-CPG

(ambulation associated to CPAP between 10-12 cmH₂O) (n = 13). The outcomes included BP variables, assessed by respiratory inductive plethysmography (Lifeshirt system), exercise tolerance limit, dyspnea sensation and SpO₂. The CPG showed greater exercise tolerance, better thoracoabdominal coordination during rest and exercise, higher SpO₂ values at the end of ambulation and less dyspnea sensation compared to CG. Thus, we conclude that CPAP was able to positively impact the BP and exercise capacity of patients in post-CABG. These results may provide a feasible and effective approach for early rehabilitation.

Key words: coronary artery bypass grafting surgery, inpatient rehabilitation program, cardiopulmonary bypass, continuous positive airway pressure.

LISTA DE FIGURAS

ESTUDO I

- Figura 1:** Ilustração da realização de parte do programa fisioterápico hospitalar de exercícios físicos propostos no 1º (A), 3º (B) e 5º (C e D) dias após o procedimento cirúrgico de revascularização do miocárdio.37
- Figura 2:** Fluxograma de participação dos pacientes neste estudo..... 41
- Figura 3:** Influência do programa de reabilitação hospitalar nos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca. GSCEC= grupo sem CEC; GCCEC= grupo com CEC; 1PO= primeiro dia de pós-operatório; AH= alta hospitalar; rMSSD= raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; SD1= desvio padrão dos pontos perpendicular à linha de identidade do gráfico; SDNN= desvio padrão de todos os iR-R. Valores expressos em média e desvio padrão. Teste *t Student* pareado ou *Wilcoxon* para análise intragrupo e teste *t Student* não pareado ou *Mann-Whitney* para análise intergrupos. * Significância estatística intragrupo. # significância estatística intergrupos. 46

ESTUDO II

- Figura 1:** Ilustração do módulo de bateria confeccionado para o projeto (A e B) e em funcionamento com o CPAP S8 Elite (C)..... 69
- Figura 2:** Ilustração do exercício de deambulação, com monitorização concomitante da frequência cardíaca, do padrão respiratório e da saturação periférica de oxigênio..... 69
- Figura 3:** Ilustração do sistema de monitorização contínua do padrão respiratório- Pletismografia respiratória por indutância. 70
- Figura 4:** Ilustração da tela de captação da pletismografia respiratória por indutância durante período de deambulação de um paciente do grupo CPAP (A) e grupo Controle (B). Vt= volume corrente; RC= Compartimento torácico; AB= Compartimento abdominal; Br/M= frequência respiratória. Nota-se padrão ventilatório com maior estabilidade para o paciente do grupo CPAP (volume corrente e frequência respiratória), além de melhor coordenação tóraco-abdominal.. 72
- Figura 5:** Fluxograma de participação dos pacientes neste estudo..... 76
- Figura 6:** Limite de tolerância ao exercício. GC= grupo controle; GCP= grupo CPAP. # Diferença estatística na análise intergrupos. Dados expressos em média e desvio padrão..... 79

Figura 7: Saturação periférica de oxigênio. GC= grupo controle; GCP= grupo CPAP. Teste *t Student* pareado e não pareado. # Diferença estatística na análise intergrupos. Dados expressos em média e desvio padrão..... **80**

Figura 8: Padrão respiratório durante deambulação. GC= grupo controle; GCP= grupo CPAP; VC= volume corrente; V_E = ventilação; %RCi= porcentagem de contribuição inspiratória do tórax para o volume corrente; %RCe= porcentagem de contribuição expiratória do tórax para o volume corrente. Teste *t Student* pareado ou *Wilcoxon* para análise intragrupo e teste *t Student* não pareado ou *Mann-Whitney* para comparação intergrupos, conforme apropriado. * Diferença estatística na análise intragrupo. # Diferença estatística na análise intergrupos. Dados expressos em média e desvio padrão..... **82**

LISTA DE TABELAS

ESTUDO I

- Tabela 1:** Programa fisioterápico hospitalar supervisionado de curto período.. **36**
- Tabela 2:** Dados clínicos perioperatórios..... **42**
- Tabela 3:** Perfil pré-operatório e efeitos da cirurgia nos índices de variabilidade da frequência cardíaca..... **44**

ESTUDO II

- Tabela 1:** Programa de reabilitação hospitalar supervisionado de curto período..... **67**
- Tabela 2:** Dados clínicos pré e perioperatórios..... **78**
- Tabela 3:** Variáveis da pletismografia respiratória por indutância, durante repouso e deambulação e valores de dispneia e dor em membros inferiores..... **81**

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

%RCi	porcentagem de contribuição inspiratória do tórax para o volume corrente
%RCe	porcentagem de contribuição expiratória do tórax para o volume corrente
AF	alta frequência
AH	alta hospitalar
BF	baixa frequência
CEC	circulação extracorpórea
CPAP	pressão positiva contínua nas vias aéreas
CR-10	escala categoria-razão modificada de Borg
CRM	cirurgia de revascularização do miocárdio
DAC	doença arterial coronariana
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
GC	grupo controle
GCCEC	grupo com CEC
GSCEC	grupo sem CEC
GCP	grupo CPAP
iR-R	intervalo R-R
MET	equivalente metabólico
PO	pós-operatório
Pre	período pré-operatório
PR	padrão respiratório

PRH	programa de reabilitação hospitalar
rMSSD iR-R sucessivos	raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os
RRtri	índice triangular
SD1 gráfico	desvio padrão dos pontos perpendicular à linha de identidade do
SD2 gráfico	desvio padrão dos pontos ao longo da linha de identidade do
SDNN	desvio padrão de todos os intervalos R-R
SNAc	sistema nervoso autonômico cardíaco
SpO ₂	saturação periférica de oxigênio
SvO ₂	saturação venosa mista
Te	tempo expiratório
Ti	tempo inspiratório
Tlim	limite de tolerância
Tt	tempo total
VC	volume corrente
V _E	ventilação
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VNI	ventilação não invasiva
VRS-4	escala verbal de 4 pontos

SUMÁRIO

CONTEXTUALIZAÇÃO	20
ESTUDO I: Programa de exercícios de curto período promove melhor recuperação da análise linear e não linear da frequência cardíaca no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea- estudo clínico prospectivo.....	29
Resumo	30
Introdução.....	31
Métodos.....	32
Resultados.....	40
Discussão	47
Conclusões	52
Referências.....	53
ESTUDO II: Impacto do exercício físico associado à aplicação de CPAP no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio- estudo randomizado e controlado.....	60
Resumo	61
Introdução.....	62
Métodos.....	63
Resultados.....	75
Discussão	83
Conclusões	87
Referências.....	89
CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS	96
APÊNDICES E ANEXOS	98
APÊNDICE A- Termo de Consentimento- Estudo I	99
APÊNDICE B- Termo de Consentimento- Estudo II	101
ANEXO A- Submissão Estudo I ao Periódico Internacional	104
ANEXO B- Submissão Estudo II ao Periódico Internacional	105

ANEXO C- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Estudo I.....	106
ANEXO D- Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Estudo II.....	107
ANEXO E- Artigos reabilitação hospitalar publicados no doutorado .	109

CONTEXTUALIZAÇÃO

A doença isquêmica do coração é um problema de crescente prevalência, sendo que previsões para as próximas décadas apontam a triplicação da mortalidade por doença arterial coronariana (DAC) na América Latina.¹ Como consequência dessa alta prevalência e do desenvolvimento tecnológico, várias alternativas para o tratamento da DAC tem sido propostas. Entretanto, a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) permanece como tratamento de maior efetividade em comparação com outras terapias, notadamente em pacientes de alto risco e gravidade.^{2,3}

A CRM realizada com o auxílio da circulação extracorpórea (CEC) tem permitido a manutenção das condições vitais dos pacientes durante o procedimento cirúrgico, possibilitando aos cirurgiões a revascularização de múltiplas artérias com alto controle e precisão.⁴ Entretanto, pode estar associada a maior incidência de eventos cardíacos e cerebrovasculares, comprometimento da função pulmonar, complicações pulmonares e mortalidade, comparada à cirurgia sem CEC.⁵⁻⁸

Adicionalmente, os próprios fatores de risco intrínsecos à cirurgia, independentemente da técnica aplicada, tais como manipulação torácica, esternotomia mediana, anestesia geral, e inserção de drenos, dentre outros, são responsáveis por acarretar disfunção pulmonar no período pós-operatório,^{9,10} contribuindo para o desenvolvimento de complicações pulmonares.

Conforme achados prévios,¹¹⁻¹³ prejuízos no controle autonômico da frequência cardíaca (FC) também estão presentes no período pós-operatório de CRM, prejuízos estes que tem como origem os diversos fatores intrínsecos supracitados. Independentemente da técnica cirúrgica aplicada (com e sem CEC), o desequilíbrio do sistema nervoso autonômico cardíaco (SNAc), observado por

aumento da modulação simpática, redução da modulação vagal ou alteração da dinâmica da FC, pode estar associado à instabilidade cardiovascular e aumento da ocorrência de eventos miocárdicos isquêmicos, com possível ocorrência de arritmia ventricular e morte súbita.¹⁴⁻¹⁶

Uma das ferramentas de acesso à atividade do SNAc é a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), método simples e aplicado de forma não invasiva para a avaliação do balanço simpato-vagal.¹⁵ No contexto do período pós-operatório de CRM, vários autores demonstraram marcante atenuação dos índices representativos da modulação simpática e parassimpática cardíaca no domínio do tempo e frequência, bem como redução da complexidade da dinâmica e quebra do comportamento fractal da FC.^{14,17,18}

Tem sido relatada reduzida VFC logo após a CRM¹⁹, a qual pode retornar somente após 2 meses. Corroborando com estes achados, Soares e colaboradores¹⁷ observaram redução da VFC após a CRM e seu retorno aos valores pré-cirúrgicos entre 30 e 60 dias após a cirurgia. Um recente e interessante estudo conduzido por Lakusic e colaboradores²⁰ demonstrou a associação entre reduzida VFC e maiores taxas de mortalidade no pós-operatório de CRM.

Neste sentido, diversas estratégias reabilitadoras têm sido aplicadas a estes pacientes, com o objetivo de minimizar as alterações provocadas na função pulmonar e autonômica cardíaca. A fisioterapia hospitalar precoce nos pacientes submetidos à CRM com a inclusão de programas de exercícios físicos e reabilitação pulmonar²¹⁻²³ tem comprovadamente agregado grandes benefícios e adaptações favoráveis neste período, com melhores respostas hemodinâmicas, metabólicas, vasculares, respiratórias e psicológicas.²⁴

Com o objetivo de avaliar a influência de um programa de reabilitação cardiorrespiratória precoce na modulação do SNAc, trabalhos recentes de nosso grupo comprovaram o importante benefício dos exercícios físicos; todos aplicados em pacientes submetidos à CRM com CEC.^{25,26} Entretanto, há escassez de estudos na literatura a respeito dos efeitos de um programa de reabilitação cardiorrespiratória precoce na modulação do SNAc em pacientes submetidos à cirurgia sem CEC. Considerando-se que a cirurgia sem CEC resulta em alterações da VFC²⁷, e que estas poderiam ser diferentes das apresentadas por pacientes submetidos à CRM com CEC, optamos por realizar o primeiro estudo, intitulado “*Programa de exercícios de curto período promove melhor recuperação da análise linear e não linear da frequência cardíaca no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea*”, que foi submetido à avaliação do corpo editorial do periódico científico *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* (**ANEXO A**). O objetivo do nosso estudo foi comparar a influência das cirurgias com e sem CEC na modulação do SNAc e o comportamento da VFC frente a um programa de reabilitação de curto período baseado em exercício físico.

Outros fatores comumente observados e que devem ser considerados no período pós-operatório de CRM são a disfunção respiratória e reduzida complacência pulmonar. Estas alterações, intrínsecas ao procedimento cirúrgico e observadas no período pós-operatório, quando associadas à hipoxemia e hipersecreção, podem dificultar o processo de reabilitação cardiorrespiratória precoce, contribuindo para maior imobilização no leito. Esta, por sua vez, pode resultar em maiores taxas de complicações respiratórias e outras consequências adversas.^{28,29}

Neste sentido, diversas estratégias de reabilitação são aplicadas aos pacientes submetidos à CRM, a fim de minimizar as alterações da função respiratória, sendo a ventilação não invasiva (VNI)³⁰⁻³² um adjunto importante para melhora das trocas gasosas, redução do trabalho respiratório e da necessidade de reintubação em pacientes submetidos à CRM.

Diversos estudos já relataram o efeito positivo da VNI no contexto da reabilitação hospitalar após a CRM, demonstrando melhora da capacidade residual funcional, da oxigenação, do padrão respiratório, da incidência de atelectasia e controle autonômico cardíaco.³²⁻³⁴ Entretanto, a VNI nesta população tem sido administrada na condição de repouso, sem nenhum enfoque, até o momento, de sua aplicação durante o exercício físico.

O uso da VNI como estratégia terapêutica durante o exercício físico tem sido associado à redução da sobrecarga imposta aos músculos respiratórios e maior aporte de fluxo sanguíneo para a musculatura periférica, aumentando a tolerância ao exercício em pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas.³⁵⁻³⁷ Entretanto, há escassez de evidências sobre a exata utilização deste adjunto fisioterápico como suporte ventilatório hospitalar durante o exercício físico para pacientes no pós-operatório de CRM.

Considerando-se as alterações pulmonares presentes, o uso da VNI durante o exercício físico no período de internação hospitalar poderia promover alívio ventilatório intermitente, melhorar as trocas gasosas, reduzir a dispneia e a fadigabilidade muscular durante o protocolo de reabilitação precoce, melhorando a tolerância aos esforços. Desta forma, optamos por conduzir o segundo estudo, intitulado *“Impacto do exercício físico associado à aplicação de CPAP no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio.”* (**ANEXO B**), que foi

submetido à avaliação do corpo editorial do periódico científico *Clinical Rehabilitation*. O objetivo do nosso estudo foi testar a hipótese de que a VNI aplicada durante o primeiro dia de deambulação no pós-operatório de CRM poderia influenciar o padrão respiratório, promover maior tolerância ao exercício, associada à redução de dispneia e melhora da saturação periférica de oxigênio.

REFERÊNCIAS

1. Yatch D, Hawkes C, Gould CL, Hofman KJ. The global burden of chronic diseases: overcoming impediments to prevention and control. *JAMA*. 2004;291:2616-2622.
2. Gomes WJ. On- and off-pump coronary artery bypass surgery. The heart surgeon should master both techniques. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27:v-viii.
3. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:4-34.
4. Verma S, Fedak PW, Weisel RD, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery: fundamentals for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2004;109:1206-1211.
5. Chawla LS, Zhao Y, Lough FC, Schroeder E, Seneff MG, Brennan JM. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol*. 2012;23:1389-1397.
6. Yi G, Youn YN, Hong S, Song SW, Yoo KJ. Comparison of long-term outcome of off-pump coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in triple-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2012;109:819-823.
7. Cantero MA, Almeida RM, Galhardo R. Analysis of immediate results of on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27(1):38-44.
8. Cox CM, Ascione R, Cohen AM, Davies IM, Ryder IG, Angelini GD. Effect of cardiopulmonary bypass on pulmonary gas exchange: a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:140-145.
9. Cancio AS, Guizilini S, Bolzan DW, et al. Subxyphoid pleural drain confers lesser impairment in respiratory muscle strength, oxygenation and lower chest pain after off-pump coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2012;27:103-109.
10. Guizilini S, Gomes WJ, Faresin SM, et al. Influence of pleurotomy on pulmonary function after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 2007;84:817-822.
11. Demirel S, Akkaya V, Oflaz H, Tükek T, Erk O. Heart rate variability after coronary artery bypass graft surgery: a prospective 3-year follow-up study. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2002;7:247-250.

12. Bauernschmitt R, Malberg H, Wessel N, Kopp B, Schirmbeck EU, Lange R. Impairment of cardiovascular autonomic control in patients early after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25:320-326.
13. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, et al. Correlations between the Poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *J Physiol Sci*. 2007;57:63-71.
14. Laitio TT, Huikuri HV, Koskenvuo J, et al. Long-term alterations of heart rate dynamics after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg*. 2006;102:1026-1031.
15. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004;134:514-522.
16. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, et al. Effects of beating- versus arrested-heart revascularization on cardiac autonomic regulation and arrhythmias. *Heart Surg Forum*. 2007;10:E279-287.
17. Soares PP, Moreno AM, Cravo SL, Nóbrega AC. Coronary artery bypass surgery and longitudinal evaluation of the autonomic cardiovascular function. *Crit Care*. 2005;9:R124-131.
18. Yavuz B, Duman U, Abali G et al. Coronary artery bypass grafting is associated with a significant worsening of QT dynamicity and heart rate variability. *Cardiology*. 2006;106:51-55.
19. Kuo CD, Chen GY, Lai ST, Wang YY, Shih CC, Wang JH. Sequential changes in heart rate variability after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 1999;83:776-779.
20. Lakusic N, Mahovic D, Sonicki Z, Slivnjak V, Baborski F. Outcome of patients with normal and decreased heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery. *Int J Cardiol*. 2012 May 4.
21. Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation*. 2001;104:1694-1740.
22. De Charmoy SB, Eales CJ. The role of prophylactic chest physiotherapy after cardiac valvar surgery: is there one? *S Afr J Physiother*. 2000;56:24-28.
23. Stiller K, Montarello J, Wallace M, et al. Efficacy of breathing and coughing exercises in the prevention of pulmonary complications after coronary artery surgery. *Chest*. 1994;105:741-747.
24. Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84:431-440.
25. Mendes RG, Simões RP, De Souza Melo Costa F, et al. Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac

- autonomic function after coronary artery bypass graft surgery--a randomised controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2010;32:1320-1327.
26. Mendes RG, Simões RP, de Souza Melo Costa F, et al. Left-ventricular function and autonomic cardiac adaptations after short-term inpatient cardiac rehabilitation: a prospective clinical trial. *J Rehabil Med.* 2011;43:720-727.
 27. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, et al. Assessment of cardiac autonomic regulation and ventricular repolarization after off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum.* 2006;9:E661-667.
 28. Ferreira GM, Haeffner MP, Barreto SS, Dall'Ago P. Incentive spirometry with expiratory positive airway pressure brings benefits after myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94:230-235.
 29. Ji Q, Mei Y, Wang X, et al. Study on the risk factors of postoperative hypoxemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circ J.* 2008;72:1975-1980.
 30. Borghi-Silva A, Mendes RG, Costa Fde S, Di Lorenzo VA, Oliveira CR, Luzzi S. The influences of positive end expiratory pressure (PEEP) associated with physiotherapy intervention in phase I cardiac rehabilitation. *Clinics.* 2005;60:465-472.
 31. Pantoni CB, Mendes RG, Di Thommazo L, Catai AM, Sampaio LM, Borghi-Silva A. Acute application of bilevel positive airway pressure influences the cardiac autonomic nervous system. *Clinics (Sao Paulo).* 2009;64:1085-1092.
 32. Pantoni CB, Di Thommazo L, Mendes RG, et al. Effects of different levels of positive airway pressure on breathing pattern and heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44:38-45.
 33. Franco AM, Torres FC, Simon IS, Morales D, Rodrigues AJ. Assessment of noninvasive ventilation with two levels of positive airway pressure in patients after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2011;26:582-590.
 34. Freitas ER, Soares BG, Cardoso JR, Atallah ÁN. Incentive spirometry for preventing pulmonary complications after coronary artery bypass graft. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD004466.
 35. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2008;294:H2465-2472.
 36. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax.* 2008;63:910-915.

37. Pessoa IM, Costa D, Velloso M, Mancuzo E, Reis MA, Parreira VF. Effects of noninvasive ventilation on dynamic hiperinflation of patients with COPD during activities of daily living with upper limbs. *Rev Bras Fisioter.* 2012;16:61-67.

ESTUDO I

Programa de exercícios de curto período promove melhor recuperação da análise linear e não linear da frequência cardíaca no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio sem circulação extracorpórea- estudo clínico prospectivo.

Manuscrito submetido ao periódico internacional *Journal of Cardiopulmonary*

Rehabilitation and Prevention 2013.

Versão em português com inclusão de ilustrações e correções propostas pela banca examinadora.

RESUMO

Proposta: A cirurgia convencional de revascularização do miocárdio, com auxílio da circulação extracorpórea (CEC) e a cirurgia sem CEC podem resultar em desfechos diferentes para os pacientes, incluindo o grau de desequilíbrio do sistema nervoso autonômico cardíaco (SNAc). Efeitos benéficos da reabilitação hospitalar sobre a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no pós-operatório de revascularização com CEC já foram demonstrados. Porém, há carência de estudos sobre o impacto de um programa de exercícios de curto período no comportamento da VFC após a cirurgia sem CEC. O objetivo deste estudo foi comparar a influência das cirurgias com e sem CEC no padrão da VFC e seu comportamento frente a um programa de curto período baseado em exercícios físicos no período pós-operatório. **Métodos:** A função do SNAc foi avaliada através da VFC em pacientes submetidos à cirurgia com (n = 30) e sem CEC (n = 14) e foi obtida no período pré-operatório, no primeiro dia pós-operatório (1º PO) e no momento da pré-alta hospitalar (AH). Todos os pacientes participaram de um programa de reabilitação hospitalar precoce, com exercícios progressivos de movimentos ativo-assistidos no 1º PO até a subida e descida de lances de escada. **Resultados:** Ambos os grupos apresentaram redução semelhante da VFC após a cirurgia. O programa de reabilitação promoveu melhora nos índices lineares e não lineares de VFC na AH, para ambos os grupos, em comparação com o 1º PO. Porém, os pacientes submetidos à cirurgia sem CEC apresentaram maiores valores de VFC na AH, com melhor recuperação da função do SNAc. **Conclusões:** Nossos dados sugerem que o programa de reabilitação hospitalar de curto período aplicado a pacientes submetidos à cirurgia sem CEC promoveu maiores adaptações do SNAc, em comparação com pacientes submetidos à outra técnica operatória.

INTRODUÇÃO

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) permanece como tratamento de maior eficácia para a doença arterial coronariana, em comparação com outras terapias.^{1,2} Ambas as técnicas utilizadas, com e sem circulação extracorpórea (CEC), parecem ter diferentes resultados benéficos de acordo com as características do paciente^{1,3,4}, apresentando também diferentes taxas de eventos adversos.

A cirurgia convencional, com o auxílio da CEC, pode estar associada a maior índice de eventos cardíacos, cerebrovasculares e mortalidade, quando comparada à cirurgia sem CEC.³⁻⁵ Entretanto, enquanto a não utilização da CEC parece resultar em melhores desfechos para pacientes idosos e aqueles com comorbidades associadas, como doença renal crônica⁶⁻⁹, a perviedade dos enxertos, a eficácia da cirurgia e a taxa de revascularizações completas têm sido questionadas.^{10,11}

Independente da técnica utilizada, há uma conhecida disfunção do sistema nervoso autonômico cardíaco (SNAc) no período pós-operatório (PO), que pode ser refletida pela diminuição da variabilidade da frequência cardíaca (VFC).^{12,13} Esta é uma importante e útil ferramenta não invasiva para avaliar a atividade autonômica e sua influência sobre o sistema cardiovascular.^{14,15}

Um estudo recente¹⁶ demonstrou que pacientes submetidos à revascularização cirúrgica do miocárdio, que apresentaram menor VFC no PO, tiveram maior taxa de mortalidade, comparados aos que apresentaram valores normais de VFC. Sabe-se que a regulação autonômica alterada após a cirurgia cardíaca pode contribuir para o aparecimento de arritmias e para o aumento do risco de morte súbita.¹⁷⁻¹⁹

Estratégias têm sido aplicadas na reabilitação hospitalar com o objetivo de minimizar os danos e alterações pós-operatórias²⁰ e aumentar a capacidade funcional dos pacientes.²¹ Nosso grupo^{22,23} recentemente demonstrou a influência benéfica de um programa de reabilitação hospitalar (PRH) de curto período sobre a VFC de pacientes submetidos à cirurgia com CEC. No entanto, há escassez de evidências sobre os efeitos de um programa de curto período, baseado em exercícios físicos, sobre o comportamento da VFC após a cirurgia sem o uso da CEC.

O objetivo deste estudo, portanto, foi investigar as alterações da VFC após as duas técnicas operatórias e o comportamento do SNAc frente a um PRH no período PO. Os principais questionamentos do nosso estudo são: Qual a influência de ambas as técnicas operatórias na VFC? O impacto de um PRH nas adaptações do SNAc difere para os pacientes de acordo com a técnica operatória utilizada? Nossa hipótese é que o programa hospitalar de curto período poderia promover benefícios autonômicos cardíacos diferentes para ambos os grupos, considerando-se as possíveis influências do uso da CEC.

MÉTODOS

Desenho do Estudo e Participantes

Este estudo é um ensaio prospectivo, não randomizado, cego para os avaliadores, conduzido na Unidade Coronariana e Enfermaria Cardiovascular do Hospital Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araraquara. Pacientes de ambos os gêneros, com diagnóstico clínico de doença arterial coronariana, que foram submetidos à CRM com ou sem CEC, esternotomia mediana e interposição de enxertos de veia safena magna, artéria torácica interna ou artéria radial foram

incluídos neste estudo. Os critérios de exclusão englobaram: cirurgia de urgência ou procedimento associado, cirurgia cardíaca prévia, infarto do miocárdio recente (menos de seis meses), uso de marcapasso, angina instável, distúrbios crônicos no ritmo cardíaco, arritmias agudas significativas (arritmias ventriculares malignas, extrassístoles ventriculares complexas, taquicardia supraventricular ou sinusal maior que 120 batimentos por minuto), doença cardíaca valvar, doença pulmonar obstrutiva crônica, outras doenças severas não cardíacas ou incapacidade de realizar o PRH de acordo com o protocolo proposto. Os pacientes foram alocados em dois grupos de acordo com o uso da CEC.

Todos os pacientes foram informados a respeito dos procedimentos do estudo e um termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado antes da participação **(APÊNDICE A)**. O protocolo de estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (197/2005) **(ANEXO C)**.

Procedimento cirúrgico

As cirurgias foram realizadas por meio de esternotomia mediana e as anastomoses confeccionadas com artéria torácica interna, artéria radial e veia safena magna. A anestesia foi induzida com sufentanil, midazolam, pancuronium e isoflurano e a CEC conduzida com o uso de oxigenadores de membrana em hipotermia moderada (32-34°C) e em modo de perfusão não pulsátil. Cardioplegia normotérmica (37°C) foi realizada de forma anterógrada. Para o procedimento realizado sem o auxílio da CEC, a área de anastomose foi exposta e estabilizada por equipamento específico (Octopus, Medtronic, Inc., Minneapolis, MN). Uma incisão foi

realizada na pleura parietal e um dreno tubular foi inserido na região subxifóide quando da utilização da artéria torácica interna como enxerto.

Procedimentos Experimentais

No período pré-operatório (Pre), os pacientes foram submetidos à avaliação clínica e características como sexo, idade, peso, altura, índice de massa corpórea, fatores de risco cardíaco e outros históricos médicos relevantes foram documentados. Testes espirométricos foram realizados por meio de um espirômetro portátil (Vitalograph Hand-Held 2120, Ennis, Ireland) por um mesmo avaliador para investigação da presença de doença pulmonar obstrutiva crônica e os pacientes receberam informações sobre a cirurgia e reabilitação hospitalar. No PO, todos os pacientes foram envolvidos no programa proposto.

A frequência cardíaca (FC) e intervalos R-R (iR-R) foram registrados continuamente com um sistema de telemetria Polar S810i (Polar®, Kempele, Finlândia)²⁴ em posição de repouso supino no Pre, no primeiro dia após a cirurgia (1º PO) e na pré-alta hospitalar (AH). A coleta de dados foi realizada no período da tarde, durante 10 minutos, em ambiente silencioso, e os pacientes foram instruídos a evitar bebidas/alimentos cafeinados no dia das avaliações.

Programa de reabilitação hospitalar

Todos os pacientes participaram de um programa hospitalar supervisionado de mobilização precoce, uma vez ao dia, previamente descrito²³, seguro aos pacientes, como detalhado na tabela 1 e ilustrado na figura 1. O programa teve início no 1º PO com continuidade até a alta hospitalar. A estimativa do gasto energético durante o programa foi inicialmente fixada em dois equivalentes metabólicos (METs)

evoluindo para quatro METs.^{23,25,26} A intensidade do exercício foi monitorada pela FC (sistema de telemetria Polar S810i) e limitada a 20 bpm acima do valor basal de repouso.²⁷ O programa também englobou exercícios respiratórios (exercícios de respiração profunda a partir da capacidade residual funcional até a capacidade pulmonar total e manobras de higiene brônquica, seguidos por tosse ou *huffs* (com o apoio no local da incisão cirúrgica)), realizados 1 vez ao dia, em todos os dias da reabilitação. Os pacientes foram orientados a repetirem estes exercícios respiratórios e a tossir mesmo na ausência do fisioterapeuta.

Tabela 1. Programa fisioterápico hospitalar supervisionado de curto período.

ETAPA	Descrição do protocolo de exercícios fisioterápicos
1º PO	Exercícios ativo-assistidos das extremidades superiores e inferiores (tornozelos e punhos, flexão-extensão, 5 séries de 10 repetições); leito inclinado a 45°.
2º PO	Exercícios ativo-assistidos de membros superiores e inferiores em posição sentada (90°) - flexão-extensão de ombros, cotovelos, punhos, joelhos e tornozelos; adução e abdução de quadris (2 séries de 15 repetições para cada) e posição ortostática ou marcha estacionária (5 minutos), conforme tolerado.
3º PO	Exercícios ativos de membros superiores e inferiores (conforme etapa 2, porém em 3 séries de 15 repetições para cada) na posição sentada e deambulação no corredor do hospital (5 minutos).
4º PO	Exercícios similares a etapa 3; deambulação no corredor do hospital (10 min).
5º PO	Exercícios similares a etapa 3 na posição ortostática, deambulação (10 min) e subida e descida de 4 degraus de uma escada.

PO= pós-operatório.

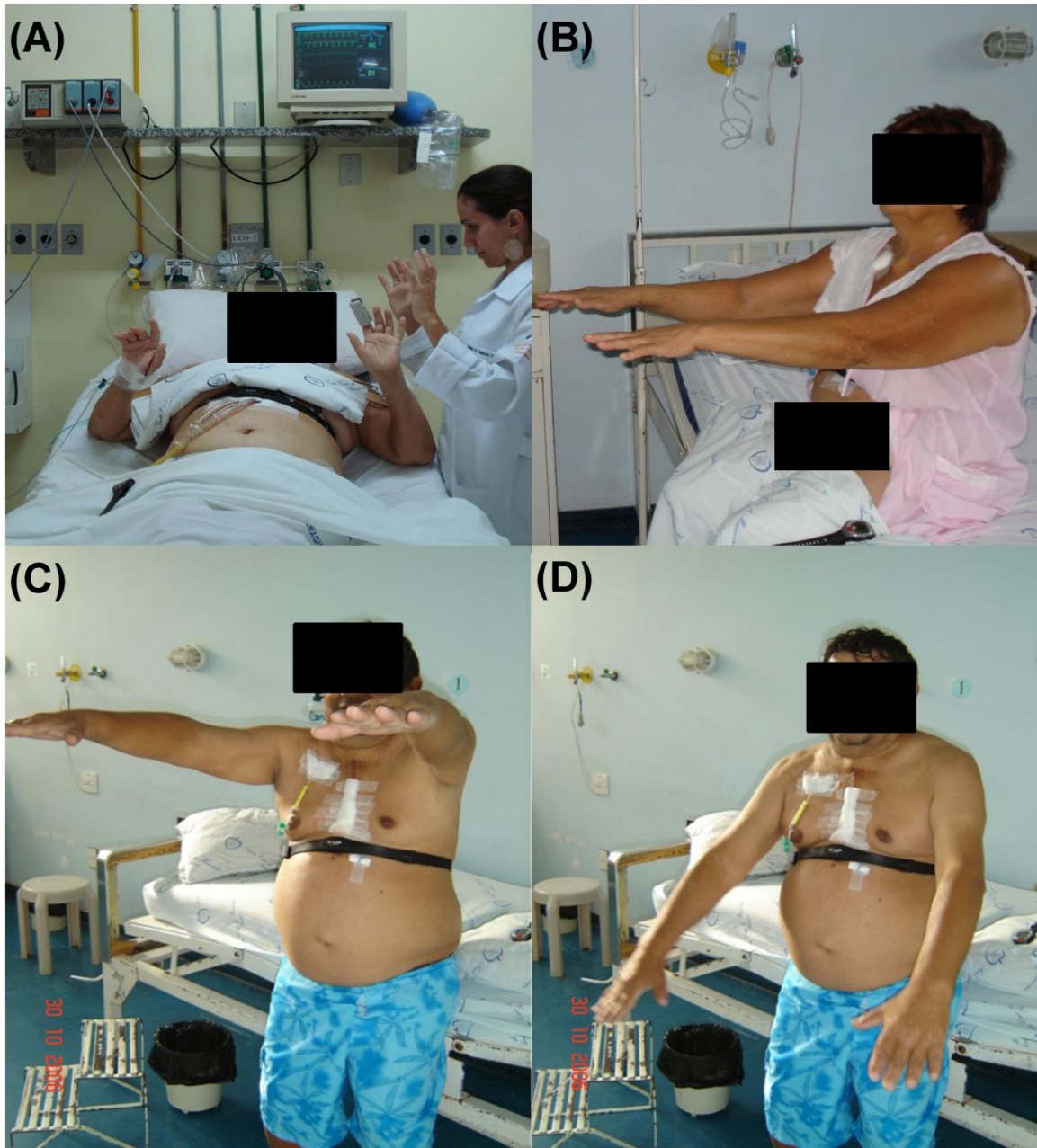


Figura 1: Ilustração da realização de parte do programa fisioterápico hospitalar de exercícios físicos propostos no 1º (A), 3º (B) e 5º (C e D) dias após o procedimento cirúrgico de revascularização do miocárdio.

Análise da VFC

A FC e os iR-R, depois de coletados, foram transferidos a um microcomputador para o processamento. O registro do sinal foi verificado manualmente. Somente segmentos com mais de 90% de sinais puros de batimentos foram incluídos na análise final. Foram selecionados trechos estáveis, contendo 300

pontos sequenciais e os dados foram analisados por um software de análise específico (Kubios, MATLAB, versão beta 2, Kuopio, Finlândia)¹⁴.

Um modelo estatístico linear foi utilizado. As seguintes variáveis no domínio do tempo foram consideradas: média dos iR-R, desvio padrão de todos os iR-R (SDNN) em ms, que reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade durante o período de registro e é uma estimativa da VFC total; raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos (rMSSD), em ms, representativo da modulação parassimpática, e formas geométricas como o índice triangular (RR tri), em ms, representativo da VFC total.^{14,28,29}

Na análise no domínio da frequência, os componentes da potência espectral foram analisados, utilizando-se a Transformada Rápida de Fourier, em bandas de: baixa frequência (BF: 0,04-0,15 Hz), representativa da modulação autonômica simpática e parassimpática, com predomínio simpático; alta frequência (AF: 0,15-0,4 Hz), representativa da modulação parassimpática, ambas em unidades normalizadas e razão BF/AF, representativa do balanço simpato-vagal.^{14,30}

As propriedades não lineares da VFC foram analisadas utilizando-se o *Plot de Poincaré*, característico da função cardíaca, que é baseado em uma distribuição de pontos e definido como variabilidade de curto (SD1) e de longo período (SD2). SD1 corresponde ao desvio padrão dos pontos perpendicular à linha de identidade do gráfico e é representativo da modulação autonômica parassimpática. SD2 corresponde ao desvio padrão dos pontos ao longo da linha de identidade do gráfico e é representativo da VCF total.^{28,31}

Medidas de Desfechos

Os pacientes do estudo realizaram as avaliações antes e após a CRM. As medidas de desfechos primários foram os índices não lineares SD1 e SD2 nas análises intergrupos na AH. Esses índices podem caracterizar diretamente a complexidade, irregularidade e imprevisibilidade das propriedades de sistemas biológicos e complementar as medidas convencionais de VFC, as quais podem ser menos sensíveis para alterações autonômicas.²⁶ As medidas de desfechos secundários foram representadas pelas variáveis no domínio do tempo, nas análises intragrupos entre 1º PO e AH.

Análise Estatística

Para análise da distribuição de normalidade dos dados, foi utilizado o teste de *Shapiro-Wilk*. Os resultados foram expressos em média e desvio padrão. Utilizamos teste *t Student* pareado ou *Wilcoxon* para análise intragrupo e teste *t Student* não pareado ou *Mann-Whitney* para comparação intergrupos, conforme apropriado. Teste exato de *Fisher* para as variáveis categóricas também foi utilizado. Um valor de *P* inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. As análises foram realizadas utilizando-se o software *Statistica 5.5* (StatSoft, Inc., Tulsa, EUA). O tamanho amostral foi estimado a partir de um estudo anterior²³, considerando-se 5% como erro do tipo 1 e poder amostral de 80% e sugeriu o recrutamento de 10 pacientes em cada grupo para a detecção de importante diferença na variável SD1 no momento da AH.

RESULTADOS

Durante o período de 2006 a 2008, 114 pacientes foram avaliados para participação. Destes, 27 não atenderam aos critérios de inclusão, quatro não consentiram em participar e dois pacientes tiveram outras cirurgias associadas. Dos 81 pacientes recrutados, sete tiveram a cirurgia cancelada, 55 foram submetidos à cirurgia com CEC (grupo CEC- GCCEC) e 19 realizaram a cirurgia sem CEC (grupo sem CEC- GSCEC). Do GCCEC, sete se recusaram a continuar o protocolo, seis apresentaram complicações pós-operatórias, um foi submetido à cirurgia concomitante e 11 foram excluídos da análise final por má qualidade do registro da FC e dos iR-R. Do GSCEC, um se recusou a continuar, dois tiveram complicações pós-operatórias e dois foram excluídos da análise final por má qualidade do registro da FC e dos iR-R. No fluxograma (figura 2) a seguir estão detalhados o número de pacientes avaliados, a perda amostral, e o número final de participantes da amostra.

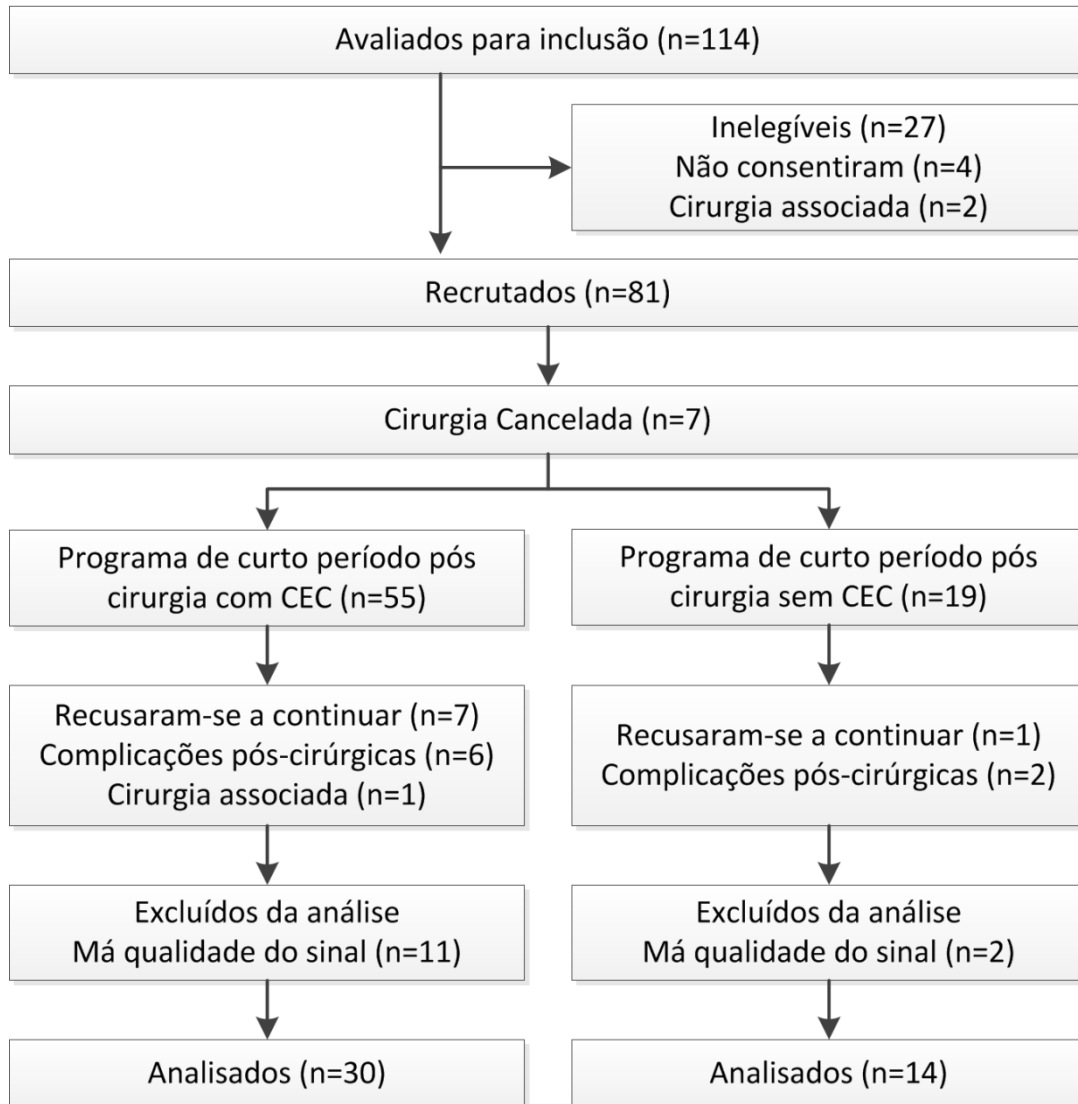


Figura 2: Fluxograma de participação dos pacientes neste estudo.

As características basais e operatórias estão apresentadas na tabela 2. Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação aos dados demográficos, espirométricos, perfil de fatores de risco cardiovascular e tratamento farmacológico no pré-operatório. O número de pacientes com obstrução uniarterial superior a 70% foi maior no GSCEC, enquanto que o número de pacientes com lesão triarterial e multiarterial foi menor, comparado ao GCCEC. O número de enxertos confeccionados, a duração da cirurgia e a quantidade de dias de internação no PO foram menores para o GSCEC.

Tabela 2: Dados clínicos perioperatórios.

	GCCEC (n=30)	GSCEC (n=14)	P
Idade (anos)	58,3±8,2	60,1±7,9	0,48
Sexo masculino	23	7	0,09
Altura (m)	1,65±0,07	1,62±0,1	0,27
Peso (kg)	74,5±13,7	72,7±9,6	0,66
IMC (kg/m ²)	27,2±5,1	27,5±2,8	0,82
Função Pulmonar			
VEF ₁ (%)	92,1±19,6	87,8±15,5	0,56
VEF ₁ / CVF	0,83±0,08	0,82±0,04	0,69
FEVE, n (%)			
<35	-	-	-
35-54	14 (46,6)	4 (28,5)	0,33
≥55	16 (53,3)	10 (71,4)	0,33
1 artéria comprometida, n (%)	2 (6,7)	7 (50,0)	<0,01
2 artérias comprometidas, n (%)	13 (43,3)	6 (42,9)	1,00
≥ 3 artérias comprometidas, n (%)	15 (50,0)	1 (7,1)	<0,01
Diabetes mellitus, n (%)	10 (33,3)	5 (35,7)	1,00
Hipertensão, n (%)	24 (80,0)	11 (78,6)	1,00
Dislipidemia, n (%)	17 (56,6)	6 (42,9)	0,52
Obesidade (30<IMC<35 kg/m ²), n (%)	9 (30,0)	3 (21,4)	0,72
Fumo, n (%)			
Atual	6 (20,0)	-	0,15
Prévio	18 (60,0)	9 (64,3)	1,00
Nunca	6 (20,0)	5 (35,7)	0,28
Tratamento farmacológico (preoperatório, %)			
Beta-bloqueadores	26 (86,6)	14 (100)	0,28
Inibidores de ECA	16 (53,3)	7 (50,0)	1,00
Diuréticos	3 (10,0)	-	0,54
Antagonistas de cálcio	-	-	
Amiodarona	2 (6,0)	-	1,00
CEC (min)	66,7±22,0	-	-
Anóxia (min)	35,6±13,6	-	-
Duração da cirurgia (min)	197,4±56,0	145,4±57,7	<0,01
Enxertos (n)	2,4±0,7	1,5±0,5	<0,01
ATIE/VS/AR enxertos (n)	24/28/1	13/6/0	0,40/<0,01/1,00
Dias pós-operatórios	4,8±0,6	4,3±0,5	0,02

GCCEC= grupo com CEC; GSCEC= grupo sem CEC; IMC= índice de massa corpórea; VEF₁= volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF= capacidade vital forçada; FEVE= fração de ejeção de ventrículo esquerdo; ECA= enzima conversora de angiotensina; CEC= circulação extracorpórea; ATIE= artéria torácica interna esquerda; VS= veia safena magna; AR= artéria radial; doença arterial= lesão obstrutiva maior que 70%. Valores em média e desvio padrão e número (porcentagem). Teste *t Student* não pareado e teste exato de *Fisher*.

Comparando-se a VFC entre os grupos no período pré-operatório, observamos que os índices lineares e não lineares não diferiram estatisticamente. Em relação ao efeito da CRM no SNAc, ambos os grupos apresentaram redução significativa dos índices relacionados à atividade vagal (rMSSD e SD1), VFC total (SDNN, RRtri, e SD2) e média dos iR-R, além de aumento dos valores de FC. Comparando-se os parâmetros entre os grupos no 1º PO, podemos observar que o GSCEC apresentou maiores valores da média dos iR-R e menores valores de FC (tabela 3).

Tabela 3: Perfil pré-operatório e efeitos da cirurgia nos índices de variabilidade da frequência cardíaca.

	GCCEC (n=30)			GSCEC (n=14)		
	Pre	1ºPO	P	Pre	1ºPO	P
VFC linear						
Média iR-R	959±174	689±108	<0,0001	1013±161	771±103 *	0,0001
SDNN (ms)	26±14	11±5,5	<0,0001	29±17	12±4,5	0,0020
Média FC	64±11	89±12	<0,0001	61±11	79±11 *	0,0002
rMSSD (ms)	18±9,5	7,5±3,8	<0,0001	23±10	8,7±3,3	0,0001
RRtri	7,1±3,2	3,2±1,2	<0,0001	7,9±4,0	3,7±1,2	0,0016
BF (un)	58±21	50±25	NS	49±23	41±18	NS
AF (un)	42±21	50±25	NS	51±23	59±18	NS
BF/AF	2,1±2,0	2,2±2,9	NS	1,4±1,3	0,8±0,6	NS
VFC não linear						
SD1 (ms)	13±6,7	5,5±4,5	<0,0001	16±7,2	6,2±2,4	0,0001
SD2 (ms)	34±19	14±6,8	<0,0001	37±24	15±6,4	0,0040

GCCEC= grupo com CEC; GSCEC= grupo sem CEC; VFC= variabilidade da frequência cardíaca; 1ºPO= primeiro pós-operatório; iR-R= intervalos R-R; FC= frequência cardíaca; SDNN= desvio padrão de todos os iR-R; rMSSD= raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; RRtri = índice triangular; BF= baixa frequência; AF= alta frequência; SD1= desvio padrão dos pontos perpendicular à linha de identidade do gráfico; SD2= desvio padrão dos pontos ao longo da linha de identidade do gráfico. Valores em média e desvio padrão. Teste *t Student* pareado ou *Wilcoxon* para análise intragrupo. Teste *t Student* não pareado ou *Mann-Whitney* para comparação intergrupos. NS= não significativo. * significância estatística intergrupos. Valores de *P* para análise intragrupo. Nenhuma diferença foi encontrada entre os grupos no período pré-operatório.

A intervenção fisioterápica promoveu adaptações autonômicas benéficas para ambos os grupos, que apresentaram aumento das variáveis relacionadas à modulação parassimpática (rMSSD e SD1) no momento da AH. O GSCEC apresentou maiores valores da variável SDNN na AH, comparado ao 1º PO (figura 3). Além disso, o GCCEC apresentou menores valores de FC (89±12 *versus* 81±10 bpm, *P*=0,0010) e maiores valores da média dos iR-R (689±108 *versus* 751±97 ms, *P*=0,0013) na AH, comparado ao 1º PO.

Na análise intergrupos na AH, o GSCEC demonstrou melhor recuperação da modulação parassimpática, com maiores valores de rMSSD e SD1. Os índices SDNN (figura 3) e RRtri ($5,6\pm4,2$ versus $3,6\pm1,2$, $P=0,02$) foram também superiores para o GSCEC, em comparação ao GCCEC.

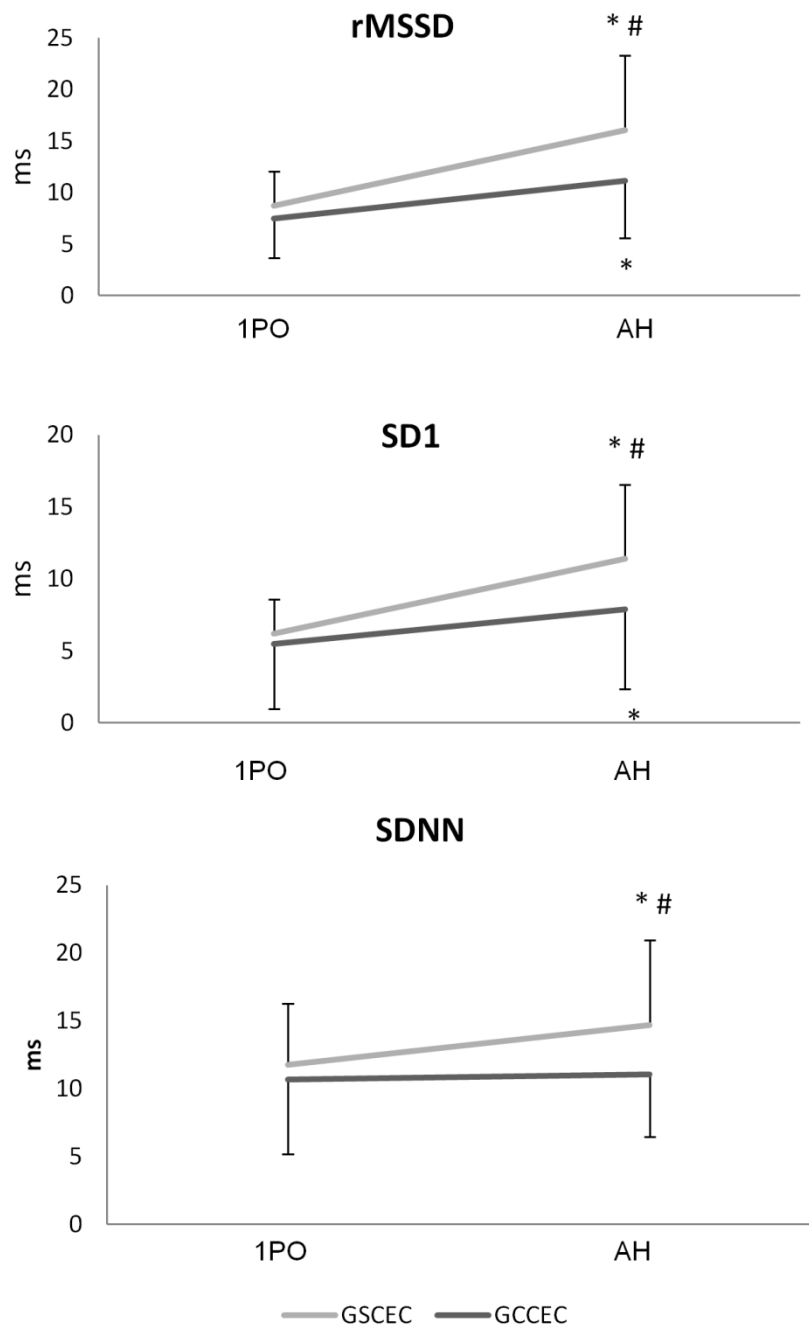


Figura 3: Influência do programa de reabilitação hospitalar nos parâmetros de variabilidade da frequência cardíaca. GSCEC= grupo sem CEC; GCCEC= grupo com CEC; 1PO= primeiro dia de pós-operatório; AH= alta hospitalar; rMSSD= raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; SD1= desvio padrão dos pontos perpendicular à linha de identidade do gráfico; SDNN= desvio padrão de todos os iR-R. Valores expressos em média e desvio padrão. Teste *t Student* pareado ou *Wilcoxon* para análise intragrupo e teste *t Student* não pareado ou *Mann-Whitney* para análise intergrupos. * Significância estatística intragrupo. # significância estatística intergrupos.

DISCUSSÃO

Resumo dos achados e importância do estudo

Os principais resultados deste estudo demonstraram que os pacientes submetidos à CRM sem CEC e a um PRH de curto período apresentaram melhores adaptações da função autonômica cardíaca, comparado aos pacientes que realizaram a cirurgia com CEC. Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a avaliar as diferentes adaptações autonômicas cardíacas após um protocolo hospitalar de exercícios físicos em pacientes submetidos às diferentes técnicas operatórias de revascularização do miocárdio. Considerando que os danos na função autonômica cardíaca e VFC reduzida podem ser um marcador de risco independente de morbidade e mortalidade prematura^{16,32}, o programa de reabilitação precoce associado à cirurgia sem CEC resultou em maiores benefícios para VFC.

A influência das características basais e das técnicas de revascularização nos parâmetros de VFC

No período pré-operatório, os pacientes não apresentaram diferenças das características basais em relação aos valores antropométricos, dados espirométricos, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, perfil de fatores de risco e uso de medicações. Como esperado para este desenho experimental, o número de pacientes com doença uniarterial foi maior no GSCEC, enquanto que, no GCCEC, os pacientes apresentaram maior número de doenças triarterial ou multiarterial.

Os parâmetros da VFC não diferiram no período pré-operatório, o que pode ser explicado pelo grau de obstrução da doença arterial coronariana em si. Todos os pacientes apresentaram, pelo menos, uma artéria coronária com obstrução maior do

que 50%, o que já tem sido comprovado influenciar a complexidade da VFC, com maior modulação autonômica simpática e menor modulação parassimpática.^{33,34}

Já tem sido documentada redução da VFC após cirurgia cardíaca.³⁵⁻³⁷ Considerando-se que ambas as técnicas (com e sem CEC) podem resultar em desfechos clínicos diferentes, como mortalidade intra-hospitalar, morbidade, número de eventos cardíacos, acidente vascular cerebral e perviedade dos enxertos,^{3,4,11,38-40} poderíamos supor que a modulação autonômica cardíaca sofreria influência de acordo com a técnica cirúrgica. No entanto, poucos estudos compararam a alteração da VFC após ambas as técnicas utilizadas.¹⁷ Desta forma, optamos por avaliar a influência das cirurgias com e sem CEC na modulação autonômica cardíaca.

Na análise realizada no 1º dia após a cirurgia, nós observamos comprometimento semelhante da VFC para ambos os grupos, com declínio dos índices tradicionais lineares e não lineares, indicando redução da complexidade da função cardíaca em comparação com o período pré-operatório. Como diferenças, observamos apenas maiores valores de média dos iR-R e menores valores de FC para o GSCEC, comparado ao GCCEC, sem alterações da VFC.

De acordo com os resultados do presente estudo, Kalisnik e colaboradores¹² demonstraram grande prejuízo da função cardíaca, com declínio dos índices de VFC na cirurgia sem CEC, mesmo após quatro semanas, o que pode estar relacionado à excessiva ativação adrenérgica. Em outro estudo¹⁷, avaliando-se os índices de VFC no período pré-operatório, 4º PO, 7º PO e 28 dias após a cirurgia, os autores demonstraram redução significativa similar dos parâmetros de VFC em pacientes submetidos à cirurgia com e sem CEC até o 7º PO. A partir deste dia, os pacientes submetidos à cirurgia sem CEC apresentaram modulação autonômica cardíaca melhor preservada.

É bem conhecido que o uso da CEC e seus fatores intrínsecos, como clampeamento aórtico, parada cardioplégica e magnitude da reação inflamatória podem influenciar negativamente os resultados clínicos, principalmente devido ao aumento do shunt, danos de oxigenação e disfunção pulmonar,⁴¹ o que poderia impactar de forma diferenciada a função autonômica cardíaca dos pacientes e os desfechos de nosso estudo. No entanto, a ausência de diferenças nos índices de VFC entre os grupos no 1º dia após a cirurgia permitiu que nossos pacientes iniciassem a reabilitação hospitalar em condições autonômicas semelhantes.

Efeitos do programa de reabilitação hospitalar sobre os diferentes grupos

A reabilitação cardiorrespiratória em pacientes hospitalizados tem sido reconhecida como fator primordial para melhor recuperação e prevenção de complicações futuras. A mobilização precoce e exercício físico em si são responsáveis pela melhora da funcionalidade clínica, como demonstrado por Hirschhorn e colaboradores²¹, que observaram a superioridade da deambulação precoce no pós-operatório de CRM comparada à intervenção padrão na melhora da capacidade funcional.

Estratégias de reabilitação que minimizem a disfunção autonômica no período pós-operatório de cirurgia cardíaca, associadas a outras terapias com efeitos favoráveis bem documentados sobre a VFC, como medicamentos, devem ser implementadas. A importância destas estratégias une-se ao fato de que pacientes com VFC reduzida após a cirurgia apresentam maiores índices de mortalidade em longo prazo.¹⁶

Neste contexto, estudos anteriores do nosso grupo^{22,23} já demonstraram a influência benéfica de um PRH sobre os índices de VFC em pacientes submetidos à

CRM. No entanto, estes trabalhos foram realizados após cirurgias cardíacas com CEC. Por esta razão, nós conduzimos o presente estudo com o objetivo de investigar se um PRH poderia promover benefícios diferenciados aos grupos estudados.

Nossos resultados demonstraram uma melhora da modulação autonômica cardíaca para ambos os grupos, com aumento dos índices relativos à modulação parassimpática e VFC total (rMSSD, SD1 para ambos os grupos e SDNN para GSCEC). No entanto, no momento da pré-alta hospitalar, o GSCEC apresentou função autonômica melhor preservada, em comparação com GCCEC, com índices vagais (SD1 e RMSSD) e de VFC total (SDNN e RRtri) mais elevados. Estes resultados refletem melhor função cardíaca autonômica, que está relacionada a um sistema cardiovascular mais saudável. O aumento do controle cardíaco vagal é o resultado mais vantajoso de um programa de exercício físico sobre a atividade autonômica, incluindo adaptações de vias neurais periféricas e centrais, modulação da homeostase vascular pelo óxido nítrico e efeitos de inibição da angiotensina.⁴²⁻⁴⁵

A CEC pode estar associada a consequências adversas e tem sido reconhecida como a causa principal de uma resposta inflamatória extensa, maior impacto sobre a função pulmonar, com maior injúria e isquemia miocárdica.^{1,38} Estes desfechos pós-operatórios poderiam influenciar nossos resultados de VFC, o que não nos permitiria afirmar se a ausência ou presença da CEC alterou de forma significativa a VFC ao longo do tempo. Entretanto, alguns pesquisadores já observaram que o trauma cirúrgico em si é responsável por efeitos biológicos como resposta inflamatória sistêmica em ambas as técnicas.⁴⁶

O tratamento farmacológico presente antes da cirurgia para ambos os grupos foi reintroduzido no período pós-operatório e os medicamentos que poderiam

influenciar os resultados da VFC foram similares para os pacientes nos dias avaliados. Além disso, os grupos tinham protocolos de analgesia semelhantes no PO, administrados de forma contínua para todos os pacientes.

O maior impacto na função pulmonar da cirurgia com CEC também poderia ser um viés para os nossos resultados, uma vez que a frequência respiratória exerce influência importante na análise da VFC¹⁵. Embora sem nenhuma frequência respiratória estipulada aos pacientes durante a coleta dos dados, em uma sub-análise, no entanto, não encontramos diferenças significativas entre os grupos no 1º PO e na AH. Ambos os grupos, além disso, tiveram um número semelhante de drenagem pleural, posicionado sempre na região subxifóide. Estudos recentes⁴⁷ demonstraram que a pleurotomia desempenha um papel importante na disfunção pulmonar, em comparação com pleura intacta e a localização do dreno pleural pode também interferir nestes desfechos.^{20,48}

Deste modo, o presente estudo confirmou que o PRH aplicado pode gerar benefícios autonômicos cardíacos diferentes para pacientes submetidos à CRM com e sem CEC. Neste contexto, especulamos que maiores intensidades e/ou volume de exercício proposto aos pacientes submetidos à CRM com CEC poderiam ser mais apropriadas. Este aspecto merece maiores investigações em estudos futuros.

Limitações

Este estudo teve um desenho não randomizado e o grupo com CEC foi composto de pacientes de maior gravidade e quantidade de artérias comprometidas, com maior duração de cirurgia e dias de internação hospitalar. Porém, acreditamos que os principais desfechos de nosso estudo não sofreram influência destes fatores, uma vez que os parâmetros de VFC não diferiram entre os grupos antes e logo após

o procedimento cirúrgico. Análises adicionais, entretanto, devem ser realizadas para avaliação do efeito do programa de reabilitação e do grupo sobre os índices de VFC.

CONCLUSÕES

Nossos dados sugerem que pacientes submetidos à cirurgia sem CEC apresentam melhores adaptações do SNAc, em comparação com os pacientes submetidos à outra técnica operatória, frente a um PRH de curto período.

REFERÊNCIAS

1. Gomes WJ. On- and off-pump coronary artery bypass surgery. The heart surgeon should master both techniques. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(2):v-viii.
2. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(1):4-34.
3. Chawla LS, Zhao Y, Lough FC, Schroeder E, Seneff MG, Brennan JM. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(8):1389-1397.
4. Yi G, Youn YN, Hong S, Song SW, Yoo KJ. Comparison of long-term outcome of off-pump coronary artery bypass grafting versus drug-eluting stents in triple-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2012;109(6):819-823.
5. Cantero MA, Almeida RM, Galhardo R. Analysis of immediate results of on-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(1):38-44.
6. Carrier M, Perrault LP, Jeanmart H, Martineau R, Cartier R, Pagé P. Randomized trial comparing off-pump to on-pump coronary artery bypass grafting in high-risk patients. *Heart Surg Forum.* 2003;6(6):E89-92.
7. Demaria RG, Carrier M, Fortier S, et al. Reduced mortality and strokes with off-pump coronary artery bypass grafting surgery in octogenarians. *Circulation.* 2002;106(12 Suppl 1):I5-10.

8. Athanasiou T, Al-Ruzzeh S, Kumar P, et al. Off-pump myocardial revascularization is associated with less incidence of stroke in elderly patients. *Ann Thorac Surg.* 2004;77:745-753.
9. Polomsky M, Puskas JD. Off-pump coronary artery bypass grafting--the current state. *Circ J.* 2012;76(4):784-790.
10. Cerqueira Neto FM, Guedes MA, Soares LE, et al. Flowmetry of left internal thoracic artery graft to left anterior descending artery: comparison between on-pump and off-pump surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(2):283-289.
11. Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, et al. Off-Pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective revascularization: Results from the Veterans Affairs Randomized On/Off Bypass (ROOBY) trial. *Circulation.* 2012;125(23):2827-2835.
12. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, et al. Assessment of cardiac autonomic regulation and ventricular repolarization after off-pump coronary artery bypass grafting. *Heart Surg Forum.* 2006;9(3):E661-E667.
13. Lakusic N, Slivnjak V, Baborski F, Cerovec D. Heart Rate Variability after Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Cardiology Research and Practice.* 2009;2009:295376.
14. Task Force of the European Society of Cardiology 1. The North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation.* 1996;93(5):1043-1065.

15. Montano N, Porta A, Cogliati C, et al. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33(2):71-80.
16. Lakusic N, Mahovic D, Sonicki Z, Slivnjak V, Baborski F. Outcome of patients with normal and decreased heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery. *Int J Cardiol.* 2012 May 4.
17. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, et al. Effects of beating- versus arrested-heart revascularization on cardiac autonomic regulation and arrhythmias. *Heart Surg Forum.* 2007;10(4):E279-287.
18. Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, et al. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmic events. *Heart Rhythm.* 2010;7(2):229-235.
19. Laitio TT, Huikuri HV, Kentala ES, et al. Correlation properties and complexity of perioperative RR-interval dynamics in coronary artery bypass surgery patients. *Anesthesiology.* 2000;93(1):69-80.
20. Guizilini S, Bolzan DW, Faresin SM, et al. Pleurotomy with subxyphoid pleural drain affords similar effects to pleural integrity in pulmonary function after off-pump coronary artery bypass graft. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:11.
21. Hirschhorn AD, Richards D, Mungovan SF, Morris NR, Adams L. Supervised moderate intensity exercise improves distance walked at hospital discharge following coronary artery bypass graft surgery--a randomised controlled trial. *Heart Lung Circ.* 2008;17(2):129-138.

22. Mendes RG, Simões RP, De Souza Melo Costa F, et al. Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac autonomic function after coronary artery bypass graft surgery--a randomised controlled trial. *Disabil Rehabil.* 2010;32(16):1320-1327.
23. Mendes RG, Simões RP, de Souza Melo Costa F, et al. Left-ventricular function and autonomic cardiac adaptations after short-term inpatient cardiac rehabilitation: a prospective clinical trial. *J Rehabil Med.* 2011;43(8):720-727.
24. Nunan D, Donovan G, Jakovljevic DG, Hodges LD, Sandercock GR, Brodie DA. Validity and reliability of short-term heart-rate variability from the Polar S810. *Med Sci Sports Exerc.* 2009;41(1):243-250.
25. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc.* 2000;32(Suppl 9):S498-504.
26. Papathanasiou G, Tsamis N, Georgiadou P, Adamopoulos S. Beneficial effects of physical training and methodology of exercise prescription in patients with heart failure. *Hellenic J Cardiol.* 2008;49: 267-277.
27. Ku SL, Ku CH, Ma FC. Effects of phase I cardiac rehabilitation on anxiety of patients hospitalized for coronary artery bypass graft in Taiwan. *Heart Lung.* 2002;31(2):133-140.
28. Guzik P, Piskorski J, Krauze T, et al. Correlations between the Poincaré plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *J Physiol Sci.* 2007;57(1):63-71.

29. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84(2):482-492.
30. Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2005;10(1):88-101.
31. Fishman M, Jacono FJ, Park S, et al. A method for analyzing temporal patterns of variability of a time series from Poincare plots. *J Appl Physiol*. 2012;113(2):297-306.
32. Nolan RP, Jong P, Barry-Bianchi SM, Tanaka TH, Floras JS. Effects of drug, biobehavioral and exercise therapies on heart rate variability in coronary artery disease: a systematic review. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(4):386-396.
33. Kunz VC, Souza RB, Takahashi AC, Catai AM, Silva E. The relationship between cardiac autonomic function and clinical and angiographic characteristics in patients with coronary artery disease. *Rev Bras Fisioter*. 2011;15(6):503-510.
34. Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(8):1979-1985.
35. Bauernschmitt R, Malberg H, Wessel N, Kopp B, Schirmbeck EU, Lange R. Impairment of cardiovascular autonomic control in patients early after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004;25(3):320-326.
36. Soares PP, Moreno AM, Cravo SL, Nóbrega AC. Coronary artery bypass surgery and longitudinal evaluation of the autonomic cardiovascular function. *Crit Care*. 2005;9(2):R124-131.

37. Pantoni CB, Di Thommazo L, Mendes RG, et al. Effects of different levels of positive airway pressure on breathing pattern and heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery. *Braz J Med Biol Res.* 2011;44(1):38-45.
38. Caputti GM, Palma JH, Gaia DF, Buffolo E. Off-pump coronary artery bypass surgery in selected patients is superior to the conventional approach for patients with severely depressed left ventricular function. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(12):2049-2053.
39. Godinho AS, Alves AS, Pereira AJ, Pereira TS. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery: a meta-analysis. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98(1):87-94.
40. Houliind K, Kjeldsen BJ, Madsen SN, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery in elderly patients: results from the Danish on-pump versus off-pump randomization study. *Circulation.* 2012;125(20):2431-2439.
41. Clark SC. Lung injury after cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 2006;21(4):225-228.
42. Goldsmith RL, Bigger JT Jr, Bloomfield DM, Steinman RC. Physical fitness as a determinant of vagal modulation. *Med Sci Sports Exerc.* 1997;29(6):812-817.
43. Ueno LM, Hamada T, Moritani T. Cardiac autonomic nervous activities and cardiorespiratory fitness in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2002;57(9):M605-610.

44. Buchheit M, Gindre C. Cardiac parasympathetic regulation: respective associations with cardiorespiratory fitness and training load. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;291(1):H451-458.
45. Rennie KL, Hemingway H, Kumari M, Brunner E, Malik M, Marmot M. Effects of moderate and vigorous physical activity on heart rate variability in a British study of civil servants. *Am J Epidemiol.* 2003;158(2):135-143.
46. Biglioli P, Cannata A, Alamanni F, et al. Biological effects of off-pump vs. on-pump coronary artery surgery: focus on inflammation, hemostasis and oxidative stress. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2003;24(2):260-269.
47. Guizilini S, Gomes WJ, Faresin SM, et al. Influence of pleurotomy on pulmonary function after off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 2007;84(3):817-822.
48. Cancio AS, Guizilini S, Bolzan DW, et al. Subxyphoid pleural drain confers lesser impairment in respiratory muscle strength, oxygenation and lower chest pain after off-pump coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2012;27(1):103-109.

ESTUDO II

**Impacto do exercício físico associado à aplicação de CPAP
no pós-operatório de cirurgia de revascularização do
miocárdio- estudo randomizado e controlado.**

Manuscrito submetido ao periódico internacional *Clinical Rehabilitation* 2013.

Versão em português com inclusão de ilustrações e correções propostas pela banca examinadora.

RESUMO

Proposta: A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) resulta em importantes alterações da função pulmonar e redução da capacidade de exercício. A pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) tem sido usada como um suporte eficaz para reduzir os efeitos negativos da CRM. Adicionalmente, a assistência ventilatória não invasiva tem se revelado um bom recurso adjunto ao exercício físico em doenças crônicas. No entanto, não se sabe se a CPAP pode impactar positivamente o exercício realizado em pacientes no pós-CRM. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos agudos da CPAP durante o primeiro dia de deambulação de um programa de reabilitação hospitalar (PRH) sobre o padrão respiratório (PR), a tolerância ao exercício, sensação de dispneia e oxigenação no pós-CRM. **Métodos:** Vinte e sete pacientes foram randomizados para o GC (deambulação em respiração espontânea) (n=14) ou para o GCP (deambulação com associação de CPAP entre 10-12 cmH₂O) (n=13). Os desfechos incluíram variáveis de PR, avaliadas pela pletismografia respiratória por indutância (sistema *Lifeshirt*), tempo de deambulação, sensação de dispneia e saturação periférica de oxigênio (SpO₂). **Resultados:** O GCP apresentou maior tolerância ao exercício, melhor coordenação tóraco-abdominal durante o repouso e exercício e maiores valores de SpO₂ ao final da deambulação, com menor sensação de dispneia, comparado ao GC. **Conclusões:** A CPAP foi capaz de impactar positivamente o PR e a capacidade de exercício dos pacientes no pós-operatório de CRM. Tais resultados podem constituir uma abordagem viável e eficaz para a reabilitação destes pacientes.

INTRODUÇÃO

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é uma cirurgia bem estabelecida e um tratamento eficaz para reduzir os sintomas e a mortalidade de pacientes com doença arterial coronariana, principalmente em pacientes de alto risco e com perfil de doença coronária complexa.¹⁻⁴ Entretanto, os fatores de risco intrínsecos à cirurgia, como manipulação torácica, esternotomia mediana, circulação extracorpórea, anestesia geral e inserção do dreno pleural são responsáveis pela imposição de um padrão restritivo a estes pacientes, com prejuízo da dinâmica ventilatória e redução da função pulmonar.⁵⁻⁷

Estes desfechos, associados à disfunção diafragmática, padrão respiratório superficial, hipoventilação alveolar, hipoxemia e hipersecreção podem dificultar a reabilitação cardiopulmonar precoce, especialmente a deambulação, contribuindo para a imobilização no leito, redução da capacidade funcional, maiores taxas de complicações respiratórias e outras consequências adversas.^{8,9}

Desse modo, diversas estratégias de reabilitação são aplicadas aos pacientes submetidos à CRM, a fim de minimizar as alterações da função respiratória.^{7,10-12} A ventilação não invasiva (VNI) tem sido estabelecida como importante adjunto à fisioterapia, para melhora das trocas gasosas, redução do trabalho respiratório, da necessidade de intubação, do tempo de internação e a mortalidade em diversas condições clínicas.¹³⁻¹⁶

Diversos estudos já relataram o efeito positivo da VNI no contexto da reabilitação cardiorrespiratória hospitalar após a CRM, demonstrando melhora da capacidade residual funcional, da oxigenação, do padrão respiratório, da incidência de atelectasia e controle autonômico cardíaco.^{7,12,17} Entretanto, a VNI nesta

população tem sido administrada na condição de repouso, sem nenhum enfoque, até o momento, de sua aplicação durante o exercício físico.

Em pacientes com doenças cardiorrespiratórias crônicas (insuficiência cardíaca crônica e doença pulmonar obstrutiva), o uso da VNI como estratégia terapêutica durante o exercício físico tem sido associado à redução da sobrecarga imposta aos músculos respiratórios e maior aporte de fluxo sanguíneo para a musculatura periférica, aumentando a tolerância ao exercício físico.¹⁸⁻²² Contudo, há escassez de evidências sobre a exata utilização deste adjunto fisioterápico como suporte ventilatório hospitalar durante o exercício físico para pacientes no pós-operatório de CRM.

Neste contexto, considerando-se as alterações pulmonares previamente citadas, o uso da VNI durante o exercício físico poderia promover alívio ventilatório intermitente, melhorar as trocas gasosas, reduzir a dispneia e a fadigabilidade muscular durante o protocolo de reabilitação precoce, melhorando a tolerância aos esforços.

Portanto, o objetivo do nosso estudo randomizado foi testar a hipótese de que a VNI aplicada durante o primeiro dia de deambulação no pós-operatório de CRM poderia influenciar o padrão respiratório (PR), promover maior tolerância ao exercício, redução de dispneia e melhora da saturação periférica de oxigênio (SpO₂).

MÉTODOS

O presente trabalho é um estudo uni-cego, transversal, randomizado e controlado, realizado na Unidade Coronariana e Enfermaria Cardiovascular da Santa Casa de Misericórdia de Araraquara. O desenho metodológico realizado foi baseado nas determinações e normas do *CONSORT Statement*.²³

Participantes

Pacientes de ambos os gêneros, com diagnóstico clínico de doença arterial coronariana, que foram submetidos à CRM com circulação extracorpórea (CEC), esternotomia mediana e interposição de enxertos de veia safena magna, artéria torácica interna ou artéria radial foram incluídos neste estudo. Os critérios de exclusão englobaram: cirurgia de urgência ou procedimento associado, cirurgia cardíaca prévia, uso de balão intra-aórtico, infarto do miocárdio recente (menos de seis meses), uso de marcapasso, angina instável, distúrbios crônicos no ritmo cardíaco, arritmias significativas (arritmias ventriculares malignas, extrassístoles ventriculares complexas, taquicardia supraventricular ou sinusal maior que 120 batimentos por minuto), doença cardíaca valvar, doença pulmonar obstrutiva crônica, neuropatia diabética, dificuldade de compreensão e/ou de aderência aos procedimentos do estudo, outras doenças severas não cardíacas ou incapacidade de executar o exercício de acordo com protocolo proposto.

Todos os pacientes foram informados a respeito do propósito e dos procedimentos deste estudo e um termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado antes da participação **(APÊNDICE B)**. O protocolo de estudo estava de acordo com os princípios éticos da Declaração de Helsinki e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (109/2010) **(ANEXO D)**.

Procedimento cirúrgico

As cirurgias foram realizadas por meio de esternotomia mediana e as anastomoses confeccionadas com artéria torácica interna esquerda, artéria radial e veia safena magna. A anestesia foi induzida com sufentanil, midazolam,

pancuronium e isoflurano e a CEC conduzida com o uso de oxigenadores de membrana em normotermia (37° C) e em modo de perfusão não pulsátil. Cardioplegia hipotérmica foi realizada de forma anterógrada. Uma incisão foi realizada na pleura parietal e um dreno tubular foi inserido na região subxifóide quando da utilização da artéria torácica interna esquerda como enxerto.

Procedimentos experimentais e programa de reabilitação hospitalar

No período pré-operatório, os pacientes foram submetidos à avaliação clínica antes de sua inclusão no estudo e foram registradas variáveis como idade, sexo, massa corpórea, estatura, índice de massa corpórea, fatores de comorbidade e outros aspectos clínicos relevantes. Adicionalmente, testes espirométricos foram realizados por meio de um espirômetro portátil (SpiroPro, Jaeger, Germany). Os indivíduos completaram pelo menos três manobras expiratórias forçadas aceitáveis e reprodutíveis de acordo com os critérios da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.²⁴ Foram também fornecidas orientações sobre a cirurgia e o programa de reabilitação hospitalar (PRH) a ser realizado.

Ainda no período pré-operatório, os pacientes foram randomizados em blocos de quatro por meio de envelopes opacos, embaralhados e codificados para duas diferentes intervenções aplicadas após a cirurgia: PRH com exercícios progressivos associados ou não à aplicação de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), compondo o grupo CPAP (GCP) e o grupo controle (GC), respectivamente.

Este programa consistiu de mobilização precoce supervisionada duas vezes ao dia, a partir do primeiro dia pós-operatório (1ºPO) até a alta hospitalar. O programa englobou exercícios respiratórios (exercícios de respiração profunda a partir da capacidade residual funcional até a capacidade pulmonar total e manobras

de higiene brônquica, seguidos por tosse ou *huffs* (com o apoio no local da incisão cirúrgica)) e exercícios físicos, que progrediam desde movimentos de extremidades no 1ºPO ao exercício de caminhada pelo corredor do hospital no terceiro dia pós-cirurgia (tabela 1). Ao longo dos dias, a intensidade do exercício variou progressivamente²⁵⁻²⁷ e a frequência cardíaca foi monitorizada por meio de um sistema de telemetria Polar S810i (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia) conforme descrito previamente.²⁷ A intensidade da deambulação foi controlada pela frequência cardíaca, sendo mantida em torno de 20 bpm acima dos valores basais.

Para os pacientes randomizados ao GC, todos os exercícios físicos do PRH foram realizados em respiração espontânea e para o GCP, níveis entre 10 e 12 cmH₂O de pressão positiva, de acordo com a tolerância, foram associados. A VNI com pressão positiva foi ofertada ao paciente por um aparelho de CPAP (S8 Elite, Resmed, Bella Vista, Australia), após um tempo de adaptação (aproximadamente cinco minutos), e administrada por meio de uma máscara nasal (ComfortClassic , Respironics) ou facial (FlexiFit™ 431). Durante o protocolo, os pacientes foram avaliados em relação à ocorrência de eventos adversos, como complicações pós-operatórias que impossibilitassem a progressão no programa, e cada paciente era cego à intervenção dos outros participantes do estudo. Todos os pacientes receberam o mesmo protocolo de analgesia administrados durante o período pós-operatório.

Tabela 1. Programa de reabilitação hospitalar supervisionado de curto período.

ETAPA	Descrição do protocolo de exercícios fisioterápicos
1º PO	Exercícios ativo-assistidos das extremidades superiores e inferiores (tornozelos e punhos, flexão-extensão, 5 séries de 10 repetições); leito inclinado a 45°.
2º PO	Exercícios ativo-assistidos de membros superiores e inferiores em posição sentada (90°) - flexão-extensão de ombros, cotovelos, punhos, joelhos e tornozelos; adução e abdução de quadris (2 séries de 15 repetições para cada) e posição ortostática ou marcha estacionária (5 minutos), conforme tolerado.
3º PO	Exercícios ativos de membros superiores e inferiores (conforme etapa 2, porém em 3 séries de 15 repetições para cada) na posição sentada e deambulação no corredor do hospital (5 minutos).
4º PO	Exercícios similares a etapa 3; deambulação no corredor do hospital (10 min).
5º PO	Exercícios similares a etapa 3 na posição ortostática, deambulação (10 min) e subida e descida de 4 degraus de uma escada.

PO= pós-operatório.

Primeiro dia de deambulação e medidas

Para este estudo, consideramos o primeiro dia de deambulação do protocolo (3º PO), sendo seu tempo máximo definido como 5 minutos para ambos os grupos. Durante o exercício, os pacientes foram avaliados em relação ao PR, tempo de deambulação realizada, SpO₂, sensação de dispneia e dores em membros inferiores. O GC realizou o exercício em respiração espontânea ar ambiente, enquanto que para o GCP, foi aplicado CPAP entre 10-12 cmH₂O. Um sistema de

bateria foi confeccionado para a deambulação (figura 1) e esta bateria era acomodada em uma mochila transportada sempre por uma mesma fisioterapeuta da equipe, que acompanhava o paciente durante todo o exercício em questão (figura 2).

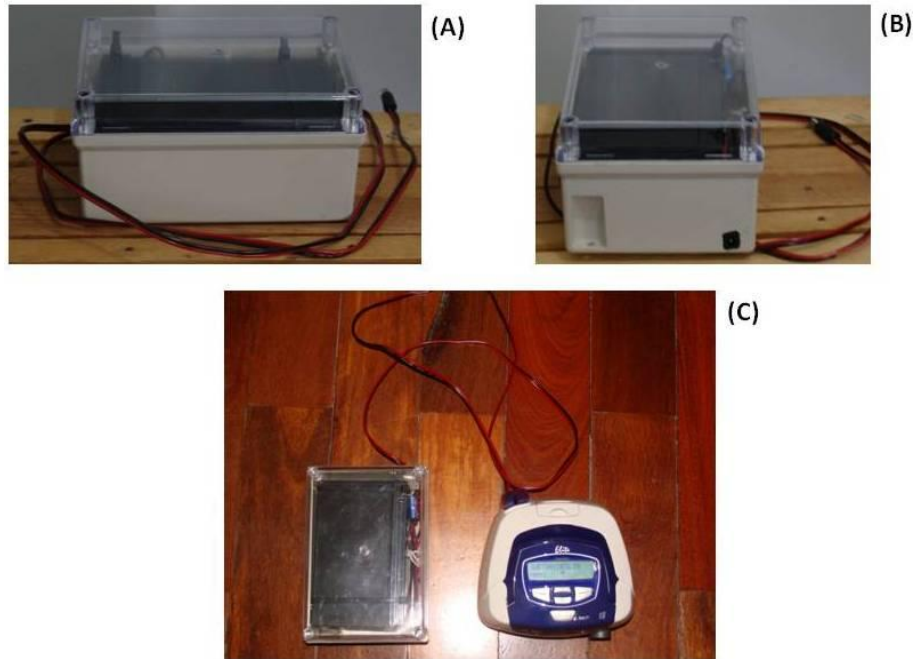


Figura 1. Ilustração do módulo de bateria confeccionado para o projeto (A e B) e em funcionamento com o CPAP S8 Elite (C).

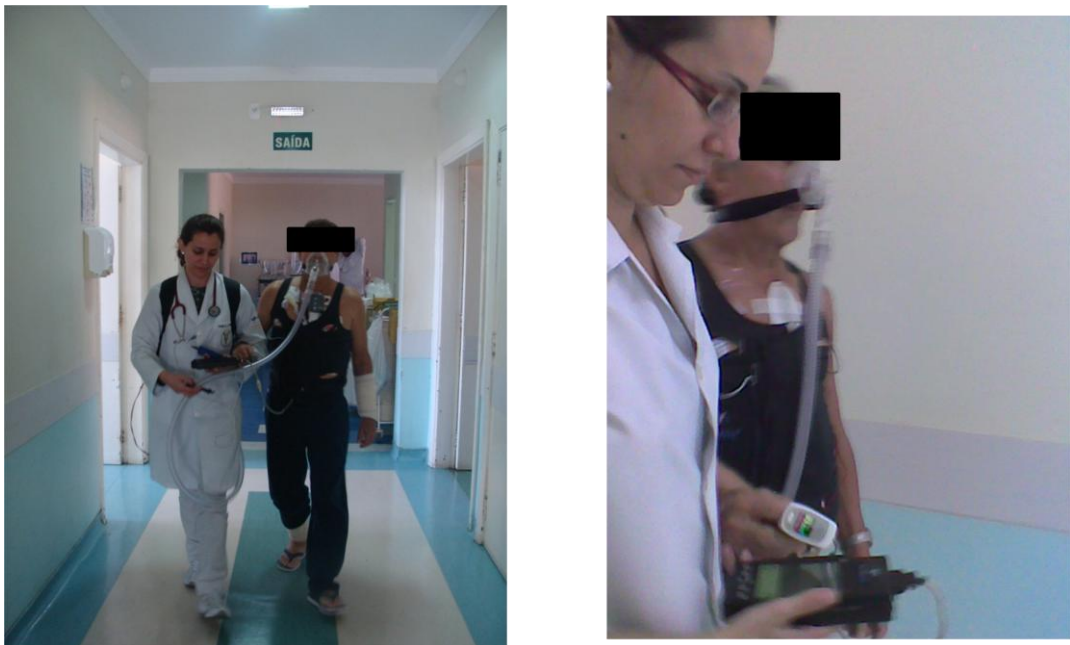


Figura 2. Ilustração do exercício de deambulação, com monitorização concomitante da frequência cardíaca, do padrão respiratório e da saturação periférica de oxigênio.

Os sinais do PR foram continuamente mensurados em repouso (antes do exercício, aproximadamente por 5 minutos) e durante a deambulação por meio da

pletismografia respiratória por indutância *LifeShirt System* (Vivometrics Inc., Ventura, CA), um monitor ambulatorial de medidas não invasivas do padrão respiratório, com capacidade de registro de até 24 horas. Este aparelho é baseado na autoindutância de duas bobinas, posicionadas sob a forma de duas cintas elásticas, em torno da caixa torácica e do abdome, incorporadas a um colete sem mangas (figura 3).^{28,29}



Figura 3. Ilustração do sistema de monitorização contínua do padrão respiratório- Pletismografia respiratória por indutância.

Os dados foram registrados em um aparelho portátil, armazenados em um cartão de memória inserido no gravador *LifeShirt* e, em seguida, transferidos para

um computador, onde foram analisados por meio do *software* VivoLogic (Vivometrics, Ventura CA, EUA). Para a calibração volumétrica da pletismografia, os pacientes foram orientados a inspirar e expirar por sete vezes consecutivas em um saco de plástico de 800 ml conectado a um tubo com bocal. Suas narinas permaneciam ocluídas com um clip nasal, de forma que eles enchiam e esvaziavam completamente o saco em cada ciclo respiratório. Esse procedimento foi realizado na postura sentada e ortostática depois de apropriadas pausas, duas vezes em cada postura, de acordo com calibração previamente descrita.³⁰ A figura 4 ilustra a tela de captação da pletismografia durante a deambulação de pacientes representativos de cada grupo.

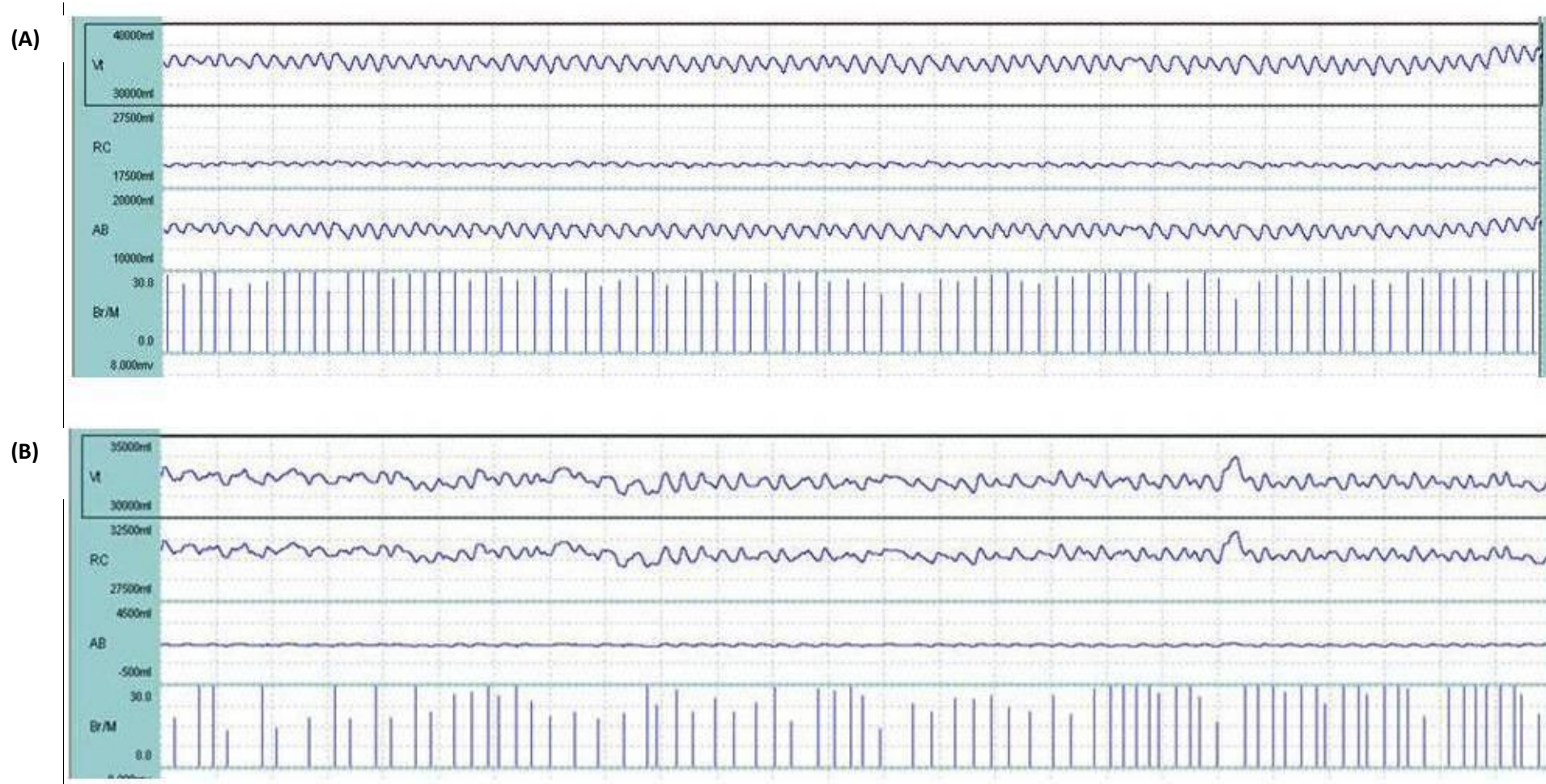


Figura 4. Ilustração da tela de captação da pletismografia respiratória por indutância durante período de deambulação de um paciente do grupo CPAP (A) e grupo Controle (B). Vt= volume corrente; RC= Compartimento torácico; AB= Compartimento abdominal; Br/M= frequência respiratória. Nota-se padrão ventilatório com maior estabilidade para o paciente do grupo CPAP (volume corrente e frequência respiratória), além de melhor coordenação tóraco-abdominal.

O exercício de deambulação de intensidade constante foi estipulado para ser realizado em um tempo máximo de 5 minutos, sendo que a interrupção poderia acontecer em menor tempo de acordo com a tolerância (T_{lim}). Os indivíduos foram avaliados e questionados, antes do início dos registros, sobre a ocorrência de possíveis eventos (febre, dor, dispneia, síncope e mal estar geral) que pudessem contraindicar a caminhada e, ainda, examinados (temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e respiratória) para certificar-se de que as condições basais estavam dentro dos limites de normalidade.

Os pacientes foram instruídos a quantificar a sensação subjetiva de dispneia e dor em membros inferiores ao final do exercício, através da escala de Borg modificada CR-10.³¹ A SpO_2 foi mensurada antes e ao final do exercício por um oxímetro de pulso (PM100C, New Tech, Guangdong, China). Os pacientes também foram solicitados a quantificar sua dor por meio de uma escala verbal de 4 pontos (VRS-4).³²

Análise do padrão respiratório

Para a conversão do sinal da pletismografia para valores volumétricos absolutos em ml, foi realizada uma calibração quantitativa (calibração do tipo “*fixed volume least squares*”) antes da análise das variáveis respiratórias. Para comparar números iguais de cada indivíduo nas duas situações, a análise respiração-a-respiração foi realizada durante 30 ciclos (que foi escolhido no trecho final da coleta, de acordo com a estabilidade do sinal), que foram convertidos em valores médios para posteriores comparações estatísticas.

A análise do PR foi realizada usando-se as seguintes variáveis: frequência respiratória (FR), volume corrente (VC), ventilação (V_E), tempo inspiratório (T_i),

tempo expiratório (T_e), tempo de respiração total (T_t), porcentagem de contribuição inspiratória (%RCi) e expiratória (%RCe) do tórax para o volume corrente. Estas duas últimas variáveis mensuram a coordenação tóraco-abdominal e são obtidas através da relação do volume inspirado ou expirado relativo ao compartimento torácico pelo volume corrente total (relativo à soma do compartimento abdominal e torácico), no pico da inspiração ou expiração.¹²

Medidas de Desfechos

As medidas de desfechos primários para este estudo foram o Tlim para a deambulação, os níveis de dispneia e SpO₂ após o exercício. As medidas de desfechos secundários foram representadas pelas variáveis do PR.

Análise estatística

As análises foram realizadas utilizando-se o software *Statistica 5.5* (StatSoft Inc., Tulsa, EUA) e a normalidade na distribuição dos dados foi verificada pelo teste de *Shapiro-Wilk*. Teste *t Student* não pareado, para variáveis contínuas e teste exato de *Fisher* para variáveis categóricas foram aplicados, quando apropriado, para comparação das características demográficas e clínicas dos grupos. Ambos os grupos foram comparados na condição basal, no período pré-operatório, para confirmação de uma randomização bem sucedida. Além disso, utilizamos teste *t Student* pareado ou *Wilcoxon* para análise intragrupo e teste *t Student* não pareado ou *Mann-Whitney* para comparação intergrupos, quando apropriado, para os outros desfechos do estudo. Um valor de $P < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo para todos os testes. Nossos dados demonstraram um poder amostral de 88%, analisando-se o tempo de deambulação realizada entre os grupos.

RESULTADOS

Características dos pacientes

De setembro de 2010 a agosto de 2012, 140 pacientes com doença arterial coronariana foram avaliados para a participação no estudo. Destes, 86 pacientes foram excluídos por não satisfazerem os critérios de inclusão ou recusarem-se a participar, e 54 foram randomizados para GC ou GCP. Para os 27 pacientes alocados no GC, dois foram submetidos à CRM sem CEC, um morreu durante a cirurgia, quatro tiveram complicações na cirurgia, três desistiram da intervenção, dois tiveram outros procedimentos associados e um foi excluído da análise por má qualidade do sinal. Assim, 14 pacientes finalizaram o estudo no GC. Dentre os 27 alocados para o GCP, um foi submetido à CRM sem CEC, quatro tiveram complicações da cirurgia, quatro morreram durante a cirurgia ou no pós-operatório imediato, um desistiu da intervenção, dois foram submetidos a procedimentos associados à cirurgia e um teve a cirurgia cancelada. Desta forma, 13 pacientes compuseram o GCP. Na figura 5 demonstramos o fluxograma do estudo.

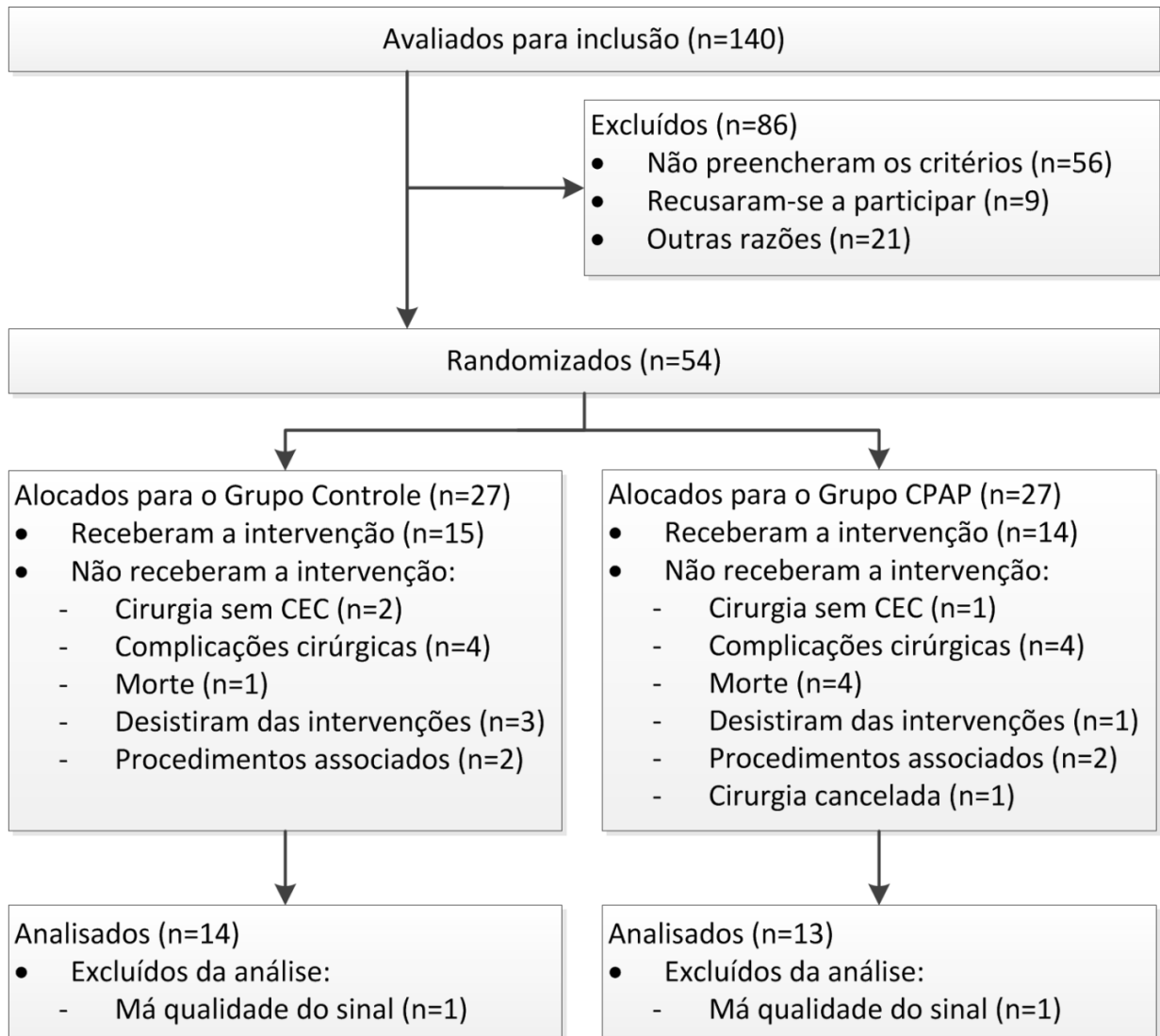


Figura 5: Fluxograma de participação dos pacientes neste estudo.

Os dados basais de ambos os grupos, assim como o perfil de fator de risco cardiovascular, os dados espirométricos, o tratamento farmacológico antes da cirurgia e as características da cirurgia estão apresentados na tabela 2. Nenhuma diferença foi observada entre os grupos em relação aos dados clínicos e demográficos. As características cirúrgicas foram comparáveis entre os dois grupos. Os sinais vitais (pressão arterial, frequência respiratória e temperatura corporal) mantiveram-se dentro da faixa de normalidade em ambos os grupos durante o dia do protocolo. De acordo com a escala VRS-4, a dor estava presente no pós-operatório, porém não diferiu entre os grupos no primeiro dia de deambulação (GC= 1 [1-1,75] x GCP= 1[1-2]), valores expressos em mediana [intervalo interquartilico].

Tabela 2: Dados clínicos pré e perioperatórios.

	GC (n=14)	GCP (n=13)	P
Idade (anos)	57,4±5,9	58,3±8,6	0,75
Sexo masculino	10	5	0,12
Altura (m)	1,6±0,1	1,6±0,1	0,16
Peso (kg)	70,1±9,6	67,8±11,8	0,58
IMC (kg/m²)	26±2,6	26,8±4,4	0,52
Função Pulmonar			
VEF₁ (%)	95,7±8,3	98,2±9	0,36
VEF₁/ CVF	0,92±0,17	0,99±0,16	0,42
FEVE (n)			
<35	-	-	-
35-54	3	2	1,00
≥55	11	11	1,00
História médica			
História de fumo (n)	11	7	0,23
Diabetes mellitus (n)	7	6	1,00
Hipertensão (n)	11	11	1,00
Tratamento farmacológico			
(preoperatório, n)			
Beta-bloqueadores	14	11	0,22
Inibidores de ECA	11	7	0,23
Diuréticos	3	3	1,00
Antagonistas de cálcio	1	1	1,00
Anti-arrítmicos	-	2	0,22
CEC (min)	48,3±18,1	56,9±17,7	0,22
Anóxia (min)	29,5±11	33±10,7	0,40
Duração da cirurgia (min)	229±30,7	220±37,2	0,52
Número de enxertos (n)	2,1±0,6	2,5±0,8	0,15
ATIE/VS/AR enxertos (n)	14/7/6	11/10/5	0,22/0,23/1,00

Dados expressos em média ± desvio padrão, valores absolutos e porcentagem. GC= grupo controle; GCP= grupo CPAP; IMC= índice de massa corpórea; VEF₁= volume expiratório forçado no primeiro segundo; CVF= capacidade vital forçada; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; ECA= enzima conversora de angiotensina; CEC= circulação extracorpórea; ATIE= artéria torácica interna esquerda; VS= veia safena magna; AR= artéria radial. Teste *t Student* não pareado ou Teste exato de Fisher.

Limite de tolerância e comportamento da saturação periférica de oxigênio

O Tlim revelou maiores valores para o GCP (figura 6). Adicionalmente, comparando-se a SpO₂ para ambos os grupos, podemos observar maiores valores para o GCP ao final da deambulação (figura 7).

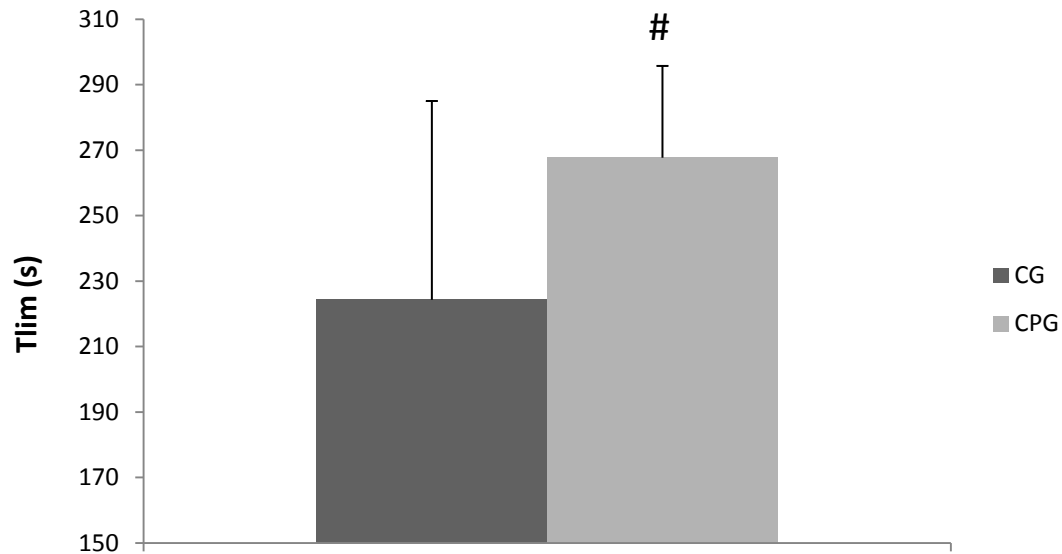


Figura 6: Limite de tolerância ao exercício. GC= grupo controle; GCP= grupo CPAP. # Diferença estatística na análise intergrupos. Dados expressos em média e desvio padrão.

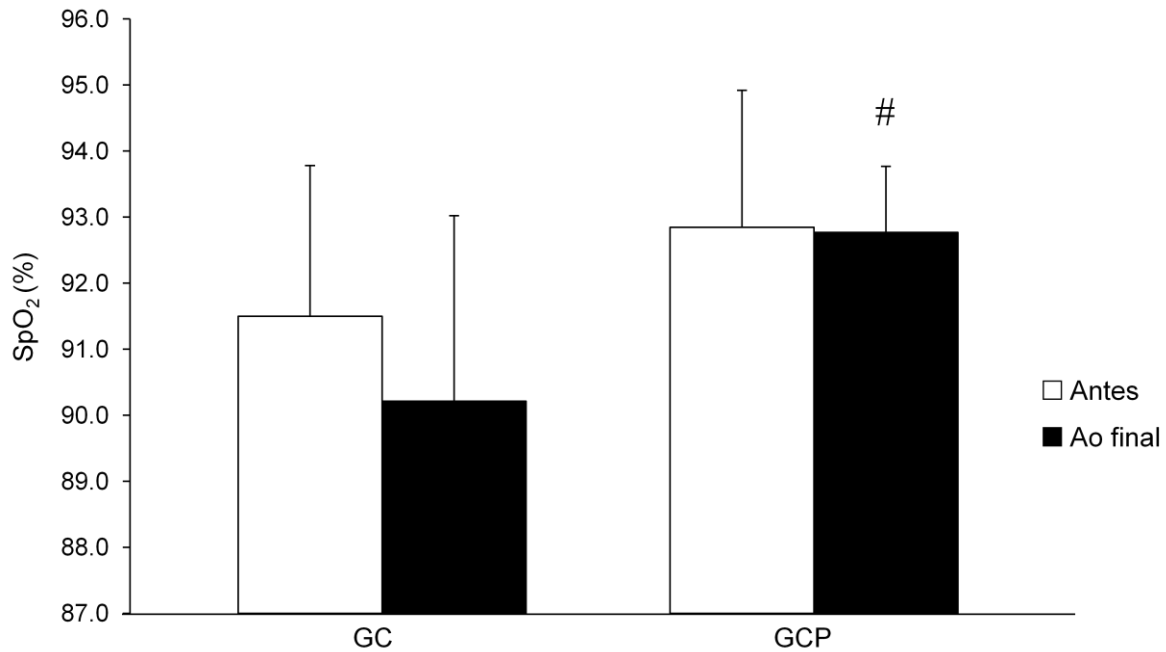


Figura 7: Saturação periférica de oxigênio. GC= grupo controle; GCP= grupo CPAP. Teste *t Student* pareado e não pareado. # Diferença estatística na análise intergrupos. Dados expressos em média e desvio padrão.

Padrão Respiratório no Primeiro Dia de Deambulação

Na tabela 3 e na figura 8, podemos observar o PR dos pacientes em repouso (antes da deambulação) e durante o exercício. A análise intragrupo revelou aumento similar de frequência respiratória e diminuição dos tempos respiratórios para ambos os grupos durante o exercício, comparado à condição de repouso. Os níveis de dispneia foram maiores no GC ao final do exercício. Interessantemente, o GCP apresentou valores mais elevados de V_E e menores valores de $RCi\%$ e $\%RCe$ em repouso e durante o exercício, com maiores valores de VC durante a deambulação, comparado ao GC (figura 8).

Tabela 3: Variáveis da pletismografia respiratória por indutância, durante repouso e deambulação e valores de dispneia e dor em membros inferiores.

	GC (n=14)		GCP (n=13)	
	Repouso	Deambulação	Repouso	Deambulação
FR (rpm)	24,0±2,6	30,0±3,3*	24,9±1,2	30,2±3,0*
Ti (s)	1,0±0,1	0,9±0,1*	1,0±0,2	0,9±0,1*
Te (s)	1,5±0,2	1,2±0,2*	1,4±0,1	1,1±0,1*
Tt (s)	2,5±0,2	2,1±0,2*	2,4±0,2	2,0±0,2*
Dispneia	-	3 (3-4)	-	2 (2-3) [#]
Dor MMII	-	1(1-2)	-	1(1-1)

Dados expressos em média±desvio padrão e mediana (intervalo interquartilico). FR: frequência respiratória; Ti: tempo inspiratório; Te: tempo expiratório; Tt: tempo total. MMII= membros inferiores. Teste *t Student* pareado ou *Wilcoxon* para análise intragrupo e teste *t Student* não pareado ou *Mann-Whitney* para comparação intergrupos. *Diferença estatística na análise intragrupo. [#] Diferença estatística na análise intergrupos.

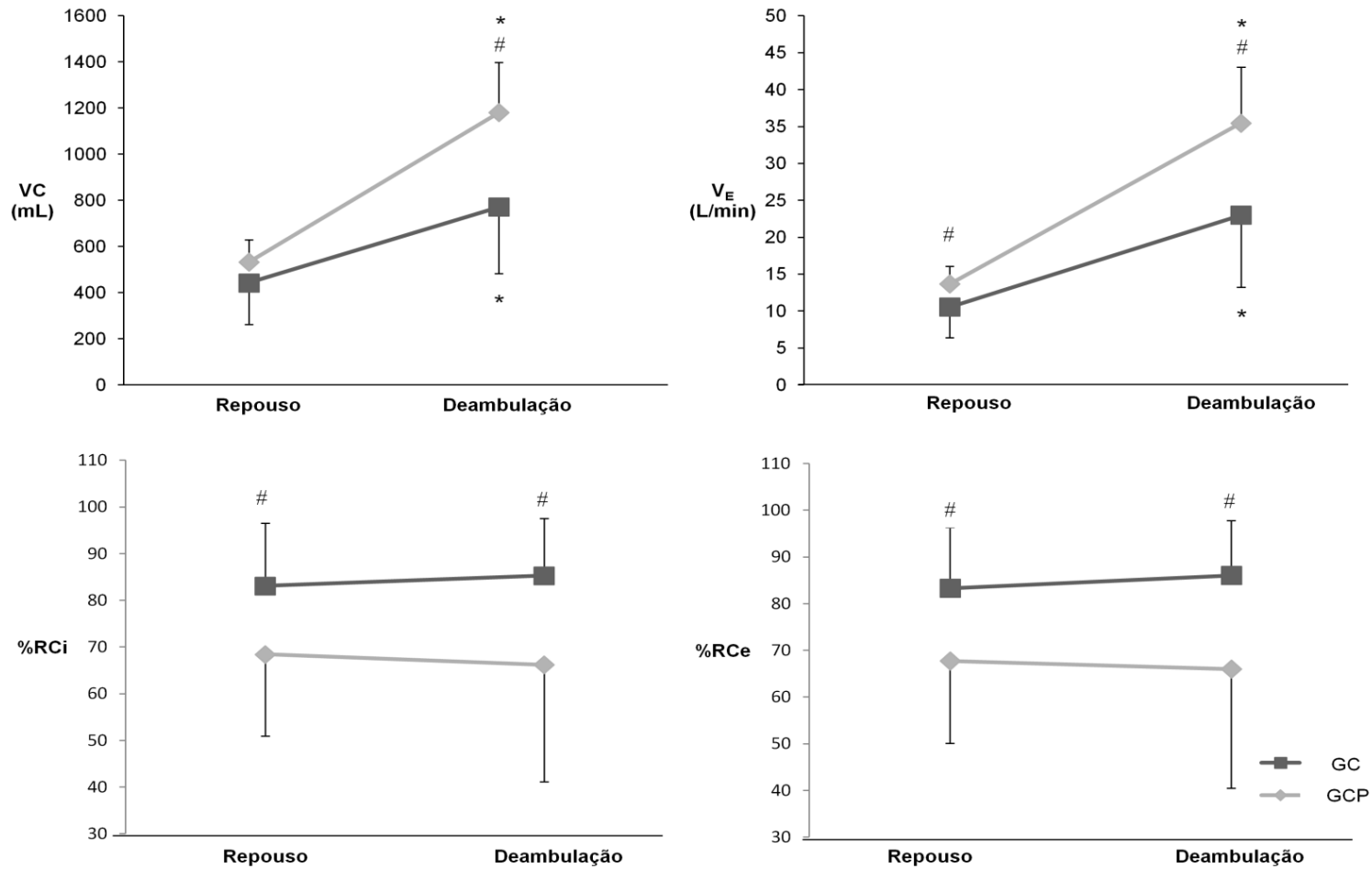


Figura 8: Padrão respiratório durante deambulação. GC= grupo controle; GCP= grupo CPAP; VC= volume corrente; V_E = ventilação; %RCi= porcentagem de contribuição inspiratória do tórax para o volume corrente; %RCe= porcentagem de contribuição expiratória do tórax para o volume corrente. Teste *t Student* pareado ou *Wilcoxon* para análise intragrupo e teste *t Student* não pareado ou *Mann-Whitney* para comparação intergrupos, conforme apropriado. * Diferença estatística na análise intragrupo. # Diferença estatística na análise intergrupos. Dados expressos em média e desvio padrão.

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo evidenciam o efeito benefício da CPAP como recurso adjunto ao exercício físico durante o PRH no pós-operatório de CRM. Desta forma, a utilização da VNI pode representar uma abordagem viável e eficaz para a reabilitação cardiorrespiratória precoce, impactando positivamente o PR e a tolerância ao exercício físico, com associada melhora da SpO₂. Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo randomizado controlado que avaliou os efeitos da CPAP no primeiro dia de deambulação no período pós-cirurgia cardíaca.

As alterações e disfunções pulmonares resultantes da CRM já estão bem documentadas na literatura, estando relacionada a fatores peri e pós-operatórios, como a anestesia geral, CEC, esternotomia mediana, inserção de dreno pleural e dor, entre outras causas.³³⁻³⁶ Estes fatores, associados à diminuição do tônus diafragmático, prejuízo da estabilidade torácica e redução da complacência pulmonar podem resultar em desfechos clínicos desfavoráveis, como maior incidência de atelectasia, derrame pleural, congestão pulmonar, com consequente aumento do trabalho respiratório.

Neste contexto, diversas estratégias reabilitadoras têm sido aplicadas para estes pacientes no pós-cirurgia cardíaca, com o objetivo de minimizar estas disfunções e reduzir as possíveis complicações. A VNI, desta forma, surge como adjunto de grande importância para melhora das trocas gasosas, diminuição do *shunt* pulmonar e prevenção de atelectasias, uma das principais causas da deterioração da função pulmonar e da oxigenação.³⁷ Loeckinger e colaboradores³⁸ observaram melhora das trocas gasosas em pacientes durante a cirurgia cardíaca, submetidos à aplicação de CPAP. Em um estudo recente de nosso grupo,

observamos a melhora aguda do PR e da função autonômica cardíaca durante aplicação de CPAP em níveis de 8 e 12 cmH₂O na situação de repouso.¹²

Já é amplamente conhecido que a retirada destes pacientes do leito e a mobilização precoce devem ser o enfoque da reabilitação hospitalar, sendo relacionada com maior funcionalidade clínica. Hirschhorn e colaboradores³⁹ demonstraram melhor capacidade funcional para pacientes que deambularam de forma precoce, comparados aos pacientes submetidos à intervenção padrão, com caminhada mais tardiamente. Paralelamente, nosso grupo recentemente demonstrou⁴⁰ o efeito benéfico do exercício físico hospitalar precoce na modulação autonômica cardíaca de pacientes submetidos à CRM, mesmo com uma única sessão diária.

Porém, a disfunção pulmonar e as alterações presentes no período pós-operatório, como diminuição da complacência pulmonar, hipoxemia e hipersecreção, podem dificultar a reabilitação cardiopulmonar precoce, o ortostatismo e o exercício de deambulação, contribuindo para a imobilização no leito. Neste sentido, nosso estudo objetivou avaliar a CPAP como estratégia adjunta à realização de exercício físico no pós-operatório de cirurgia cardíaca. Adicionalmente, nós consideramos oportuno utilizar a CPAP durante o protocolo de exercícios, avaliando os efeitos agudos no primeiro dia de caminhada do protocolo, uma vez que estes pacientes ainda apresentam hipoxemia ligeira frente a um consumo aumentado durante tal atividade.

Portanto, baseado nos estudos a respeito dos efeitos benéficos da VNI durante o exercício físico em outras populações,⁴¹ conduzimos o presente estudo testando o impacto positivo da CPAP durante a deambulação. Borghi-Silva e colaboradores¹⁸ demonstraram alívio muscular ventilatório proporcionado pela VNI

associado com a redistribuição de fluxo sanguíneo para a musculatura apendicular, contribuindo assim para melhora da tolerância e do desempenho ao exercício de pacientes com insuficiência cardíaca crônica. Neste sentido, pareceu-nos lícito supor que o auxílio ventilatório produzido pela VNI durante o exercício poderia contribuir com o desempenho funcional dos pacientes no pós-CRM. No presente estudo, observamos que o uso da CPAP resultou em maior tolerância ao exercício físico, visto que os pacientes que utilizaram a VNI toleraram maior tempo de deambulação dentro do limite máximo estabelecido. Além disso, apresentaram-se com menor dispneia e melhor SpO_2 , quando comparado aos pacientes que realizaram a deambulação em respiração espontânea.

Alguns autores^{42,43} sugerem que, durante a mobilização precoce no pós-operatório de cirurgia cardíaca, o aumento do consumo de oxigênio compensado por sua maior extração traduz-se em marcada diminuição da saturação venosa mista (Svo_2) a valores clinicamente utilizados como marcadores de hipóxia tecidual e possíveis consequências adversas.⁴⁴ Desta forma, a utilização de pressão positiva durante o exercício poderia contribuir para maior ventilação alveolar e maior oferta de oxigênio, minimizando os efeitos adversos acima citados. Porém, em nosso estudo, o impacto da CPAP na Svo_2 e sua relação com a tolerância ao exercício físico não pôde ser avaliado.

A disfunção diafragmática, associada às alterações da mecânica respiratória e reduzida complacência pulmonar, pode estar associada ao maior trabalho ventilatório presente nestes pacientes pós-CRM.³⁴ Neste sentido, o uso da VNI poderia melhorar as trocas gasosas e proporcionar alívio muscular respiratório, melhorando as condições de realização do exercício físico, o que explicaria os nossos resultados de maior tolerância à deambulação observada em nossos

pacientes do GCP, com menor sensação de dispneia e maior valores de SpO₂ ao final do exercício. Tais resultados podem impactar na segurança durante o protocolo de exercício com o uso da CPAP, uma vez que arritmias podem ser induzidas na presença de hipoxemia nestes pacientes.⁴⁵

Como medidas do PR, fizemos uso de um dispositivo não-invasivo (Sistema *LifeShirt*), já validado e com uma importante utilidade clínica.^{28,29,30} Nós demonstramos que o GCP, no primeiro dia de deambulação, apresentou-se com melhor ventilação e maior sincronismo tóraco-abdominal (menores valores de RCi% e %RCe) na condição basal (repouso antes do exercício), comparado ao GC, e esse padrão foi mantido durante a caminhada. Esses resultados provavelmente refletem um efeito adicional cumulativo da utilização da CPAP durante o PRH, uma vez que todos os pacientes já estavam participando de nosso programa de reabilitação.

Considerando-se os resultados obtidos pelos índices %RCi e %RCe, os quais refletem a coordenação tóraco-abdominal, temos que sua redução está associada a um melhor comportamento do PR, refletindo indiretamente melhora do padrão diafragmático.^{46,47} Em um estudo recente,¹² nós demonstramos a alteração no PR após a cirurgia, revelada por um aumento da assincronia tóraco-abdominal. Desta forma, a CPAP como estratégia adjuvante à reabilitação precoce promoveu benefícios no padrão ventilatório dos pacientes no pós-operatório de CRM, tanto em repouso quanto na condição de exercício, diminuindo a contribuição dos músculos respiratórios da caixa torácica para o volume corrente, o que tem sido associado a maior trabalho respiratório imposto.⁴⁸

Limitações do Estudo

Uma limitação do presente estudo foi a impossibilidade de obtenção de gasometria arterial e venosa antes e durante o exercício físico. Sabe-se que a mobilização precoce dos pacientes no pós-operatório está relacionada à marcante redução da saturação venosa mista^{43,44}, sendo estes valores importantes para comprovação da CPAP como coadjuvante ao exercício. No entanto, estas análises poderiam ser difíceis de ser realizadas, principalmente durante o exercício, além de onerosas e dolorosas para o paciente.

Além disso, outros testes de capacidade funcional poderiam ter sido aplicados, como por exemplo, o teste de caminhada de seis minutos (TC6), amplamente difundido. Estudos prévios sugeriram que o TC6 se trata de um teste de esforço submáximo que pode avaliar de forma simples a tolerância ao exercício e a capacidade funcional após programas de exercícios físicos. Porém, o TC6 avalia a distância percorrida ao final do protocolo, sendo sua intensidade, embora submáxima, variável ao longo do tempo. Por isso, consideramos útil aplicar uma avaliação durante o protocolo estabelecido, dentro de um limite máximo de tempo, que não permitisse redução da intensidade ou mesmo parar durante o exercício. Desta forma, mantivemos a deambulação dentro dos mesmos limites de intensidade para todos os indivíduos (em torno de 20 bpm do repouso), avaliando assim o tempo de tolerância em uma intensidade mantida.

CONCLUSÕES

Em conclusão, os resultados do presente estudo demonstram que a CPAP pode impactar positivamente o PR, a função ventilatória, a oxigenação e a

capacidade de exercício quando associado à PRH após CRM, o que constitui uma abordagem viável e eficaz para a reabilitação destes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Fajadet J, Chieffo A. Current management of left main coronary artery disease. *Eur Heart J* 2012; 33(1): 36-50.
2. Gomes WJ. On-and off-pump coronary artery bypass surgery. The heart surgeon should master both techniques. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2012; 27(2): v-viii.
3. Kappetein AP, Head SJ, Morice MC, et al. Treatment of complex coronary artery disease in patients with diabetes: 5-year results comparing outcomes of bypass surgery and percutaneous coronary intervention in the SYNTAX trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2013; 43(5): 1006-1013.
4. Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. ACCF/AHA guideline for coronary artery bypass graft surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2012; 143(1): 4-34.
5. Barros GF, Santos Cda S, Granado FB, et al. Respiratory muscle training in patients submitted to coronary arterial bypass graft. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2010; 25(4): 483-490.
6. Ozelami Vieira IB, Vieira FF, Abrão J, et al. Influence of pleural drain insertion in lung function of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Rev Bras Anesthesiol* 2012; 62(5): 696-708.
7. Franco AM, Torres FC, Simon IS, et al. Assessment of noninvasive ventilation with two levels of positive airway pressure in patients after cardiac surgery. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2011; 26(4): 582-590.

8. Ferreira GM, Haeffner MP, Barreto SS, et al. Incentive spirometry with expiratory positive airway pressure brings benefits after myocardial revascularization. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94(2): 230-235.
9. Ji Q, Mei Y, Wang X, et al. Study on the risk factors of postoperative hypoxemia in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Circ J* 2008; 72(12): 1975-1980.
10. Borghi-Silva A, Mendes RG, Costa FS, et al. The influences of positive end expiratory pressure (PEEP) associated with physiotherapy intervention in phase I cardiac rehabilitation. *Clinics* 2005; 60(6): 465-472.
11. Pantoni CBF, Mendes RG, Di Thommazo L, et al. Acute application of bilevel positive airway pressure influences the cardiac autonomic nervous system. *Clinics (Sao Paulo)* 2009; 64(11): 1085-1092.
12. Pantoni CB, Di Thommazo L, Mendes RG, et al. Effects of different levels of positive airway pressure on breathing pattern and heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery. *Braz J Med Biol Res* 2011; 44(1): 38-45.
13. Carrera M, Marín JM, Antón A, et al. A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care* 2009; 24: 473.e7-e14.
14. Tomii K, Seo R, Tachikawa R, et al. Impact of noninvasive ventilation (NIV) trial for various types of acute respiratory failure in the emergency department; decreased mortality and use of the ICU. *Respir Med* 2009; 103(1): 67-73.

15. Ferreira LL, de Souza NM, Vitor AL, et al. Noninvasive mechanical ventilation in the postoperative cardiac surgery period: update of the literature. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2012; 27(3): 446-452.
16. Kummerfeldt CE, DiVietro ML, Nestor JE. Right ventricular function during high-frequency oscillatory ventilation, use of noninvasive positive pressure ventilation for acute lung injury, and dexmedetomidine use for sedation during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186(11): 1189-1190.
17. Freitas ER, Soares BG, Cardoso JR, et al. Incentive spirometry for preventing pulmonary complications after coronary artery bypass graft. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Sep 12; 9: CD004466.
18. Borghi-Silva A, Carrascosa C, Oliveira CC, et al. Effects of respiratory muscle unloading on leg muscle oxygenation and blood volume during high-intensity exercise in chronic heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294(6): H2465-2472.
19. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax* 2008; 63(10): 910-915.
20. Ambrosino N. Assisted ventilation as an aid to exercise training: a mechanical doping? *Eur Respir J* 2006; 27(1): 3-5.
21. Pessoa IM, Costa D, Velloso M, et al. Effects of noninvasive ventilation on dynamic hiperinflation of patients with COPD during activities of daily living with upper limbs. *Rev Bras Fisioter* 2012; 16(1): 61-67.

22. Maltais F, Reissmann H, Gottfried SB. Pressure support reduces inspiratory effort and dyspnea during exercise in chronic airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151(4): 1027-1033.
23. Schulz KF, Altman DG, Moher D; CONSORT Group. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *Ann Intern Med* 2010; 152(11): 726-732.
24. Diretrizes para testes de função pulmonar. *Jornal de Pneumologia* 2002; 28(Suppl 3): 95-100.
25. Mendes RG, Simões RP, de Souza Melo Costa F, et al. Left-ventricular function and autonomic cardiac adaptations after short-term inpatient cardiac rehabilitation: a prospective clinical trial. *J Rehabil Med* 2011; 43(8): 720-727.
26. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: S498-504.
27. Papathanasiou G, Tsamis N, Georgiadou P, et al. Beneficial effects of physical training and methodology of exercise prescription in patients with heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 267–277.
28. Grossman P, Wilhelm FH, Spoerle M. Respiratory sinus arrhythmia, cardiac vagal control, and daily activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H728-H734.
29. Grossman P, Wilhelm FH, Brutsche M. Accuracy of ventilatory measurement employing ambulatory inductive plethysmography during tasks of everyday life. *Biol Psychol* 2010; 84(1): 121-128.

30. Chadha TS, Watson H, Birch S, et al. Validation of respiratory inductive plethysmography using different calibration procedures. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125(6): 644-649.
31. Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14(5): 377-381.
32. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; 27: 117–126.
33. Cancio AS, Guizilini S, Bolzan DW, et al. Subxyphoid pleural drain confers lesser impairment in respiratory muscle strength, oxygenation and lower chest pain after off-pump coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2012; 27(1): 103-109.
34. Hedenstierna G, Edmark L. The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system. *Intensive Care Med* 2005; 31(10): 1327-1335.
35. Guden M, Korkmaz AA, Onan B, et al. Subxyphoid versus intercostal chest tubes: comparison of postoperative pain and pulmonary morbidities after coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2012; 39(4): 507-512.
36. Sasseron AB, Figueiredo LC, Trova K, et al. Does the pain disturb the respiratory function after open heart surgery? *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009; 24(4): 490-496.
37. Vargas FS, Cukier A, Terra-Filho M, et al. Influence of atelectasis on pulmonary function after coronary artery bypass grafting. *Chest* 1993; 104(2): 434-437.
38. Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KI, et al. Continuous positive airway pressure at 10 cm H₂O during cardiopulmonary bypass improves postoperative gas exchange. *Anesth Analg* 2000; 91(3): 522-527.

39. Hirschhorn AD, Richards D, Mungovan SF, et al. Supervised moderate intensity exercise improves distance walked at hospital discharge following coronary artery bypass graft surgery--a randomised controlled trial. *Heart Lung Circ* 2008; 17(2): 129-138.
40. Mendes RG, Simões RP, De Souza Melo Costa F, et al. Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac autonomic function after coronary artery bypass graft surgery--a randomised controlled trial. *Disabil Rehabil* 2010; 32(16): 1320-1327.
41. Wittmer VL, Simoes GM, Sogame LC, et al. Effects of continuous positive airway pressure on pulmonary function and exercise tolerance in patients with congestive heart failure. *Chest* 2006; 130(1): 157-163.
42. Kirkeby-Garstad I, Sellevold OF, Stenseth R, et al. Mixed venous oxygen desaturation during early mobilization after coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49(6): 827-834.
43. Kirkeby-Garstad I, Wisløff U, Skogvoll E, et al. The marked reduction in mixed venous oxygen saturation during early mobilization after cardiac surgery: the effect of posture or exercise? *Anesth Analg* 2006 Jun; 102(6): 1609-1616.
44. Svedjeholm R, Hakanson E, Szabo Z. Routine SvO₂ measurement after CABG surgery with a surgically introduced pulmonary artery catheter. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16(4): 450-457.
45. Kisner D, Wilhelm MJ, Messerli MS, et al. Reduced incidence of atrial fibrillation after cardiac surgery by continuous wireless monitoring of oxygen saturation on the normal ward and resultant oxygen therapy for hypoxia. *Eur J Cardiothorac Surg* 2009; 35(1): 111-115.

46. Grimby G, Oxhoj H, Bake B. Effects of abdominal breathing on distribution of ventilation in obstructive lung disease. *Clin Sci Mol Med* 1975; 48(3): 193-199.
47. Sackner MA, Gonzalez HF, Jenouri G, et al. Effects of abdominal and thoracic breathing on breathing pattern components in normal subjects and in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130(4): 584-587.
48. Parreira VF, Tomich GM, Britto RR, et al. Assessment of tidal volume and thoracoabdominal motion using volume and flow-oriented incentive spirometers in healthy subjects. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(7): 1105-1112.

CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

O presente estudo trouxe importantes considerações e esclarecimentos a respeito das adaptações do SNAc frente a um PRH em pacientes submetidos à CRM com e sem CEC. Poucos estudos avaliaram, até o momento, o efeito da CRM sem CEC sobre a modulação autonômica cardíaca, sendo já comprovada sua alteração e prejuízo após o procedimento. Entretanto, há escassez de estudos comprovando a magnitude das alterações da VFC pós-CRM sem CEC e se estas alterações são similares ou não às apresentadas pelos pacientes submetidos à outra técnica cirúrgica. Portanto, conduzimos o estudo I para elucidar estas questões, e comprovamos que pacientes submetidos às diferentes técnicas operatórias apresentam grau semelhante de comprometimento da função autonômica cardíaca.

Adicionalmente, demonstramos que pacientes submetidos à cirurgia sem CEC apresentaram melhores adaptações do SNAc, em comparação com os pacientes submetidos à outra técnica operatória, frente a um PRH de curto período, o que nos leva a questionar a intensidade e/ou volume dos exercícios físicos aplicados aos diferenciados grupos. Além disso, análises futuras devem ser realizadas para avaliação do efeito do programa de reabilitação e de cada grupo sobre os índices de VFC, uma vez que não foi possível dimensionarmos o impacto da CEC sobre a atividade autonômica ao longo do tempo de internação hospitalar.

O estudo II conduzido nesta tese demonstrou o efeito benéfico da CPAP como recurso coadjuvante durante a realização do exercício, fato até o momento comprovado para doenças cardiorrespiratórias crônicas, com ausência de estudos para população pós-CRM. Os pacientes apresentados neste estudo completaram o PRH proposto. Desta forma, um estudo já está sendo elaborado para demonstração das adaptações das variáveis apresentadas após a realização do protocolo. Outros

resultados, como medidas adicionais de VFC e desfechos clínicos, também fazem parte deste estudo.

APÊNDICE A- Termo de Consentimento- Estudo I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DE PARTICIPAÇÃO NO PROJETO DE PESQUISA: “ESTUDO DA MODULAÇÃO AUTÔNOMICA CARDÍACA EM PACIENTES SUBMETIDOS À CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO E PROGRAMA DE FISIOTERAPIA: FASE I DA REABILITAÇÃO CARDIOVASCULAR”

Responsáveis: orientadora :Prf^a.Dr^a. Audrey Borghi Silva e orientanda: Renata Gonçalves Mendes

Eu,

_____, _____ a
 nos _____ de _____ idade, _____ portador _____ do _____ RG
 n^o _____ residente _____ a _____ Rua
 (Av) _____
 _____ n^o: _____ Bairro: _____ Cidade: _____
 _____ Estado: _____

voluntariamente concordo em participar do projeto de pesquisa acima mencionado que será realizado durante a minha internação para cirurgia cardíaca. A pesquisa tem por finalidade avaliar a resposta do coração a um programa de fisioterapia com exercícios gradativos e aeróbios em pacientes de 40 a 70 anos que realizaram cirurgia cardíaca.

Antes do início do programa de exercícios, serei submetido à avaliação clínica cardiológica e fisioterapêutica, constando de anamnese, exames físicos e laboratoriais com objetivo de detectar qualquer manifestação clínica que contra-indique minha participação na pesquisa, bem como determinar a minha progressão no protocolo de exercícios proposto.

Após avaliação clínica, serei submetido a uma série de testes funcionais (sem a utilização de drogas medicamentosas ou de procedimentos invasivos) a saber: captação da frequência cardíaca e intervalos R-R nas posições supina e sentada, no repouso, durante a manobra para acentuar a arritmia sinusal respiratória e durante o protocolo de exercícios; mensuração das pressões respiratórias máximas (PIMax e PEMax); mensuração dos fluxos, capacidades e volumes pulmonares e movimentos tóraco-abdominais. Serei submetido a um protocolo de exercícios gradativos e aeróbios, diariamente, durante a minha internação. De acordo com a minha resposta cardiovascular ao exercício irei progredir no nível de exercícios dos protocolos dia-a-dia até a minha alta hospitalar.

Antes do início dos testes e tratamento serei instruído sobre os sinais e sintomas que devem me alertar e parar a seqüência destes como: tontura, turvação visual, náuseas, dor, cansaço, fadiga. Durante toda a execução do protocolo serei acompanhado por uma equipe de fisioterapeutas aptos a aplicação do programa de exercícios.

Os benefícios que terei com tais procedimentos incluem a minha melhor readaptação as atividades de vida diária após a cirurgia e, conseqüentemente, melhora em minha qualidade de vida, bem como, a orientações sobre os níveis de atividade física que poderei realizar após a alta hospitalar.

As informações obtidas durante as avaliações, os exames laboratoriais e execução do protocolo serão mantidas em sigilo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas sem minha expressa autorização por escrito. Estas informações poderão ser utilizadas para fins estatísticos ou científicos, sempre resguardando minha privacidade. Ainda autorizo a divulgação de minha imagem para fins de divulgação científica.

Eu li e entendi as informações precedentes. Além disso, todas as dúvidas que me ocorreram já foram sanadas, e quaisquer outras que surgirem no decorrer do trabalho serão questionadas aos pesquisadores.

Estou ciente da importância do protocolo que serei submetido e procurarei seguir com o programa, salvo algum problema que possa surgir que me impossibilite de participar. No entanto, tenho a liberdade de abandonar o programa a qualquer momento, como também de retirar este termo de consentimento por mim assinado, caso seja de minha vontade.

Araraquara, _____ de _____ de _____.

Assinatura do voluntário

Prf^a. Dr^a. Audrey Borghi Silva

Renata Gonçalves Mendes

Telefone do Laboratório: (16) 3351-8705

APÊNDICE B- Termo de Consentimento- Estudo II

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado a participar da pesquisa: “Impacto do exercício físico associado à aplicação de CPAP no pós-operatório de cirurgia de revascularização do miocárdio”, tendo sido selecionado por meio de contato com a equipe de cardiologia do Hospital Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Araraquara e sua participação não é obrigatória.

Os objetivos deste estudo são analisar o impacto de um programa de reabilitação cardiorrespiratória realizado no hospital (protocolo de exercícios físicos e respiratórios progressivos), associado à aplicação de ventilação mecânica não invasiva, que é um equipamento que envia ar aos pulmões, sobre o sistema cardiorrespiratório em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio.

Sua participação nesta pesquisa consistirá em ser submetido à avaliação clínica cardiológica e fisioterápica, constando de avaliação inicial, exames físicos e cardiopulmonares (espirometria, teste de força dos músculos usados na respiração, eletrocardiografia e padrão da respiração) antes de sua cirurgia, com o objetivo de avaliar sua condição cardiorrespiratória, bem como de orientar os exercícios que serão realizados depois de sua cirurgia. No período após sua cirurgia, você será submetido às mesmas análises realizadas anteriormente (espirometria, teste de força dos músculos usados na respiração, eletrocardiografia e padrão da respiração) durante as posturas supina e sentada e durante a aplicação de um programa de fisioterapia (sem a utilização de medicamentos ou de procedimentos invasivos). Você será sorteado a participar de apenas um dos programas a seguir: 1) fisioterapia apenas com a realização de exercícios físicos e exercícios de respiração; 2) fisioterapia com a realização de exercícios físicos e exercícios de respiração e aplicação da ventilação mecânica não invasiva (equipamento que envia ar aos pulmões). Durante a fisioterapia, serão registradas variáveis cardiorrespiratórias e subjetivas frente ao esforço realizado.

O plano de estudo, bem como os procedimentos a serem executados durante a pesquisa, não evidenciam desconfortos ou prejuízos a você. Você será submetido a exercícios e estará sujeito a riscos ligados à sua execução, como: tontura, visão embaralhada, náuseas, dor, cansaço e respostas inadequadas de pressão arterial e frequência cardíaca. Porém, estes riscos serão minimizados, uma vez que, para aumentar sua segurança, serão tomadas precauções para evitar complicações cardiovasculares, assim como a presença de sinais e sintomas. Você será orientado a comunicar aos avaliadores (fisioterapeutas) sobre os sintomas acima mencionados que venha a apresentar, para que providências adequadas sejam tomadas, bem como a fisioterapia seja interrompida caso necessário. Na presença de qualquer intercorrência, você será encaminhado para acompanhamento médico especializado. A sua frequência cardíaca e pressão arterial serão monitoradas durante todo protocolo, e no caso dessas variáveis apresentarem respostas

inadequadas, as atividades serão imediatamente suspensas. Este projeto de pesquisa será desenvolvido durante sua internação hospitalar e você será avaliado diariamente pelo cardiologista responsável da unidade coronariana e enfermagem da cardiologia. Além disso, você será submetido a exames para acompanhamento de sua evolução clínica como: gasometria arterial, exames laboratoriais (hemograma, bioquímica, eletrólitos), raios-X de tórax e eletrocardiograma. Você será avaliado também pela fisioterapia diariamente de modo a definir a sua progressão ou não no programa. Todos estes fatores minimizam seus possíveis riscos durante a participação no estudo. Em relação aos benefícios do referido projeto, você será submetido a reabilitação cardiorrespiratória precoce para recuperação e melhora de sua capacidade funcional, possibilitando melhores condições para sua alta do hospital.

O projeto de pesquisa acima mencionado será realizado no Hospital pela fisioterapeuta responsável pela pesquisa.

Todos os esclarecimentos necessários, antes e durante a execução dos procedimentos, são oferecidos e garantidos pela fisioterapeuta responsável pela pesquisa, independentemente do grupo de estudo em que você será alocado. A qualquer momento, você pode desistir de participar e retirar o seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição.

As informações obtidas nessa pesquisa serão confidenciais e asseguramos o sigilo sobre sua participação. Os dados não serão divulgados de forma a possibilitar sua identificação. Todas as informações obtidas durante as avaliações e execução do protocolo não poderão ser consultadas por pessoas não envolvidas nesta pesquisa sem sua expressa autorização por escrito, mas poderão ser utilizadas para fins estatísticos ou científicos, sempre resguardando a sua privacidade.

Esta pesquisa não prevê nenhuma remuneração ou ressarcimento de gastos aos sujeitos da pesquisa.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto ou sua participação, agora ou a qualquer momento.

Camila Bianca Falasco Pantoni

End: Rodovia Washington Luís, Km 235, CEP: 13565-905

Telefone: (16) 3351-8705/ (16) 9261-6196

Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios da minha participação na pesquisa e concordo em participar.

O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km 235 – Caixa Postal 676 – CEP: 13565-905 – São Carlos –SP – Brasil. Fone: (16) 3351-8110. Endereço eletrônico: cephumanos@power.ufscar.br

Araraquara, _____ de 20____

Assinatura do sujeito da pesquisa

ANEXO A

Carta de submissão do estudo I ao periódico internacional

JCRP Submission Confirmation for Short-term exercise-based program promotes better recovery of linear and non-linear analysis of heart rate after off-pump coronary artery bypass surgery

1 mensagem

JCRP <jcrp@smithbucklin.com>

13 de janeiro de 2013 13:11

Para: Camila Bianca Falasco Pantoni <camilapantoni@gmail.com>

Jan 13, 2013

Dear Mrs. Pantoni,

Your submission entitled "Short-term exercise-based program promotes better recovery of linear and non-linear analysis of heart rate after off-pump coronary artery bypass surgery" has been received by the journal editorial office.

You will be able to check on the progress of your paper by logging on to Editorial Manager as an author.

<http://jcrp.edmgr.com/>

Your username is: camilapantoni

Your password is:

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind Regards,

Journal of Cardioplumonary Rehabilitation and Prevention

ANEXO B

Carta de submissão do estudo II ao periódico internacional

Clinical Rehabilitation - Manuscript ID CRE-2013-2848 successfully submitted

1 mensagem

derick.wade@ntlworld.com <derick.wade@ntlworld.com>

27 de fevereiro de 2013 21:26

Para: camilapantoni@gmail.com, lucianadt@gmail.com, mendesrg@hotmail.com, flarcarus@gmail.com, daniel.mezzalira@gmail.com, ctcv@uol.com.br, mcatai@ufscar.br, audrey@ufscar.br

27-Feb-2013

Dear Miss Pantoni,

Thank you for submitting your manuscript entitled "Impact of physical exercise associated to CPAP application after coronary artery bypass grafting surgery". It has been successfully submitted online to Clinical Rehabilitation. Your manuscript ID is CRE-2013-2848.

The next step is for the Editor to read the paper which is likely to be within the next 7 days, although it can be longer. The attached document outlines the editorial process so that you know what to expect.

Please mention the above manuscript ID in all future correspondence or when calling the office for questions. If there are any changes in your street address or e-mail address, please log in to Manuscript Central at <http://mc.manuscriptcentral.com/clinrehab> and edit your user information as appropriate.

You can also view the status of your manuscript at any time by checking your Author Center after logging in to <http://mc.manuscriptcentral.com/clinrehab>.

Thank you for submitting your manuscript to Clinical Rehabilitation. Feedback on how easy or difficult you found submission, and suggestions for improvement would be most welcome.

Yours Sincerely,

Derick Wade, Editor Clinical Rehabilitation
Oxford Centre for Enablement,
Windmill Road,
Oxford OX3 7LD
UK
Tel: [+44-\(0\)1865-737306](tel:+44-(0)1865-737306)
Fax: [+44-\(0\)1865-737309](tel:+44-(0)1865-737309)
email: clinical.rehabilitation@sagepub.co.uk

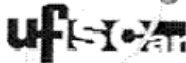


* **Editorial-processes-10-10-05.doc**

53K

ANEXO C

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Estudo I



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

CAAE 0095.0.135.000-05

Título do Projeto: Estudo da Modulação Autonômica Cardíaca e da Função Pulmonar em Pacientes Submetidos à Cirurgia de Revascularização do Miocárdio e Programa de Fisioterapia : Fase I da Reabilitação Cardiovascular
Classificação: Grupo III
Pesquisadores (as): Audrey Borghi Silva

Parecer Nº 197/2005

1. Normas a serem seguidas

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

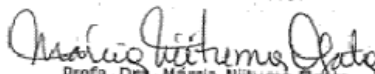
2. Avaliação do projeto

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar) analisou o projeto de pesquisa acima identificado e considerando os pareceres do relator e do revisor **DELIBEROU:** A pesquisa será realizada na UCO e enfermaria da Santa Casa de Misericórdia de Araraquara. Termo de Consentimento é adequado à Resolução 196/96.

3. Conclusão:

Projeto aprovado

São Carlos, 9 de novembro de 2005.


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

ANEXO D

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa Estudo II



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

CAAE 0191.0.135.000-09

Título do Projeto: IMPACTO DO EXERCÍCIO FÍSICO ASSOCIADO À APLICAÇÃO DE CPAP NO PÓS-OPERATÓRIO DE CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO

Classificação: Grupo III

Procedência: Departamento de Fisioterapia

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

Processo nº.: 23112.005090/2009-01

Parecer Nº. 109/2010

1. Normas a serem seguidas

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

2. Avaliação do projeto

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Universidade Federal de São Carlos (CEP/UFSCar) analisou o projeto de pesquisa acima identificado e considerando os pareceres do relator e do revisor DELIBEROU:

A proposta de estudo apresentada atende às exigências éticas e científicas fundamentais previstas na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

3. Conclusão:

Projeto aprovado

São Carlos, 15 de abril de 2010.


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

ANEXO E

Artigos reabilitação hospitalar publicados no doutorado



BRAZILIAN JOURNAL
OF MEDICAL AND BIOLOGICAL RESEARCH

www.bjournal.com.br

ISSN 0100-879X

Volume 44 (1) 1-83 January 2011

CLINICAL INVESTIGATION

Braz J Med Biol Res, January 2011, Volume 44(1) 38-45

doi: 10.1590/S0100-879X2010007500129

Effects of different levels of positive airway pressure on breathing pattern and heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery

C.B.F. Pantoni, L. Di Thommazo, R.G. Mendes, A.M. Catai, S. Luzzi, O. Amaral Neto and A. Borghi-Silva

The Brazilian Journal of Medical and Biological Research is partially financed by



Ministério
da Ciência e Tecnologia



Ministério
da Educação



Institutional Sponsors



GE Healthcare

Hotsite of proteomics metabolomics
developed by:



Effects of different levels of positive airway pressure on breathing pattern and heart rate variability after coronary artery bypass grafting surgery

C.B.F. Pantoni¹, L. Di Thommazo¹, R.G. Mendes¹, A.M. Catai¹, S. Luzzi²,
O. Amaral Neto² and A. Borghi-Silva¹

¹Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar e Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico, Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de São Carlos, São Carlos, SP, Brasil
²Irmadade da Santa Casa de Misericórdia de Araraquara, Araraquara, SP, Brasil

Abstract

The application of continuous positive airway pressure (CPAP) produces important hemodynamic alterations, which can influence breathing pattern (BP) and heart rate variability (HRV). The aim of this study was to evaluate the effects of different levels of CPAP on postoperative BP and HRV after coronary artery bypass grafting (CABG) surgery and the impact of CABG surgery on these variables. Eighteen patients undergoing CABG were evaluated postoperatively during spontaneous breathing (SB) and application of four levels of CPAP applied in random order: sham (3 cmH₂O), 5 cmH₂O, 8 cmH₂O, and 12 cmH₂O. HRV was analyzed in time and frequency domains and by nonlinear methods and BP was analyzed in different variables (breathing frequency, inspiratory tidal volume, inspiratory and expiratory time, total breath time, fractional inspiratory time, percent rib cage inspiratory contribution to tidal volume, phase relation during inspiration, phase relation during expiration). There was significant postoperative impairment in HRV and BP after CABG surgery compared to the preoperative period and improvement of DFA α 1, DFA α 2 and SD2 indexes, and ventilatory variables during postoperative CPAP application, with a greater effect when 8 and 12 cmH₂O were applied. A positive correlation ($P < 0.05$ and $r = 0.64$; Spearman) was found between DFA α 1 and inspiratory time to the delta of 12 cmH₂O and SB of HRV and respiratory values. Acute application of CPAP was able to alter cardiac autonomic nervous system control and BP of patients undergoing CABG surgery and 8 and 12 cmH₂O of CPAP provided the best performance of pulmonary and cardiac autonomic functions.

Key words: Continuous positive airway pressure; Cardiovascular system; Autonomic nervous system; Ventilation; Coronary artery bypass

Introduction

Coronary artery bypass grafting (CABG) surgery is a well established and an effective treatment to reduce the symptoms and mortality of patients with coronary artery disease. The surgical procedure and the risk factors involved, such as the median sternotomy, cardiopulmonary bypass (CPB) and thoracic manipulation, are believed to be responsible for several changes in cardiorespiratory function after CABG surgery (1) with damage to cardiac autonomic function indicated by heart rate variability (HRV) (2,3) and changes in pulmonary function (4,5).

Several rehabilitation strategies have been applied

to these patients in order to minimize the alterations of respiratory function (4,6). Although there is no consensus in the literature about the best physiotherapy respiratory intervention in patients undergoing CABG surgery (7), it seems that the application of noninvasive positive pressure ventilation improves lung function compared to conventional respiratory therapy (4,8).

Noninvasive positive pressure has been demonstrated to be an important adjunct to improve gas exchanges (8), reduce breathing work, the need of intubation (9), hospital stay (7), and mortality in several clinical conditions. Loeckinger

Correspondence: A. Borghi-Silva, Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar, Núcleo de Pesquisas em Exercício Físico, UFSCar, Rod. Washington Luis, km 235, 13565-905 São Carlos, SP, Brasil. Fax: +55-16-3361-2081. E-mail: audrey@ufscar.br

Received February 20, 2010. Accepted October 29, 2010. Available online November 19, 2010. Published January 17, 2011.

et al. (10) observed an improvement of gas exchanges in patients who received continuous positive airway pressure (CPAP) application after cardiac surgery.

However, the application of positive airway pressure produces mechanical effects on the cardiovascular system with changes in hemodynamics and in the cardiac autonomic nervous system (11). We have not identified studies about the influence of short-term application of CPAP on the breathing pattern (BP) and HRV of patients undergoing CABG surgery.

Therefore, the aim of this study was to evaluate the effects of different levels of CPAP application on BP and HRV during the postoperative (PO) period of CABG surgery, as well as the impact of CABG surgery on these variables. We tested the hypothesis that higher levels of CPAP may positively influence BP and HRV.

Material and Methods

Design and study population

The study was a prospective, randomized, controlled, and double-blind trial. A total of 66 patients were screened, and 18 patients of both genders, with a clinical diagnosis of coronary artery disease who underwent elective CABG with CPB, median sternotomy incision and interposition of a saphenous vein, internal mammary artery or radial artery grafts were included in the study. Patients undergoing urgency surgery or CABG concomitant with valve or other cardiac surgery and using intra-aortic balloon and invasive ventilation for more than 24 h, with pacemakers or presenting previous cardiac surgery, recent acute myocardial infarction (less than 6 months), unstable angina, chronic heart rhythm disturbances, significant arrhythmia, valvular heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetic neuropathy, poor cognition, and other severe non-cardiac diseases were excluded from the study. The study protocol was approved by the Federal University of São Carlos Ethics Committee (200/2007) and written informed consent was obtained from all patients.

Experimental procedures

During the preoperative period, patients underwent clinical cardiac assessment before their inclusion in the study. The physiotherapist's evaluation consisted of anamnesis and physical examination, including data about previous diseases and the present illness, lifestyle and eating habits. In addition, patients were instructed about the surgical procedures, tracheal intubation and the importance of physiotherapy for their postoperative recovery.

After the initial evaluation, all patients that fulfilled the inclusion criteria underwent the interventions and measurements of the study, on the day before the surgery and on the second PO day, after the mediastinum tube had been removed and the patient had been in spontaneous breathing (SB). The protocol was carried out only during the afternoon to exclude the influence of circadian rhythm alterations on HRV. CPAP application during the preoperative period aimed to familiarize

the patients for the PO intervention. Spirometric tests were performed during the preoperative period in order to exclude patients with chronic obstructive pulmonary disease. Surgical and hospital data were recorded postoperatively.

Study protocol and measurements

Data were collected with the patient in the seated position during SB and with ventilatory assistance using CPAP ventilation (Breas PV100, Sweden) without supplemental oxygen, with a 21% oxygen fraction (environmental air), according to the following conditions: a) SB, b) 3 cmH₂O (sham) (12), c) CPAP = 5 cmH₂O, d) CPAP = 8 cmH₂O, and e) CPAP = 12 cmH₂O.

Data were first collected during the SB condition. Next, the patient was submitted to the four different levels of CPAP applied in a random order, each for approximately 20 min, after a sufficient time to adapt the patient to each selected level. A rest interval of 30 min was allowed between applications. The experiment was performed by two investigators. One of them was aware of the CPAP intervention, while the other, responsible for data analysis, just collected the physiological data and did not know about the levels applied. Patients were unaware of the pressure levels to which they were submitted.

HRV and BP were recorded during each condition. The heart rate (HR) and R-R intervals (R-Ri) were recorded continuously using a Polar S810i telemetry system (Polar®, Finland). BP was assessed by respiratory inductive plethysmography (LifeShirt System, Vivometrics Inc., USA) and was monitored using the thoracic and abdominal inductance plethysmography bands integrated in the LifeShirt garment located at the levels of the nipples and umbilicus, respectively. Data were recorded with a portable device, stored on a flash memory card inserted in the LifeShirt recorder and then downloaded to a computer into the VivoLogic analysis software (Vivometrics) accompanying the LifeShirt in order to analyze the respiratory data. An 800-mL specific bag was used for the volumetric adjustment procedure (13).

At the end of each CPAP application, a modified Borg scale (0-10) was applied in order to monitor subjective responses regarding dyspnea and pain, and systolic and diastolic blood pressures were registered indirectly with a manual aneroid sphygmomanometer (Becton Dickinson, Brazil) and a stethoscope (3M Littmann, USA) for patient monitoring.

Analysis of breathing pattern and heart rate variability

All artifacts were reviewed by visual inspection on a computer monitor. Only segments with more than 90% pure signal beats were included in the final analysis. The most stable sections containing at least 256 points of sample frequency were chosen for HRV analysis, as recommended (14). The data were entered into the Kubios HRV Analysis software (MATLAB, version 2 beta, Kuopio, Finland).

HRV was analyzed by mathematical and linear sta-

tistical models in the time and frequency domains, and by nonlinear models. In the time domain, the mean R-Ri, standard deviation of all R-Ri (SDNN) in ms, which reflects all the cyclic components responsible for variability during the recording period and is an estimate of overall HRV, and root mean square of the squares of the differences between successive R-Ri (rMSSD), in ms, representative of parasympathetic activity (14) were analyzed.

In the frequency domain analysis, the components of the power spectrum were analyzed using the Fast Fourier Transform in the following components: low frequency (LF; 0.04-0.15 Hz), representative of sympathetic activity; high frequency (HF; 0.15-0.4 Hz), representative of parasympathetic activity; both in normalized units, and LF/HF ratio, representative of sympathoadrenal vagal balance (14,15).

In nonlinear analysis, we used Poincaré plot measure indexes SD1 and SD2 (the standard deviation of the Poincaré plot perpendicular and along the line of identity, respectively), representative of parasympathetic autonomic activity and total HRV (16), respectively. Detrended fluctuations analysis (DFA) was also carried out using DFA α 1 (short-term correlation properties of R-Ri) and DFA α 2 (long-term correlation properties of R-Ri) indexes. This technique of analysis, previously developed and described by Peng et al. (17), quantifies the presence or absence of fractal-like correlation properties in biological time series and has been used to evaluate the risk of mortality in various groups, being a good predictor of benign and malignant arrhythmias, sudden cardiac death and total mortality in patients with reduced left ventricle ejection fraction, with acute myocardial infarction and with other cardiovascular diseases (18-21).

For BP analysis, we used the following variables: breathing frequency (BF), inspiratory tidal volume (ViVol), inspiratory time (Ti), expiratory time (Te), total breath time (Tt), fractional inspiratory time (Ti/Tt), percent rib cage inspiratory contribution to tidal volume (%RCi), phase relation during inspiration (PhRIB) and expiration (PhREB). The PhRIB and PhREB indexes determine the degree of thoracoabdominal synchrony and refer to the phase relation during inspiration and expiration, respectively. These indexes represent the percentage of time during a respiratory cycle in which the movements of the rib cage and abdomen are in opposite directions, indicating the delay of the movement of the rib cage over the abdomen at the beginning of inspiration (PhRIB) and expiration (PhREB) (22). To obtain the respiratory inductive plethysmographic sum signal for absolute volume in mL, a quantitative calibration was carried out (fixed volume least squares calibration) before the analysis of the respiratory variables, which provided a breath-by-breath calculation of the breathing pattern variables. A total of 30 points of this breath-by-breath calculation for each patient were chosen for analysis.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using the GraphPad

InStat for Windows software, Version 3.0. Normal distribution of the data was evaluated using the Shapiro-Wilk test and, according to the characteristics and normality of the values, parametric or non-parametric tests were applied. Repeated measures ANOVA with the Tukey *post hoc* test or the Friedman test with the Dunn *post hoc* test were used for analysis of all conditions studied (PO). Spearman correlation was used to evaluate the relationship between delta of 12 cmH₂O and SB of HRV indexes and respiratory variables in the 2nd PO period. The paired *t*-test or Wilcoxon test was used for the comparison between preoperative and 2nd PO (spontaneous breathing). The level of significance was set at $P < 0.05$ in all analyses.

Results

Population characteristics

Of all patients with CABG surgery prescription, only 18 were included in the final sample (2nd PO day). Table 1 shows baseline characteristics and surgical and hospital data.

Table 1. Baseline, surgical and hospital data of the 18 patients studied.

Age (years)	58.6 ± 8.9
Male gender (%)	13 (72.2)
Weight (kg)	69.5 ± 10.7
Height (m)	1.61 ± 0.1
BMI (kg/m ²)	26.7 ± 3.8
Medical history (%)	
Smoking	14 (77.8)
Arterial hypertension (medicated)	14 (77.8)
Diabetes mellitus	11 (61.1)
Dyslipidemia	13 (72.2)
Pharmacological treatment (preoperative, %)	
Beta-blockers	15 (83.3)
ACE inhibitor	4 (22.2)
Diuretics	7 (38.9)
Peri- and postoperative data	
CPBT (min)	81.8 ± 25.6
ACCT (min)	45.2 ± 13.5
Duration of surgery (min)	181.1 ± 66.2
Mechanical ventilation (h)	9.5 ± 6.8
Coronary artery grafts (number)	2.4 ± 1.0
LIMA/SV/RA grafts (number)	16/13/1
ICU stay (days)	2.4 ± 1.1
Total hospital stay (days)	11.5 ± 4.6
Hospital stay before surgery (days)	6.4 ± 4.3

Data are reported as means ± SD, absolute values and percentage. BMI = body mass index; ACE = angiotensin-converting enzyme; CPBT = cardiopulmonary bypass time; ACCT = aortic cross-clamping time; LIMA = left internal mammary artery; SV = saphenous vein; RA = radial artery; ICU = intensive care unit.

Heart rate variability and breathing pattern responses after CABG surgery

Table 2 shows the HRV of patients before and after

Table 2. Heart rate variability variables in the preoperative and postoperative periods during spontaneous breathing.

	Preoperative (N = 17)	Postoperative (N = 17)
R-Ri mean (ms)	900.8 ± 163.4	658.3 ± 120.2*
SDNN (ms)	18 ± 5.8	9.6 ± 5.2*
HR mean (bpm)	69 ± 14.2	93.9 ± 16*
rMSSD (ms)	19.5 ± 5.9	7.1 ± 2.6*
LF (nu)	49.6 ± 22.2	37.8 ± 27.7
HF (nu)	50.3 ± 22.3	62.1 ± 27.6
LF/HF	1.1 ± 0.6	0.8 ± 0.7
SD1 (ms)	13.9 ± 4.3	5.4 ± 1.7*
SD2 (ms)	34.7 ± 8.4	15 ± 6.9*
DFAα1	1.1 ± 0.3	0.8 ± 0.4*
DFAα2	0.9 ± 0.1	1 ± 0.2

Data are reported as means ± SD. R-Ri = R-R intervals; SDNN = standard deviation of all R-Ri; HR = heart rate; rMSSD = root mean square of the squares of the differences between successive R-Ri; LF = low frequency, in normalized units (nu); HF = high frequency; LF/HF = low/high frequency ratio; SD1 = the standard deviation of the Poincaré plot perpendicular to the line of identity; SD2 = the standard deviation of the Poincaré plot along the line of identity; DFAα1 = short-term correlation properties of R-Ri; DFAα2 = long-term correlation properties of R-Ri. *P < 0.05 compared to preoperative group (Student paired *t*-test).

Table 3. Respiratory inductive plethysmographic variables in the preoperative and postoperative periods during spontaneous breathing.

	Preoperative (N = 17)	Postoperative (N = 17)
BF (breaths/min)	18.8 (15-22)	24.2 (19-30)*
ViVol (mL)	500 (350-900)	620 (500-800)
Ti (s)	1.2 (1.0-1.4)	0.9 (0.7-1.1)*
Te (s)	1.9 (1.6-2.6)	1.4 (1.2-1.9)*
Tt (s)	3.2 (2.7-4.0)	2.4 (2.0-3.0)*
Ti/Tt	0.4 (0.34-0.44)	0.4 (0.34-0.41)
%RCi	82 (72.3-89.9)	87.3 (69.7-97.0)
PhRIB (%)	5.0 (1.6-10.5)	11.1 (2.7-20.9)*
PhREB (%)	2.6 (0.9-9.5)	10.7 (2.7-28.2)*

Data are reported as median (first quartile-third quartile). BF = breathing frequency; ViVol = inspiratory tidal volume; Ti = inspiratory time; Te = expiratory time; Tt = total breath time; Ti/Tt = fractional inspiratory time; %RCi = percent rib cage inspiratory contribution to tidal volume; PhRIB = phase relation during inspiration; PhREB = phase relation during expiration. *P < 0.05 compared to preoperative group (Wilcoxon test).

CABG surgery. There was a reduction of mean R-Ri and SDNN, rMSSD, SD1, SD2, and DFAα1 indexes, with an increase of mean HR in CABG PO compared to the preoperative period. Table 3 presents the patients' BP responses before and after CABG surgery. There was an increase of BF and PhRIB, PhREB indexes, as well as a reduction of Ti, Te and Tt in CABG PO, compared to the preoperative period. These analyses were carried out with 17 patients in the final sample for data pairing since one patient's data during SB in the preoperative period presented poor quality of the stretch signal, being unsuitable for processing and analysis.

Heart rate variability responses during CPAP application

CPAP application on the 2nd PO day provoked significant alterations of DFAα1, DFAα2 and SD2 (Figure 1). There was an increase of DFAα1 during application of 12 cmH₂O compared to 5 cmH₂O and an increase of DFAα2 index during 12 cmH₂O compared to the sham condition and 5 cmH₂O. Regarding the SD2 index, we observed an increase when the higher CPAP levels were applied (12 and 8 cmH₂O), compared to SB and the lower CPAP level (5 cmH₂O). There was a decrease of SD2 during 5 cmH₂O compared to the sham condition.

Breathing pattern responses during CPAP application

Table 4 presents the ventilatory variables during SB and different levels of positive airway pressure application. There was BF reduction and an increase of Ti, Te and Tt during the sham condition and at all levels applied compared to SB. ViVol values were increased during 5, 8, and 12 cmH₂O compared to sham ventilation and SB. There was a decrease of %RCi during all levels of CPAP application and during the sham condition compared to SB, and a decrease of its values during 8 cmH₂O compared to the sham condition. However, 12 cmH₂O provoked an increase of %RCi compared to 8 cmH₂O. The PhRIB index was increased during 12 cmH₂O compared to SB and 8 cmH₂O. Peripheral oxygen saturation presented higher values during all levels applied (5, 8 and 12 cmH₂O) compared to the SB condition. Figure 2 shows correlations between ventilatory variables and HRV values of delta between 12 cmH₂O and SB condition. There was a positive correlation between DFAα1 index and Ti.

Discussion

The main finding of our study was that patients undergoing CABG surgery presented important damage in HRV and BP. To our knowledge, this is the first study to compare the effects of different levels of CPAP on respiratory pattern (evaluated by respiratory inductive plethysmography) and autonomic nervous control of heart rate in patients submitted

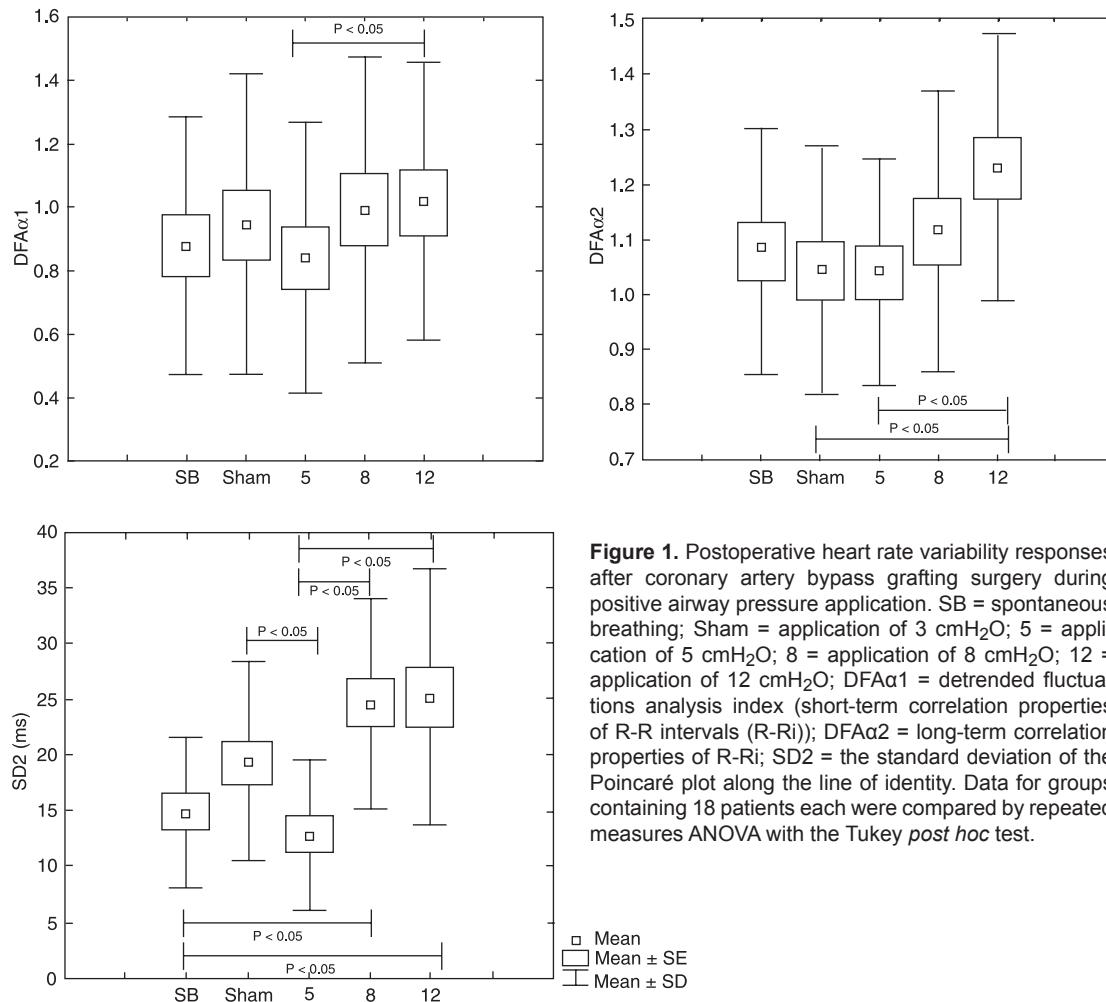


Figure 1. Postoperative heart rate variability responses after coronary artery bypass grafting surgery during positive airway pressure application. SB = spontaneous breathing; Sham = application of 3 cmH₂O; 5 = application of 5 cmH₂O; 8 = application of 8 cmH₂O; 12 = application of 12 cmH₂O; DFA α 1 = detrended fluctuations analysis index (short-term correlation properties of R-R intervals (R-Ri)); DFA α 2 = long-term correlation properties of R-Ri; SD2 = the standard deviation of the Poincaré plot along the line of identity. Data for groups containing 18 patients each were compared by repeated measures ANOVA with the Tukey *post hoc* test.

Table 4. Respiratory inductive plethysmographic variables during the postoperative period.

	SB	Sham	5 cmH ₂ O	8 cmH ₂ O	12 cmH ₂ O
BF (breaths/min)	24.3 (19-24)	22.9 (19-26)*	22.9 (20-25)**	22.9 (19-27) ⁺	23.4 (19-26) ⁺⁺
ViVol (mL)	518.5 (435-641)	558 (470-659)	569.5 (489-668) ^{***†}	573 (516-658) ^{+€}	592 (529-680) ^{++£}
Ti (s)	0.94 (0.76-1.12)	1.00 (0.86-1.22)*	1.00 (0.88-1.16)**	0.98 (0.86-1.19) ⁺	1.00 (0.84-1.18) ⁺⁺
Te (s)	1.4 (1.2-1.8)	1.5 (1.2-1.9)*	1.5 (1.3-1.8)**	1.5 (1.3-1.8) ⁺	1.5 (1.3-1.8) ⁺⁺
Tt (s)	2.4 (2-3)	2.6 (2-3)*	2.6 (2-3)**	2.5 (2-3) ⁺	2.5 (2-3) ⁺⁺
Ti/Tt	0.38 (0.34-0.41)	0.39 (0.35-0.43)	0.39 (0.35-0.43)	0.39 (0.35-0.42)	0.39 (0.34-0.42)
%RCi	91.5 (70-96)	89.8 (68-95)*	89.6 (68-96)**	87.6 (69-96) ^{+€}	88.2 (63-96) ^{++∞}
PhRIB (%)	10.3 (2-19)	12.1 (3-23)	13.9 (3-22)	11.6 (2-21)	12.5 (2-27) ^{++∞}
PhREB (%)	9.8 (3-27)	11.8 (2-22)	11.4 (4-23)	10.5 (3-19)	11.2 (3-26)
SpO ₂ (%)	88 (85-93)	88 (87-94)	90 (85-93)**	89 (83-94) ⁺	90 (86-93) ⁺⁺

Data are reported as median (first quartile-third quartile) for 18 patients. All patients were submitted to SB, sham and 5, 8 and 12 cmH₂O CPAP. SB = spontaneous breathing; sham = 3 cmH₂O; BF = breathing frequency; ViVol = inspiratory tidal volume; Ti = inspiratory time; Te = expiratory time; Tt = total breath time; Ti/Tt = fractional inspiratory time; %RCi = percent rib cage inspiratory contribution to tidal volume; PhRIB = phase relation during inspiration; PhREB = phase relation during expiration; SpO₂ = peripheral oxygen saturation. P < 0.05: *sham vs SB; **5 cmH₂O vs SB; +8 cmH₂O vs SB; ++12 cmH₂O vs SB; †5 cmH₂O vs sham; €8 cmH₂O vs sham; £12 cmH₂O vs sham; ∞12 cmH₂O vs 8 cmH₂O (Friedman test with Dunn *post hoc* test).

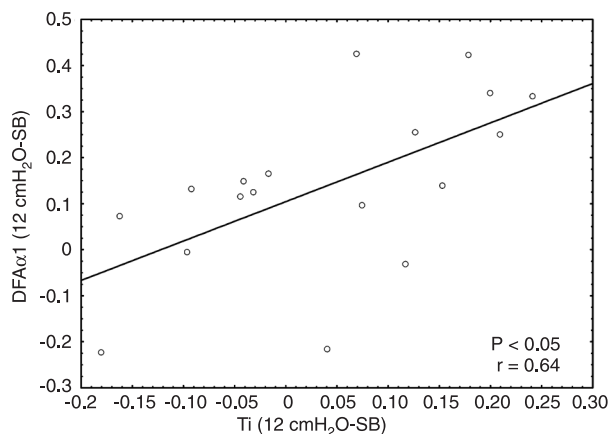


Figure 2. Correlation between detrended fluctuations analysis (DFA α 1) index (short-term correlation properties of R-R intervals (R-Ri)) and Ti (inspiratory time). Delta between 12 cmH₂O and spontaneous breathing (SB) of the ventilatory variables and heart rate variability values. Spearman correlation.

to bypass grafting surgery. These results are important since short-term interventions are commonly used in respiratory therapy in these patients during hospitalization. We found that higher levels of positive pressure (8 and 12 cmH₂O) applied by CPAP were able to positively modify the cardiac autonomic function and BP of these patients.

Important deleterious alterations of pulmonary function have been described after CABG (4). In agreement with our study, Kristjánsdóttir et al. (23) observed that CABG resulted in rib cage movements and BP worsening, as previously observed with an instrument measuring respiratory movements. Atelectasis has been reported to occur after the onset of general anesthesia and the cardiopulmonary bypass may markedly contribute to an inflammatory reaction in the lungs and postoperative atelectasis (24-27). This atelectasis, if persistent, may lead to postoperative pulmonary complications, including hypoxemia, increased shunt fraction and work of breathing (28).

In this context, CPAP is important by producing airway dilation, improving arterial oxygenation, gas exchanges and indirectly the BP with a reduction of respiratory rate and an increase in tidal volume (8-10,29) in the first days after cardiac surgery. In the present study, we observed that CPAP decreased respiratory breathing and increased expiratory, inspiratory and total times, as well as peripheral oxygen saturation. Importantly as a novel result, our study showed that CPAP was able to reduce %RCi during all levels of positive pressure applied, contributing to a better respiratory synchronism, especially at the higher levels applied. Celebi et al. (30) observed a lower atelectasis score in recruitment maneuvers with application of high levels of CPAP (40 cmH₂O) and positive end-expiratory pressure (PEEP) (20 cmH₂O) during a short period of time with subsequent decremental levels, when compared to those

achieved in patients receiving about 5 cmH₂O PEEP. This could be explained, according to the authors, by the levels applied since a PEEP level of 5 cmH₂O is unable to open the lung after surgery.

Regarding cardiac autonomic activity, it has been reported that CABG surgery produces significant alterations in cardiac autonomic function with reduction of HRV (31). It is known that the aging process is related to HRV (32) reduction, and altered autonomic regulation after cardiac surgery can precipitate the appearance of cardiac arrhythmias and increase the risk of sudden death. Some investigators have observed HRV reduction after myocardial revascularization surgery, which can return to preoperative values within 2 months (3,33).

In our study, we also observed deleterious changes in HRV after CABG with a decrease of linear (in the time domain) and nonlinear indexes, Poincaré plot, and DFA. These modifications after CABG can be related to the acute effects of surgery, with injuries to the autonomic nerve fibers or to the sinus node, and to the effects of anesthesia, surgical stress, pain, myocardial ischemia, and medications, as well as the effects of extracorporeal circulation, which is not a benign intervention and is associated with large numbers of adverse consequences (1,34).

Despite the important changes provoked by surgery, we observed that CPAP was able to positively modify HRV at the higher levels studied (8 and 12 cmH₂O), as observed by nonlinear indexes that may directly characterize the complexity, irregularity and predictability of the properties of biological systems and complement conventional measures of variability (35).

The effects of different levels of CPAP on the activity of the autonomic cardiovascular system have been poorly explored in the literature; nevertheless, it is known that higher levels can produce acute deleterious effects on hemodynamic properties (36). Important hemodynamic alterations have been reported to occur when high levels of CPAP (>15 cmH₂O) are applied to healthy subjects (12). In contrast, we used lower values when compared to the cited studies.

We observed in our study that moderate values of CPAP (8 and 12 cmH₂O) acutely increased HRV, as evaluated by nonlinear indexes in patients during the 2nd PO of CABG. An increase in SD2 index suggests a total HRV improvement (16). The decrease of DFA indexes may be associated with greater likelihood of cardiac events and mortality. Ksela et al. (37) observed a greater decline of nonlinear indexes (DFA) in patients who developed cardiac arrhythmias in the postoperative period compared with those who maintained stable sinus rhythm.

Our study focused on the acute effects of CPAP and possibly there was only an acute cardiovascular stress, which could have decreased HRV due to a sympathetic response to a reduction of cardiac output. However, our results may be due to the levels of positive airway pressure applied

since it has been shown that moderate CPAP levels (10 cmH₂O) inhibit cardiac sympathetic nervous activity in heart failure patients (38). Moreover, it has been demonstrated that immediately after cardiac surgery patients present an imbalance of vagal and sympathetic regulation, with vagal activity suppression (3,31). In this condition, CPAP application may have improved the activity of the parasympathetic nervous system, reflecting an increase of HRV.

Regarding the correlations between the delta of the ventilatory variables and HRV, we observed that the greater variation in inspiratory time, the greater the influence on cardiac autonomic control, suggesting that BP can positively modulate HRV with higher levels of CPAP application.

In this way, although it is impossible for us to extend the present results to long-term CPAP application and to speculate about the effects on cardiac events, we did observe a real acute improvement of HRV and a reduction of indexes associated with cardiac events in patients

undergoing CABG with short-term CPAP application. In this context, associated with the pulmonary results, we could observe a greater and better influence of the higher levels of positive pressure applied. Thus, our findings may provide a mechanism for the beneficial actions of CPAP in PO cardiac surgery as an adjunct therapy for an early cardiopulmonary rehabilitation of these patients during hospital convalescence.

Acknowledgments

The authors would like to thank FAPESP (#05/59427-7; #07/53202-9; #09/54194-5) for financial support and the staff of the Irmandade Santa Casa de Misericórdia Hospital of Araraquara for their enthusiastic participation in this project. More importantly, they are indebted to the patients for their effort and enthusiastic cooperation throughout the study.

References

- Sellke FW. Vascular changes after cardiopulmonary bypass and ischemic cardiac arrest: roles of nitric oxide synthase and cyclooxygenase. *Braz J Med Biol Res* 1999; 32: 1345-1352.
- Komatsu T, Kimura T, Nishiwaki K, Fujiwara Y, Sawada K, Shimada Y. Recovery of heart rate variability profile in patients after coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 713-718.
- Soares PP, Moreno AM, Cravo SL, Nobrega AC. Coronary artery bypass surgery and longitudinal evaluation of the autonomic cardiovascular function. *Crit Care* 2005; 9: R124-R131.
- Borghi-Silva A, Mendes RG, Costa FdeS, Di Lorenzo V, Oliveira CR, Luzzi S. The influences of positive end expiratory pressure (PEEP) associated with physiotherapy intervention in phase I cardiac rehabilitation. *Clinics* 2005; 60: 465-472.
- Wynne R, Botti M. Postoperative pulmonary dysfunction in adults after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: clinical significance and implications for practice. *Am J Crit Care* 2004; 13: 384-393.
- Pantoni CBF, Mendes RG, Di Thommazo L, Catai AM, Sampaio LMM, Borghi-Silva A. Acute application of bilevel positive airway pressure influences the cardiac autonomic nervous system. *Clinics* 2009; 11: 1085-1092.
- Pasquina P, Tramer MR, Walder B. Prophylactic respiratory physiotherapy after cardiac surgery: systematic review. *BMJ* 2003; 327: 1379-1384.
- Matte P, Jacquet L, Van Dyck M, Goenen M. Effects of conventional physiotherapy, continuous positive airway pressure and non-invasive ventilatory support with bilevel positive airway pressure after coronary artery bypass grafting. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 75-81.
- Carrera M, Marin JM, Anton A, Chiner E, Alonso ML, Masa JF, et al. A controlled trial of noninvasive ventilation for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *J Crit Care* 2009; 24: 473.e7-e14.
- Loeckinger A, Kleinsasser A, Lindner KH, Margreiter J, Keller C, Hoermann C. Continuous positive airway pressure at 10 cmH₂O during cardiopulmonary bypass improves post-operative gas exchange. *Anesth Analg* 2000; 91: 522-527.
- Frazier SK, Moser DK, Stone KS. Heart rate variability and hemodynamic alterations in canines with normal cardiac function during exposure to pressure support, continuous positive airway pressure, and a combination of pressure support and continuous positive airway pressure. *Biol Res Nurs* 2001; 2: 167-174.
- Valipour A, Schneider F, Kossler W, Saliba S, Burghuber OC. Heart rate variability and spontaneous baroreflex sequences in supine healthy volunteers subjected to nasal positive airway pressure. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2137-2143.
- Grossman P, Wilhelm FH, Brutsche M. Accuracy of ventilatory measurement employing ambulatory inductive plethysmography during tasks of everyday life. *Biol Psychol* 2010; 20.
- 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. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065.
- Kleiger RE, Stein PK, Bigger JT Jr. Heart rate variability: measurement and clinical utility. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2005; 10: 88-101.
- Guzik P, Piskorski J, Krauze T, Schneider R, Wesseling KH, Wykretowicz A, et al. Correlations between the Poincare plot and conventional heart rate variability parameters assessed during paced breathing. *J Physiol Sci* 2007; 57: 63-71.
- Peng CK, Havlin S, Stanley HE, Goldberger AL. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series. *Chaos* 1995; 5: 82-87.
- Makikallio TH, Huikuri HV, Makikallio A, Sourander LB, Mitrani RD, Castellanos A, et al. Prediction of sudden cardiac death by fractal analysis of heart rate variability in elderly subjects. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1395-1402.

19. Ksela J, Kalisnik JM, Avbelj V, Vidmar G, Suwalski P, Suwalski G, et al. Short- versus long-term ECG recordings for the assessment of non-linear heart rate variability parameters after beating heart myocardial revascularization. *Comput Biol Med* 2009; 39: 79-87.
20. Hsin HT, Yang CY, Yeih DF, Shieh JS, Li AH. The detrended fluctuation analysis of acute-phase heart-rate variability in acute coronary syndromes - a pilot study. *Int J Cardiol* 2010; 140: 252-255.
21. Stein PK, Reddy A. Non-linear heart rate variability and risk stratification in cardiovascular disease. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005; 5: 210-220.
22. Rusconi F, Gagliardi L, Aston H, Silverman M. Respiratory inductive plethysmography in the evaluation of lower airway obstruction during methacholine challenge in infants. *Pediatr Pulmonol* 1995; 20: 396-402.
23. Kristjansdottir A, Ragnarsdottir M, Hannesson P, Beck HJ, Torfason B. Respiratory movements are altered three months and one year following cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J* 2004; 38: 98-103.
24. Strandberg A, Tokics L, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Constitutional factors promoting development of atelectasis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 1987; 31: 21-24.
25. Kotani N, Hashimoto H, Sessler DI, Muraoka M, Wang JS, O'Connor MF, et al. Cardiopulmonary bypass produces greater pulmonary than systemic proinflammatory cytokines. *Anesth Analg* 2000; 90: 1039-1045.
26. Hedenstierna G, Rothen HU. Atelectasis formation during anesthesia: causes and measures to prevent it. *J Clin Monit Comput* 2000; 16: 329-335.
27. Tenling A, Hachenberg T, Tyden H, Wegenius G, Hedenstierna G. Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1998; 89: 371-378.
28. Magnusson L, Zemgulis V, Wicky S, Tyden H, Thelin S, Hedenstierna G. Atelectasis is a major cause of hypoxemia and shunt after cardiopulmonary bypass: an experimental study. *Anesthesiology* 1997; 87: 1153-1163.
29. Zarbock A, Mueller E, Netzer S, Gabriel A, Feindt P, Kindgen-Milles D. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure following cardiac surgery protects from postoperative pulmonary complications: a prospective, randomized, controlled trial in 500 patients. *Chest* 2009; 135: 1252-1259.
30. Celebi S, Koner O, Menda F, Korkut K, Suzer K, Cakar N. The pulmonary and hemodynamic effects of two different recruitment maneuvers after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2007; 104: 384-390.
31. Bauernschmitt R, Malberg H, Wessel N, Kopp B, Schirmbeck EU, Lange R. Impairment of cardiovascular autonomic control in patients early after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 320-326.
32. Melo RC, Santos MD, Silva E, Quiterio RJ, Moreno MA, Reis MS, et al. Effects of age and physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38: 1331-1338.
33. Kuo CD, Chen GY, Lai ST, Wang YY, Shih CC, Wang JH. Sequential changes in heart rate variability after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1999; 83: 776-779.
34. Paparella D, Yau TM, Young E. Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 21: 232-244.
35. Papaioannou TG, Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Alexopoulos N, Stefanadis C. Nonlinear dynamics of blood pressure variability after caffeine consumption. *Clin Med Res* 2006; 4: 114-118.
36. Nielsen J, Ostergaard M, Kjaergaard J, Tingleff J, Berthelsen PG, Nygard E, et al. Lung recruitment maneuver depresses central hemodynamics in patients following cardiac surgery. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1189-1194.
37. Ksela J, Suwalski P, Kalisnik JM, Avbelj V, Suwalski G, Gersak B. Assessment of nonlinear heart rate dynamics after beating-heart revascularization. *Heart Surg Forum* 2009; 12: E10-E16.
38. Kaye DM, Mansfield D, Aggarwal A, Naughton MT, Esler MD. Acute effects of continuous positive airway pressure on cardiac sympathetic tone in congestive heart failure. *Circulation* 2001; 103: 2336-2338.

RESEARCH PAPER

Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac autonomic function after coronary artery bypass graft surgery – a randomised controlled trial

RENATA GONÇALVES MENDES¹, RODRIGO POLAQUINI SIMÕES¹,
FERNANDO DE SOUZA MELO COSTA¹, CAMILA BIANCA FALASCO PANTONI¹,
LUCIANA DI THOMMAZO¹, SÉRGIO LUZZI², APARECIDA MARIA CATAI¹,
ROSS ARENA³ & AUDREY BORGHI-SILVA¹

¹Department of Physiotherapy, Federal University of Sao Carlos, São Carlos, SP, Brazil, ²Irmandade Santa Casa Misericórdia Hospital, Araraquara, SP, Brazil, and ³Department of Internal Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA, USA

Accepted November 2009

Abstract

Objective. Coronary artery bypass grafting (CABG) is accompanied by severe impairment of cardiac autonomous regulation (CAR). This study aimed to determine whether a short-term physiotherapy exercise protocol post-CABG, during inpatient cardiac rehabilitation (CR), might improve CAR.

Design. Seventy-four patients eligible for CABG were recruited and randomised into physiotherapy exercise group (EG) or physiotherapy usual care group (UCG). EG patients underwent a short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol consisting of an early mobilisation with progressive exercises plus usual care (respiratory exercises). UCG only received respiratory exercises. Forty-seven patients (24 EG and 23 UGC) completed the study. Outcome measures of CAR included linear and non-linear measures of heart rate variability (HRV) assessed before discharge.

Results. By hospital discharge, EG presented significantly higher parasympathetic HRV values [rMSSD, high frequency (HF), SD1], global power (STD RR, SD2), non-linear HRV indexes [detrended fluctuation analysis (DFA) α 1, DFA α 2, approximate entropy (ApEn)] and mean RR compared to UCG ($p < 0.05$). Conversely, higher values of mean HR, low frequency (LF) (sympathetic activity) and the LF/HF (global sympatho-vagal balance) were found in the UCG.

Conclusions. A short-term supervised physiotherapy exercise protocol during inpatient CR improves CAR at the time of discharge. Thus, exercise-based inpatient CR might be an effective non-pharmacological tool to improve autonomic cardiac tone in patient's post-CABG.

Keywords: *Coronary care, cardiac surgery, physiotherapy, exercise*

Introduction

Coronary artery bypass grafting (CABG) is an effective and established treatment for reducing the symptoms and mortality associated with coronary artery disease (CAD) [1]. The procedures involved in CABG, such as cardiopulmonary bypass, manipulation of the thoracic contents [2] and post-procedure bed-rest [3] are believed to be contributors to deleterious alterations in cardiac autonomic function.

Severe impairment of cardiac autonomous regulation (CAR) assessed by heart rate variability (HRV) has been observed post-CABG [3–6]. Lower HRV reflects an intrinsic impairment in the regulation of the heart's sinoatrial node rhythm, leading the subject to be less able to tolerate a perturbation in physiologic homeostasis, such as an ischaemic event or more routine disturbances in cardiac electrophysiology [7]. Previous research has demonstrated the imbalance in HRV has been shown to increase the

propensity for haemodynamic instability, arrhythmias and sudden death [8].

Preliminary evidence suggests that HRV indexes may remain reduced for several months or years after CABG before returning to pre-operative levels [3,9,10]. Accordingly, strategies resulting in favourable modulation of cardiac autonomic tone as soon as possible after surgery could be clinically important in these patients. In this context, cardiac rehabilitation (CR) involves multifaceted interventions designed to optimise the cardiac patient's treatment [11].

Cardiopulmonary physiotherapy during Phase 1 or inpatient CR in the post-CABG traditionally emphasises usual care focusing in a variety of respiratory interventions [12] and early mobilisation [13] to minimise the incidence of post-operative pulmonary complications, reduce the length of hospital stay [13], facilitate the restoration of functional capacity and to prepare the patients for the transition to outpatient CR [14]. However, we failed to find any studies investigating effects of inpatient CR on cardiac autonomic function after CABG.

Some studies have shown that long-term outpatient exercise-based CR positively affects cardiac autonomic parameters [15–18] decreasing the incidence of cardiac events or sudden death [19]. In contrast, it is uncertain whether short-term physiotherapy exercise protocol applied post-CABG, on inpatient CR, has a substantial beneficial impact on cardiac autonomic function. Consequently, we formulated the hypothesis that a short-term inpatient exercise-based protocol is beneficial in improving cardiac autonomic function in patients undergoing CABG.

Patients and methods

The study design was approved by the local Ethics Committee (197/2005) and written informed consent was obtained from each patient before participation. In our institution, while usual care with respiratory exercises was routinely prescribed after CABG, no exercise protocol was systematically applied to these patients. We therefore had the opportunity to conduct a randomised trial to evaluate inpatient outcomes of a physiotherapy exercise protocol in patients after CABG.

Patients and study design

Forty-seven patients undergoing elective CABG surgery with cardiopulmonary bypass were analysed in this study. The anaesthesia and surgical management were standardised for all patients. The inclusion criteria were diagnosed CAD and clinical

indication for CABG. Exclusion criteria were emergent or concomitant surgery, previous cardiac surgery, recent myocardial infarction (6 months), implanted pacemaker, unstable angina, chronic disturbances in heart rhythm, significant acute arrhythmias (atrial flutter, atrial fibrillation, multiple ventricular or atrial ectopy, second- or third- degree atrioventricular block), valvular heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, diabetic neuropathy, severe non-cardiac diseases or the inability to perform exercise according to our protocol. Patients were either randomised by coded, opaque, shuffled envelopes to a physiotherapy exercise group (EG, $n = 24$) or physiotherapy usual care group (UCG, $n = 23$).

Procedure and measurements

Pre-operatively, the anthropometrics and clinical characteristics were documented. Additionally, education about the effects of surgery on cardiorespiratory function and post-operative routines were provided. Post-operatively, surgical and hospital data were recorded. The measurements detailed in the following sections were taken before and after completion of the EG and UCG physiotherapy protocols.

Heart rate and R-R intervals. The HR and RR were registered continuously in the awake patient, 10 min in the sitting position, using a Polar S810i telemetry system (Polar, Kempele) [20]. Measurements were performed in the afternoon, first in the pre-operative day for autonomic basal function characterisation and 1 day before hospital discharge (pre-discharge) for all patients. Each patient rested for 10 min to ensure the stabilisation of HR before recording. Care was taken to guarantee a data collection free of external interferences as nursing team procedures and patient's movements.

Vital signs and pain. For daily patient monitoring; systolic and diastolic blood pressures, body temperature and respiratory rate were measured.

Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol

In the EG, patients participated in a once-daily supervised post-operative exercise protocol of early mobilisation (Table I), based on a previous protocol [21], commencing on the first post-operative day (PO1) until discharge. Briefly, this protocol consisted of progressive exercises, ROM active-assistive movements to climbing flights of stairs. Estimated

Table I. Short-term supervised inpatient physiotherapy.

Steps	Physiotherapy exercise protocol description
1	Active-assistive exercises of the lower/upper extremities – ankles and wrists, five sets of 10 repetitions; bed inclined at 45°.
2	Active-assistive exercises of upper and lower limbs in sitting position (90°) – flexion-extension of the bilateral shoulder, elbow, wrist, knee and ankle; adduction–abduction of the hips (two sets of 15 for each) and orthostatic position/walking on spot (5 min) as tolerated.
3	Active exercises, as in step 2, but in three sets of 15 in the sitting position and ambulation within the inpatient ward (5 min)
4	Exercises similar in step 3 in sitting position; ambulation within the inpatient ward (10 min).
5	Exercises similar in step 3 in orthostatic position, ambulation (10 min) and flight of stairs (four steps).

Each step corresponds to 1 day of post-operative intervention.

energy expenditure during this programme was initially set at ~ 2 METs and progressed to 4 METs. Exercise intensity was gauged by HR with an upper threshold set at standing resting HR + 20 bpm [22], monitored by a Polar S810i telemetry system. The patients in the UCG received only verbal encouragement for early mobilisation.

Physiotherapy usual care

Physiotherapy usual care consisted of voluntary deep-breathing exercises from functional residual capacity to total lung capacity (40 deep breaths in four sets of 10, each breath included a 5 s hold at end inspiration) followed by coughs or huffs (with wound support) supervised once daily. Patients were instructed to perform these breathing and coughing exercises independently every waking hour. The physiotherapist used additional techniques such as positioning and chest wall vibrations if breathing and coughing exercises alone were not effective. These respiratory exercises were performed for both groups starting on PO1.

All physiotherapy interventions were undertaken by one of three members of physiotherapy staff, specifically trained in the treatment methods used in the study and the nurses and doctors were asked to avoid discussing issues of physiotherapy with patients, and to refer any questions regarding the study or physiotherapy treatments to the research team.

Heart rate variability analysis. All ectopic HR beats or artefacts were reviewed by visual inspection on the computer display and the RR that differed by ± 20 bpm from the mean of the analysed period were manually deleted. Only segments with $> 90\%$ pure sinus beats were included in final analysis. The data were entered into Kubios HRV Analysis software (MATLAB, version 2 beta, Kuopio, Finland).

HRV was analysed with linear statistical measures in time- and frequency-domain. Mean of HR and RR, standard deviation of all RR (STD RR), and square root of the mean squared differences of

successive RR (rMSSD) were computed as time domain measures. Frequency-domain HRV was computed by fast Fourier transform as low – LF and high frequency power – HF in normalised units and the LF/HF ratio [7].

In addition, non-linear statistical measures were calculated by detrended fluctuation analysis (DFA) as short-term fractal scaling exponent (≤ 11 beats per box, DFA α 1), and long-term (≥ 11 beats per box, DFA α 2) in the RR series data. Poincaré plot (standard deviation of Poincaré plot perpendicular and along to the line-of-identity: SD1 and SD2, respectively) and approximate entropy (ApEn) [7,23,24].

Statistical analysis. Statistical analysis was performed with *Statistica 5.5 StatSoft, Inc* software). All data were tested for normality by using the Shapiro-Wilks test. Unpaired Student's *t*-test or Mann-Whitney *U*-test was used for continuous data as appropriate and Fisher's exact test for categorical data when comparing variables between two groups. The probability of a Type I error was established at 0.05. Employing data from a pilot study, the sample size was determined using a 5% significance level, a power $> 80\%$, and an expected mean difference between EG and UCG groups for mean HR of ~ 10 bpm and a variability of 12 bpm. The estimated sample size was determined to be ~ 22 subjects per group. (StatCalc 6.0.1 2009).

Results

Over a 2-year period of all patients assessed for eligibility, 33 were excluded, 31 did not meet the inclusion criteria and 2 declined to participate. Seven patients died during surgery, one surgery was cancelled and three surgeries were performed without CPB and two patients refused to continue in the study. Also 14 subjects had poor-quality HR signals and were excluded. Among the remaining patients, 24 patients randomised to the EG and 23 to UCG were included in the final analysis. Figure 1 details the flowchart of patient participation.

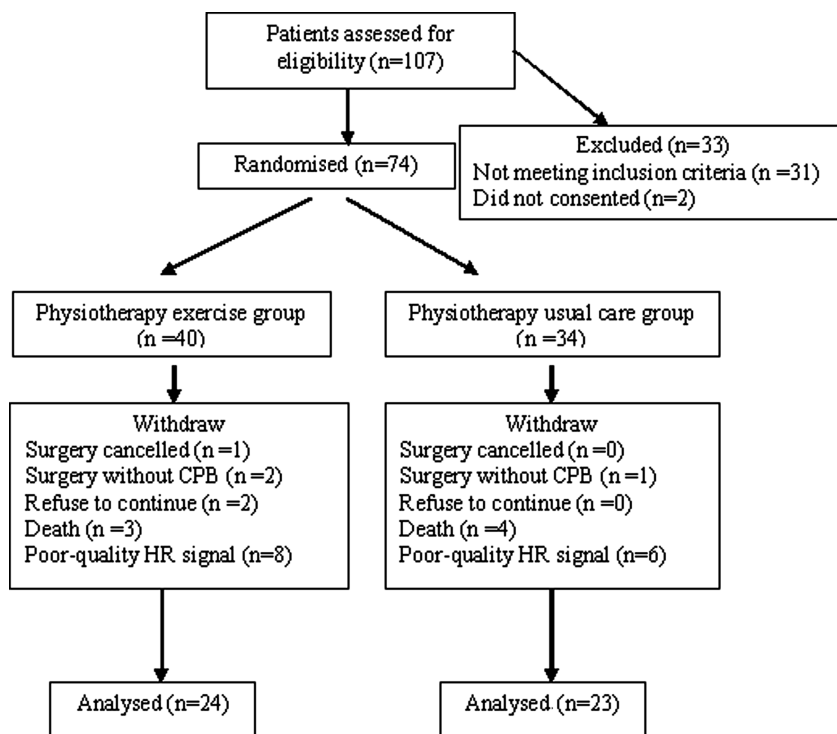


Figure 1. Flowchart of patients through the study period.

The baseline, pre- and post-operative data are summarised in Table II and show that after randomisation, the two groups had similar characteristics regarding gender, age, weight, height and BMI. The presence of smoking history was equally distributed. Surgical procedure data were comparable between groups, demonstrated by similar CPB time, aortic cross clamping time, total surgery time, number of grafts anastomoses and mechanical ventilation. In addition, the time of intensive care unit, hospital stay after surgery and pre-operative pharmacological management were also similar. Table III shows that after randomisation, there were no significant differences in HRV parameters measured at baseline between the physiotherapy EG and physiotherapy UCG.

No clinically relevant adverse events occurred throughout the study in all patients. The vital signs remained within the range of normality in both groups. Moreover, the EG and UCG were also similar to post-operative (pre-discharge) frequency, dosages and number of patients receiving the medications, which were, respectively 18 vs. 20 to β -blockers ($p = 0.11$), 9 vs. 11 to ACE inhibitors ($p = 0.49$) and 5 vs. 6 to calcium antagonists ($p = 0.20$).

Heart rate variability outcomes

Post-operatively, HRV data demonstrated that there were significant differences between the EG and

UCG s. The parasympathetic HRV measurements in the time and frequency domain and non-linear Poincaré plot (rMSSD, HF, SD1) were significantly higher in the EG, as shown in Figures 2 and 3 and Table IV, respectively. The index reflecting global power over time (STD RR –Figure 2) and non-linearity (SD2 –Table IV) also demonstrated with higher values in the EG.

Mean RR was significantly lower in the UCG group, which consequently reflected higher mean HR compared to EG patients (Figure 2). Moreover, in the frequency-domain HRV analysis, the UCG group demonstrated higher LF values, generally considered to be a consequence of sympathetic activity and a higher LF/HF ratio which reflects a global sympatho-vagal balance favouring sympathetic tone (Figure 3). Additionally, other non-linear HRV indexes analysed by detrend fluctuations (DFA α 1 and DFA α 2) and complexity of HR dynamics (ApEn) were significantly lower in the UCG group (Table IV).

Discussion

The present study was conducted during the inpatient phase post-CABG to investigate the effect of short-term supervised inpatient physiotherapy exercise upon cardiac autonomic nervous function. The results of this study demonstrate that an exercise-based rehabilitation programme

Table II. Baseline demographic, clinical and surgical characteristics of patients randomised to physiotherapy exercise group or physiotherapy usual care group.

	Exercise group (n=24)	Usual care group (n=23)	p
Age, years	60 ± 8	58 ± 9	0.41
Male gender, number (%)	16 (66)	20 (87)	0.16
Weight, kg	74 ± 13	75 ± 11	0.76
Height, m	1.65 ± 0.07	1.66 ± 0.08	0.74
Body mass index, kg/m ²	27 ± 5.0	27 ± 3.8	0.82
Smoking history, number (%)	17 (71)	21 (91)	0.13
CPBT, min	65 ± 21	75 ± 17	0.09
ACCT, min	36 ± 15	41 ± 12	0.25
Time of surgery, min	195 ± 64	180 ± 61	0.45
Mechanical ventilation, h	9.44 ± 3.7	8.5 ± 5.0	0.48
Coronary artery grafts, number	2.4 ± 0.7	2.5 ± 0.9	0.74
ICU stay, days	2.2 ± 0.6	2.3 ± 1.0	0.65
Hospital stay after surgery, days	4.9 ± 0.5	4.8 ± 1.7	0.87
Pharmacological treatment			
β-blockers, number	18	17	0.93
ACE inhibitors, number	8	4	0.32
Calcium antagonists, number	1	0	1.0

Data are presented as mean ± SD, or number (percentage) of subjects.

CPBT, cardiopulmonary bypass time; ACCT, aortic cross clamping time; ICU, intensive care unit; ACE, angiotensin-converting enzyme inhibitor.

significantly improved cardiac autonomic function assessed by HRV in patients after CABG at the time of hospital discharge.

The benefits of CR for patients who have undergone CABG have been known for many years. Inpatient CR is centered on prevention of complications, preparation for hospital discharge and to motivate the patient to participate in outpatient (Phase 2) CR programmes [12–14]. However, we were not aware of any investigation evaluating the effects of inpatient physiotherapy exercise on cardiac autonomic nervous system soon after CABG. The results of this investigation support the addition of improved autonomic regulation to the other proven benefits of phase 1 CR.

The cardiac autonomous neural system is related to the functional properties of the heart and the HRV reflects the sympathetic and parasympathetic influences on the heart and intrinsic rhythm [7]. As patients after CABG are prone to autonomic impairment in the early PO period [4,6,9], implementation of strategies shown to be effective in

Table III. Baseline linear and non-linear heart rate variability parameters of patients randomized to physiotherapy exercise group or physiotherapy usual care group.

	Exercise group (n=24)	Usual care group (n=23)	p
Time domain			
Mean RR (ms)	912.4 ± 102.7	877.0 ± 140.8	0.35
STD RR (ms)	17.1 ± 7.3	17.4 ± 8.0	0.88
Mean HR (1/min)	64.9 ± 9.4	69.0 ± 10.8	0.18
rMSSD (ms)	16.2 ± 6.6	14.5 ± 7.7	0.18
Frequency domain			
LF (nu)	56.8 ± 22.1	63.6 ± 18.3	0.26
HF (nu)	43.2 ± 22.1	37.8 ± 17.4	0.36
LF/HF ratio	2.2 ± 2.1	2.3 ± 1.6	0.50
Non-linear HRV			
SD1 (ms)	11.6 ± 4.7	10.0 ± 5.6	0.14
SD2 (ms)	31.6 ± 13.8	35.4 ± 16.8	0.40
DFA α1	1.2 ± 0.2	1.3 ± 0.2	0.23
DFA α2	1.0 ± 0.1	1.1 ± 0.2	0.11
ApEn	1.0 ± 0.08	1.1 ± 0.1	0.26

Data are presented as mean ± SD.

RR, R-R intervals; STD RR, standard deviation of all RR; HR, heart rate; rMSSD, square root of the mean squared differences of successive RR; LF, low frequency power; HF, high frequency power; SD, standard deviation; DFA, detrended fluctuation analysis; ApEn, approximate entropy; nu, normalised units.

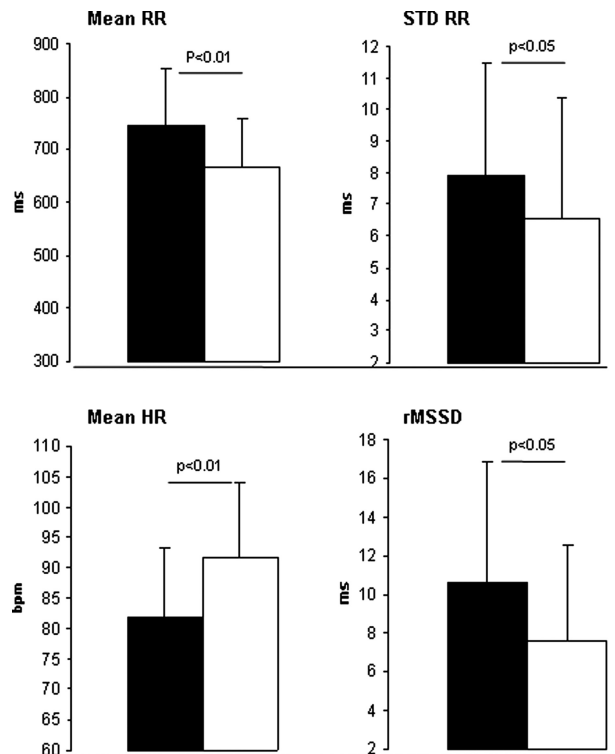


Figure 2. Post-operative time domain heart rate variability outcomes in physiotherapy exercise group (black bars) and physiotherapy usual care group (white bars).

ameliorating this negative adaptation during the inpatient phase, such as exercise-based CR, is certainly warranted.

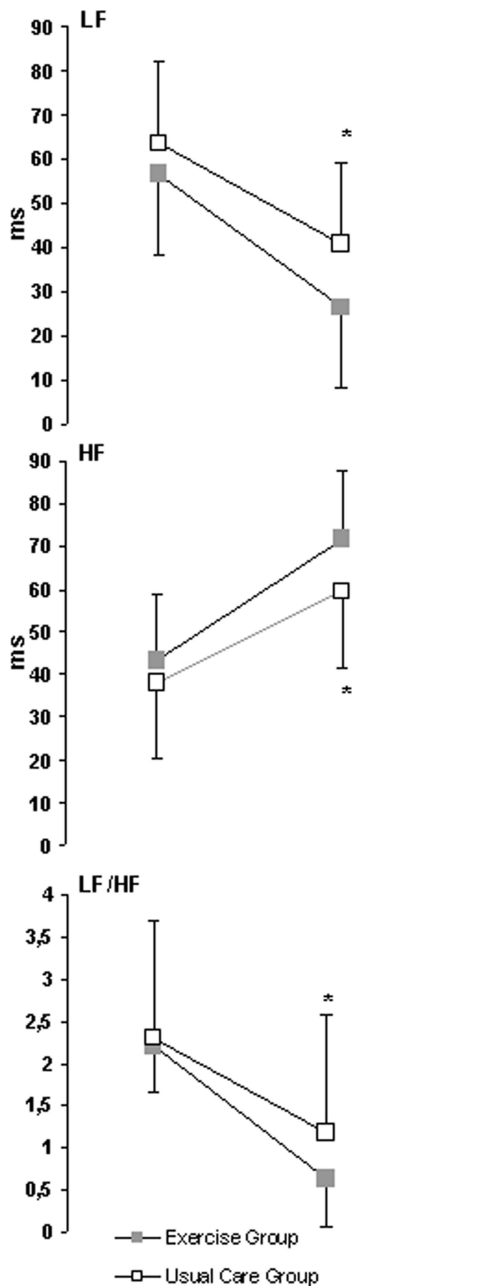


Figure 3. Pre- and post-operative frequency domain heart rate variability parameters in physiotherapy exercise group (closed square) and physiotherapy usual care group (opened square).

In our study, we found significantly higher rMSSD, HF and SD1 indexes, all representing parasympathetic activity, in patients undertaking exercise-based rehabilitation soon after CABG compared with usual care. There is evidence that increased parasympathetic tone protects the heart against arrhythmias induced by cardiac electrophysiological imbalance [19]. Moreover, lower LF and LF/HF values in the EG also reflects a positive exercise effect since sympathetic nervous activity contributes importantly to low-frequency HRV and

Table IV. Post-operative non-linear heart rate variability outcomes in physiotherapy exercise group and physiotherapy usual care group.

	Exercise group (n = 24)	Usual care group (n = 23)	p
SD1 (ms)	7.53 ± 4.53	5.39 ± 3.55*	0.009
SD2 (ms)	15.73 ± 6.96	11.29 ± 7.19*	0.01
DFA α1	0.92 ± 0.28	0.76 ± 0.33*	0.04
DFA α2	1.12 ± 0.14	1.03 ± 0.19*	0.04
ApEn	1.08 ± 0.08	1.02 ± 0.09*	0.02

Data are presented as mean ± SD. SD, standard deviation; DFA, detrended fluctuation analysis; ApEn, approximate entropy. *Significant inter-group differences.

is related to cardiac electrical instability, platelet aggregability, coronary vasoconstriction and higher wall stress [25,26]. Lastly, improvements in global measures of parasympathetic tone (STD RR, SD2), have been linked to a reduction in cardiovascular risk [15]. We can therefore assert that our exercise protocol resulted in beneficial physiologic and potentially clinical effects in patients undergoing CABG.

Another finding reflective of improved vagal tone was the augmented mean RR in the EG after CR, reflecting a lower HR value, which is consistent with prior investigations [27]. A potential issue is that reduced HR is associated with lower ventricular contractility resulting in reduced myocardial oxygen demand and may be advantageous in the context of CAD [26].

Further endorsing the benefits of our programme of exercises is the non-linear dynamics of HR and lower values of ApEn, reflecting higher regularity and predictability of HR dynamics[6], in the UCG group which may be physiologically deleterious and associate with prolonged ICU stay and ischaemia [6,28]. We also observed reduced short-term and long-term fractal scaling exponent (DFAα1 and α2), in those patients not receiving exercise and suggests more random and less fractal-like HR predicting myocardial ischaemic episodes and worse outcomes.

Previous studies have shown that exercise-based CR can modify favourably the HRV in patients post-CABG [15,16,29]. However, all were conducted in long-term outpatient CR and to our knowledge this is the first randomised controlled study to confirm an improvement of CAR after short-term inpatient CR in the immediate post-CABG.

The positive effect of physical exercise on cardiac autonomic activity is an adaptation to demand needed during exercise and the mechanisms involve adaptations in peripheral and central neural pathways [29] as suppression of the inhibitory effects of angiotensin II or facilitatory effect of nitric oxide

(NO) in the nucleus of the tractus solitarius that increases central and peripheral vagal neuronal activity [27].

Some authors [6,25] observed HRV attenuation and no significant improvement in early post-CABG patients that did not receive a exercise intervention. This finding is thought to be also brought about by long-term bed-rest [3]. We thus believe that early mobilisation after CABG is safe and beneficial with respect to autonomic modulation. In addition, pharmacological therapy including β -blockers, ACE inhibitors and calcium antagonists can interfere with autonomic markers [30]. Nevertheless, the pre-operative drug distribution was similar in both groups, with the same drugs reintroduced soon after surgery in comparable frequency and dosage between groups and do not explain our findings.

Possible limitations of the present investigation deserve comment. The generalisation of the reported effects to patients that have not undergone CABG is not possible. Secondly, the left ventricular function of the patients was not considered and is uncertain if there is discrepancy in gains after CR with different cardiac basal states. Moreover, the non-real-time signal HR acquisition view precluded the use of HR data from several patients (HR signs of 14 patients were excluded) by presence of large amounts of artifacts identified later. Lastly, the intervention group received both usual care and the exercise protocol, thus we cannot affirm if the respiratory exercises conferred further cardiac autonomic benefits besides provided by the exercise protocol.

Thus, future studies should address the effects of individual rehabilitation interventions on clinical and physiologic outcomes, which was not possible in the present investigation. Moreover, study is needed to delineate the dose-response relationship between exercise and autonomic function to determine if different dosages of exercise in this phase post-CABG would result in similar results.

In conclusion, our data shows that a short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol in the inpatient CABG setting significantly improves autonomic cardiac function at hospital discharge. Thus, exercise-based CR might be an effective non-pharmacological tool to improve autonomic tone of the heart in patient's post-CABG.

Acknowledgements

The authors thank the staff of the Irmandade Santa Casa de Misericordia Hospital of Araraquara for their enthusiastic participation in this project. They also thank the following cardiovascular surgeons, who referred patients to the study: Sergio Luzzi

MD, Othon Amaral Neto MD and Luiz Ricardo de Oliveira MD and Joselene Levada for competent secretarial assistance. More importantly, however, they are indebted to the patients for their effort and enthusiastic cooperation throughout the study.

References

1. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrman HC, Hillis LD, Hutter AM Jr, Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2004;110:e340-e437.
2. Murphy DA, Armour JA. Influences of cardiopulmonary bypass, temperature, cardioplegia, and topical hypothermia on cardiac innervation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992;103:1192-1199.
3. Laitio TT, Huikuri HV, Koskenvuo J, Jalonen J, Mäkikallio TH, Helenius H, Kentala ES, Hartiala J, Scheinin H. Long-term alterations of heart rate dynamics after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2006;102:1026-1031.
4. Bauernschmitt R, Malberg H, Wessel N, Kopp B, Schirmbeck EU, Lange R. Impairment of cardiovascular autonomic control in patients early after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004;25:320-326.
5. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, Gersak B. Position-dependent changes in vagal modulation after coronary artery bypass grafting. *Comput Biol Med* 2007;37:1404-1408.
6. Soares PP, Moreno AM, Cravo SL, Nóbrega AC. Coronary artery bypass surgery and longitudinal evaluation of the autonomic cardiovascular function. *Crit Care* 2005;9:R124-R131.
7. Freeman JV, Dewey FE, Hadley DM, Myers J, Froelicher VF. Autonomic nervous system interaction with the cardiovascular system during exercise. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;48:342-362.
8. Yavuz B, Duman U, Abali G, Yazicioglu A, Sahiner L, Aytemir K, Tokgozoglul, Demircin M, Nazli N, Kabakci G, Oto A. Coronary artery bypass grafting is associated with a significant worsening of QT dynamicity and heart rate variability. *Cardiology* 2006;106:51-55.
9. Cygankiewicz I, Wranicz JK, Bolinska H, Zaslonka J, Jaszewski R, Zareba W. Influence of coronary artery bypass grafting on heart rate turbulence parameters. *Am J Cardiol* 2004;94:186-189.
10. Demirel S, Akkaya V, Oflaz H, Tukek T, Erk O. Heart rate variability after coronary artery bypass graft surgery: a prospective 3-year follow-up study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002;7:247-250.
11. Leon AS, Franklin BA, Costa F, Balady GJ, Berra KA, Stewart KJ, Thompson PD, Williams MA, Lauer MS. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease: an American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology and the council on nutrition, physical activity, and metabolism, in collaboration with the American association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation. *Circulation* 2005;111:369-376.
12. Westerdahl E, Lindmark B, Almgren SO, Tenling A. Chest physiotherapy after coronary artery bypass graft surgery - a comparison of three different deep breathing techniques. *J Rehabil Med* 2001;33:79-84.

13. Hirschhorn AD, Richards D, Mungovan SF, Morris NR, Adams L. Supervised moderate intensity exercise improves distance walked at hospital discharge following coronary artery bypass graft surgery – a randomised controlled trial. *Heart Lung Circ* 2008;17:129–138.
14. Herdy AH, Marcchi PL, Vila A, Tavares C, Collaço J, Niebauer J, Ribeiro JP. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:714–719.
15. Sandercock GR, Grocott-Mason R, Brodie DA. Changes in short-term measures of heart rate variability after eight weeks of cardiac rehabilitation. *Clin Auton Res* 2007;17: 39–45.
16. Tsai SW, Lin YW, Wu SK. The effect of cardiac rehabilitation on recovery of heart rate over one minute after exercise in patients with coronary artery bypass graft surgery. *Clin Rehabil* 2005;19:843–849.
17. Tygesen H, Wettervik C, Wennerblom B. Intensive home-based exercise training in cardiac rehabilitation increases exercise capacity and heart rate variability. *Int J Cardiol* 2001;79:175–182.
18. Vasiliauskas D, Benetis R, Jasiukeviciene L, Grizas V, Marcinkeviciene J, Navickas R, Leimoniene L. Exercise training after coronary angioplasty improves cardiorespiratory function. *Scand Cardiovasc J* 2007;41:142–148.
19. Oya M, Itoh H, Kato K, Tanabe K, Murayama M. Effects of exercise training on the recovery of the autonomic nervous system and exercise capacity after acute myocardial infarction. *Jpn Circ J* 1999;63:843–848.
20. Radespiel-Tröger M, Rauh R, Mahlke C, Gottschalk T, Mück-Weymann M. Agreement of two different methods for measurement of heart rate variability. *Clin Auton Res* 2003;13:99–102.
21. Borghi-Silva A, Mendes RG, Costa FSM, Di Lorenzo VA, Oliveira CR, Luzzi S. The influences of positive end expiratory pressure (PEEP) associated with physiotherapy intervention in phase I cardiac rehabilitation. *Clinics* 2005;60:465–472.
22. Ku SL, Ku CH, Ma FC. Effects of phase I cardiac rehabilitation on anxiety of patients hospitalized for coronary artery bypass graft in Taiwan. *Heart Lung* 2002;31:133–140.
23. Krstacic G, Krstacic A, Smalcelj A, Milicic D, Jembrek-Gostovic M. The “Chaos Theory” and nonlinear dynamics in heart rate variability analysis: does it work in short-time series in patients with coronary heart disease? *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2007;12:130–136.
24. Stein PK, Reddy A. Non-linear heart rate variability and risk stratification in cardiovascular disease. *Indian Pacing Electro-physiol J* 2005;5:210–220.
25. Komatsu T, Kimura T, Nishiwaki K, Fujiwara Y, Sawada K, Shimada Y. Recovery of heart rate variability profile in patients after coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1997;85:713–718.
26. Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse post-operative cardiac events. *Anesth Analg* 2007;105:1548–1560.
27. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training – what’s the link? *Exp Physiol* 2002;87:423–435.
28. Wu ZK, Vikman S, Laurikka J, Pehkonen E, Iivainen T, Huikuri HV, Tarkka MR. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:109–113.
29. Iellamo F, Legramante JM, Massaro M, Raimondi G, Galante A. Effects of a residential exercise training on baroreflex sensitivity and heart rate variability in patients with coronary artery disease: a randomized, controlled study. *Circulation* 2000;102:2588–2592.
30. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, Cascio WE, Chambless LE, Rosamond WD, Heiss G. Does the cardiac autonomic response to postural change predict incident coronary heart disease and mortality? The atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2002;155:48–56.

ORIGINAL REPORT

LEFT-VENTRICULAR FUNCTION AND AUTONOMIC CARDIAC ADAPTATIONS AFTER SHORT-TERM INPATIENT CARDIAC REHABILITATION: A PROSPECTIVE CLINICAL TRIAL

Renata Gonçalves Mendes, MSc¹, Rodrigo Polaquini Simões, MSc¹, Fernando de Souza Melo Costa, MSc¹, Camila Bianca Falasco Pantoni, PT¹, Luciana Di Thommazo, PT¹, Sérgio Luzzi, MD², Othon Amaral-Neto, MD², Aparecida Maria Catai, PhD¹, Ross Arena, PhD³ and Audrey Borghi-Silva, PhD¹

From the ¹Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Nucleus of Research in Physical Exercise, Federal University of Sao Carlos, ²Irmadade Santa Casa Misericordia Hospital, Araraquara, Sao Paulo, Brazil, and ³Physical Therapy Program, University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico, USA

Objective: Cardiac rehabilitation is associated with cardiac autonomic and physiological benefits. However, it is unclear whether baseline left ventricular function (LVF) impacts on training-induced cardiac autonomic adaptations. The aim of this study was to assess the cardiac autonomic adaptations in patients with varying left ventricular function profiles undergoing coronary artery bypass grafting and cardiac rehabilitation.

Design: Assessor-blinded prospective trial.

Patients: Forty-four patients undergoing coronary artery bypass grafting, divided into normal LVFN ($\geq 55\%$, $n=23$) or reduced LVFR (35–54%, $n=21$) were evaluated.

Method: Cardiac autonomic function was evaluated by heart rate variability indexes obtained both pre- and post-cardiac rehabilitation. All patients participated in a short-term (approximately 5 days) supervised inpatient physiotherapy program.

Results: There were differences in heart rate variability indexes, correlation dimension and SD2 according to time and group (e.g. interaction time (effect of cardiac rehabilitation) vs group (LVFN vs LVFR), $p=0.04$). Simple main effects analysis showed that the LVFR group benefited to a greater degree from cardiac rehabilitation compared with the LVFN group. Heart rate variability indexes increased significantly in the former group compared with the latter.

Conclusion: Among post-coronary artery bypass grafting patients engaged in short-term inpatient rehabilitation, those with reduced left ventricular function are most likely to have better cardiac autonomic adaptations to exercise-based rehabilitation.

Key words: coronary artery bypass grafting; physiotherapy; exercise therapy; autonomic nervous system; heart rate control.

J Rehabil Med 2011; 43: 720–727

Correspondence address: Audrey Borghi-Silva, Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Nucleus of Research in Physical Exercise, Physiotherapy Department, Federal University of Sao Carlos, Sao Paulo, Brazil. Washington Luis Highway (SP 310) KM 235, 13565-905 São Carlos, Brazil. E-mail: audrey@ufscar.br

Submitted January 21, 2011; accepted May 18, 2011

INTRODUCTION

Heart rate variability (HRV) is the most frequently used non-invasive method for assessing autonomic activity and its influence on the cardiovascular system. Thus, HRV is valuable in providing information on the heart's ability to respond to normal regulatory impulses that affect its rhythm (1). It is well known that after cardiac procedures such as cardiac valve surgery and coronary artery bypass grafting (CABG), HRV becomes significantly decreased (2, 3).

Decreased HRV is associated with abnormal and insufficient adaptability of the autonomic nervous system and has been shown to be a predictor of hemodynamic instability and mortality (1). In this context, compromised cardiac autonomic (CA) regulation may result in increased arrhythmia susceptibility and subsequent risk of cardiovascular death, more myocardial ischemic episodes and worsening clinical course after CABG with more inotropic support and longer periods in the intensive care unit (4–6).

For these reasons, many investigators have focused on strategies positively impacting the CA system in patients undergoing cardiac surgery, one of which is exercise-based cardiac rehabilitation (CR) (7, 8). In previous studies, long-term outpatient CR was associated with favorable alterations in HRV potentially resulting from adaptations in peripheral and central neural pathways (9).

Recently, however, our group has demonstrated that a short-term inpatient CR program results in early CA benefits in post-CABG patients (10). However, the influence of key baseline characteristics on the impact of CA alterations following CR, such as left ventricular function (LVF), was not considered.

A previous study (11) assessing physical performance reported that patients with poor LVF are most likely to respond favorably to inpatient CR. In addition, it is known that these patients are more likely to demonstrate impaired CA function, characterized by lower values of HRV (12). In this context, little information exists on how normal vs reduced LVF affects CA adaptations after inpatient CR in post-CABG patients.

The aim of this study was to assess the CA adaptations in patients with normal and reduced LVF undergoing CABG and

subsequently a short-term CR program. Hence, our primary research question was: Is an inpatient exercise-based program after CABG more effective in patients with reduced LVF compared with those with normal LVF with respect to improving CA activity? The hypothesis of this study was that patients with reduced LVF are likely to derive the greatest benefit in CA activity following CR.

METHODS

Design

An assessor-blinded prospective trial was conducted within the Coronary Care Unit and Cardiovascular Ward of Santa Casa Araraquara Hospital following approval by the Human Research Ethics Committee (197/2005). Patients awaiting first-time CABG were invited to participate in the study, and enrolled after giving written informed consent. Participants were divided into groups according to left ventricular ejection fraction (LVEF) assessed by echocardiography (Teichholz method). Grouping consisted of: (i) LVF normal group (LVFN group) composed of patients with a LVEF $\geq 55\%$; or (ii) LVF reduced group (LVFR group) composed of patients with a LVEF between 35–54% regarded as mild to moderate dysfunction secondary to ischemic etiology (13). The study was registered with ClinicalTrials.gov (ACTRN12610000559011).

Pre-operatively, the patient's age, gender, weight, height, body mass index (BMI), cardiac risk factors and other relevant medical history were documented. Additionally, a pulmonary function test was performed to investigate the presence of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and education about the effects of surgery on cardiorespiratory function, post-operative routines and the CR program were provided. Post-operatively, surgical and hospital data were recorded and all patients were engaged in CR supervised by 1 of 3 members of the physiotherapy staff, who were specifically trained to participate in this investigation.

The outcome measures of heart rate (HR) intervals between two consecutive cardiac beats (RR intervals) were collected both pre- and post-operatively. For this study, post-operative assessments were conducted on the first post-operative day, prior to initiation of CR, and follow-up assessments were performed after completion of CR, on the day of hospital discharge.

Participants

A total of 44 patients undergoing elective CABG surgery with cardio-pulmonary bypass and with normal ($n=23$) or reduced ($n=21$) LVF were included in this study. Exclusion criteria were emergent or concomitant surgery, recent myocardial infarction (less than 6 months), implanted pacemaker, unstable angina, chronic disturbances in heart rhythm, significant acute arrhythmias, valvular heart disease, COPD, severe non-cardiac diseases, and the inability to perform CR according to our protocol.

Intervention

Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol. All patients participated in a once-daily supervised postoperative exercise protocol of early mobilization, which has been described previously (10) and detailed in Table I. The program was initiated on first post-operative day and continued until discharge. Estimated energy expenditure during this program was initially set at approximately 2 metabolic equivalents (METs) and progressed to 4 METs (14, 15). The HR during exercise was monitored and not allowed to exceed 20 bpm above the resting value, the HR monitoring system utilized was a Polar S810i telemetry system (Polar Electro Oy, Kempele, Finland), as described previously (15).

The patients performed voluntary deep-breathing exercises from functional residual capacity to total lung capacity (40 deep breaths in 4 sets of 10, each breath included a 5 s hold at the end of inspiration) followed by coughs or huffs (with wound support) supervised once daily, for approximately 15 min. Patients were also instructed to perform these breathing and coughing exercises independently every waking hour.

For daily patients monitoring, systolic (SBP) and diastolic blood pressures (DBP) were obtained indirectly, axillary body temperature was measured and the respiratory rate also was measured using VivoMetrics' LifeShirt System (VivoMetrics Inc, Ventura, USA). The patients were also asked to quantify their pain according to a 4-point verbal rating scale (VRS-4) (16).

Outcome measures

Primary outcome. The primary outcome measures were non-linear HRV indexes (approximate entropy, correlation dimension and SD2) after a short-term (approximately 5 days) inpatient supervised physiotherapy protocol. Previous studies have shown that these non-linear measures can detect abnormalities in CA regulation that may not be detected with traditional measures (17, 18).

Secondary outcome. As a secondary outcome measure we analysed HRV indexes in traditional time domain measures (mean of RR intervals (RR), square root of the mean squared differences of successive RR (rMSSD), standard deviation of RR (STD RR), baseline width of the RR histogram (TINN) and integral of the RR histogram divided by the height of the histogram (RR tri) index).

HR and RR interval (RRi) recording. The HR and RRi were recorded offline and continuously using a Polar S810i telemetry system for further analysis of HRV, at 3 time-points: (i) pre-operative (T0) for autonomic basal function characterization; (ii) first post-operative day (T1); and (iii) discharge (T2). At these time-points, T0, T1 and T2, the recording of HR and RRi were performed for 10 min in the afternoon in the sitting position at rest. Care was taken to avoid any manipulations in the patients during recording and no patient consumed caffeinated drinks/foods or smoked on the morning of assessments or during the procedure. Each patient rested for 10 min before the initiation of data collection to ensure the stabilization of HR.

Table I. Short-term supervised inpatient physiotherapy protocol

Step ^a	Physiotherapy exercise protocol description
Step 1	Active-assistive exercises of the lower/upper extremities – ankles and wrists, 5 sets of 10 repetitions; bed inclined at 45°. (Estimated energy cost=2 METs, approximate time spent=15 min).
Step 2	Active-assistive exercises of upper and lower limbs in sitting position (90°) – flexion-extension of the bilateral shoulder, elbow, wrist, knee and ankle; adduction-abduction of the hips (2 sets of 15 for each) and orthostatic position/walking on spot (5 min) as tolerated. (Estimated energy cost=2–4 METs, approximate time spent=40 min).
Step 3	Active exercises, as in step 2, but in 3 sets of 15 in the sitting position and ambulation within the inpatient ward (5 min). (Estimated energy cost=3–4 METs, approximate time spent=50 min).
Step 4	Exercises similar in step 3 in sitting position; ambulation within the inpatient ward (10 min). (Estimated energy cost=3–4 METs, approximate time spent=55 min).
Step 5	Exercises similar in step 3 in orthostatic position, ambulation (10 min) and flight of stairs (four steps). (Estimated energy cost=3–4 METs, approximate time spent=60 min).

^aEach step corresponds to one day of postoperative intervention.
MET: metabolic equivalent.

HRV analysis. The HR data were transferred to the microcomputer and the RRi series were reviewed by visual inspection. Only segments with > 90.0% pure sinus beats were included in final analysis. The data were entered into Kubios HRV analysis software (MATLAB, version 2 beta, Kuopio, Finland) and HRV analysis proceeded with one series of 300 sequential RRi.

The non-linear properties of HRV were analysed using measures such as approximate entropy (ApEn) (19), correlation dimension (CD) (20) and Poincaré plot (21). ApEn quantifies the regularity of time series data and is represented as a simple index for the overall complexity and predictability of each time series. Large values of ApEn indicate high irregularity and smaller values of ApEn indicate a more regular signal. Thus, the highest ApEn value reflects better health and function (19).

The CD index represents a measure of the dimensionality of the space occupied by state vectors or the number of the degrees of freedom of a time series, also referred to as fractal dimension. A higher CD reflects more degrees of freedom of the cardiac pacemaker and, therefore, the greater the range of possible adaptive responses to internal or external stimuli in an ever-changing environment (20).

The non-linear analysis of the Poincaré plot of RRi was applied and the following two descriptors of the Poincaré plot were used in the study: SD1 – the standard deviation measuring the dispersion of points in the plot perpendicular to the line-of-identity. This parameter is usually interpreted as a measure of short-term HRV, which is caused mainly by respiratory sinus arrhythmia (parasympathetic modulation); and SD2 – the standard deviation measuring the dispersion of points along the identity line, which is interpreted as a measure of both short- and long-term HRV (overall HRV) (21).

Linear traditional measures in the time domain HRV analysis were evaluated by calculating the following, widely accepted, parameters: mean of RR and its standard deviation (STD RR) also called SDNN in ms, square root of the mean squared differences of successive RRi (rMSSD) in ms, and geometrical forms as the integral of the RRi histogram divided by the height of the histogram (RR tri index) and the baseline width of the RRi histogram (TINN) in ms (1).

To summarize, STD RR represents a global index of HRV (overall HRV) and reflects all the cyclic components responsible for variability in the recording period, rMSSD reflect alterations in autonomic tone that are predominantly vagally mediated and the geometrical HRV indexes are an estimate of the overall HRV (22). This multivariate approach allows for a comprehensive assessment of CA function.

Data statistical analysis

Sample size calculation, based on a previous study (23), suggested that recruitment of 12 patients in each group would provide sufficient statistical power (80.0%) to detect a clinically important difference in the ApEn. Differences between the two groups (pre-operative and first post-operative data) were assessed by the unpaired Student's *t*-test for continuous variables and by the Fisher's exact test for categorical variables. The effect of time (first post-operative day (T1) compared with discharge day (T2), i.e. effect of CR); group (LVF normal compared with LVF reduced) and the interaction between time and group effects were evaluated by two-way analysis of variance (ANOVA) for repeated measures. When an interaction was found, the simple main effects were analysed (difference between changes (post-CR – pre-CR) for each group by unpaired Student's *t*-test) and Cohen's *d* effect sizes were calculated for these mean differences. Data are reported as mean ± SD, unless otherwise specified. A *p*-value < 0.05 was used to define statistical significance for all tests. Statistical analyses were carried out with software Statistica 5.5 (StatSoft Inc., Tulsa, USA) and SPSS 10.0 (Chicago, IL, USA).

RESULTS

Flow of participants through the trial and characteristics

A total of 108 patients were evaluated over a 2-year period for possible enrollment. Twenty-three patients were excluded

secondary to not meeting the inclusion criteria and 2 declined to participate. The remaining 83 patients enrolled, and from this cohort, 6 patients died, 8 did not undergo surgery, 13 underwent surgery without cardiopulmonary bypass, 3 discontinued the intervention, 2 presented with medical complications and 7 had poor-quality HR signals. Finally, 23 patients were assigned to the LVFN and 21 patients to the LVFR group for analyses. The flow of participants through the trial is shown in Fig. 1.

The basic clinical, operative and HRV data during the pre-operative (T0) assessment for the studied cohort are summarized in Table II. With the exception of LVEF, no differences were observed between groups initially with respect to clinical or demographic data, including age, height, gender and BMI. Six patients in the LVFN group and 5 in the LVFR group presented with a BMI > 30 kg/m², but none of the subjects were > 35 kg/m². Furthermore, the cardiovascular risk factor profile was similar between the two groups (i.e. smoking, arterial hypertension, diabetes mellitus and dyslipidemia history). Lastly, the groups had similar pharmacological treatment profiles.

The surgical procedure data were comparable between groups, demonstrated by similar cardiopulmonary bypass time, aortic cross-clamping time, total surgery time and number of graft anastomoses. In addition, the time of hospital stay after surgery was similar between groups.

With respect to baseline HRV (T0), patients in the LVFN group presented with significantly greater values of time domain measures (rMSSD, STD RR, RR tri index, TINN) as well as SD1, a non-linear HRV index (*p* < 0.05) compared with the LVFR group.

Compliance with trial methodology

All patients included in the analysis (44 patients) participated in a once-daily supervised post-operative exercise protocol, starting at the first post-operative day until discharge (approximately 5 days). However, 3 patients refused to continue the protocol, primarily because participants reported unwillingness to undertake physical exercise at that moment. Thus patients who did not undergo one phase of CR were excluded from final analysis.

No clinically relevant adverse events occurred throughout the study. Vital signs (blood pressure, respiratory rate and body temperature) remained within the range of normality in both preserved and depressed LVF patients. According to the VRS-4 scale, pain was present post-operatively, but did not differ between the first post-operative day and discharge either within or between groups (first post-operative day VRS-4 = 2 (SD 0.4) and 1.9 (SD 0.7) and discharge VRS-4 = 1.6 (SD 0.5) and 1.6 (SD 0.7) to LVFN vs LVFR, respectively).

As demonstrated in Table II, the pharmacological treatment profile was also similar between groups throughout the study.

Heart rate variability

On the first post-operative day, i.e. after the surgery and before CR, the non-linear and linear HRV indexes did not differ significantly (*p* > 0.05) between LVFN and LVFR groups (data not shown). Both groups participated in the inpatient CR

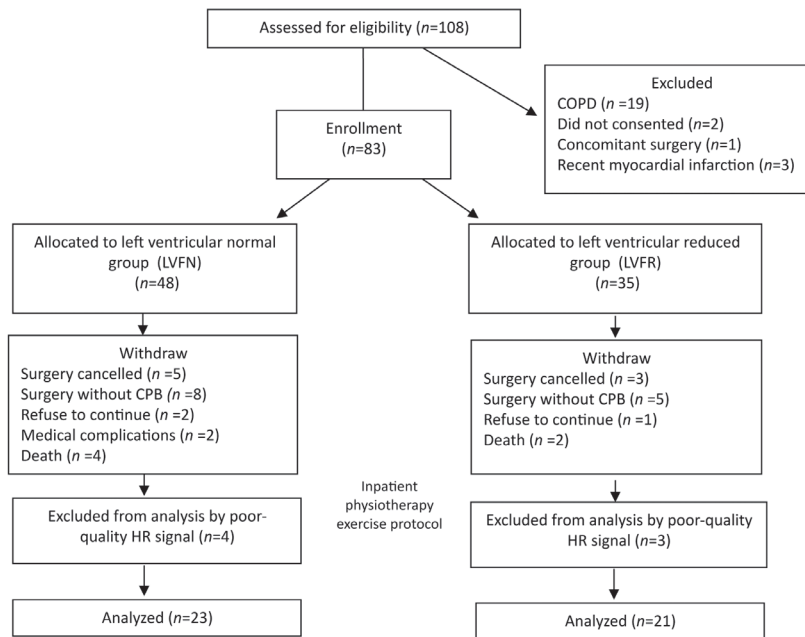


Fig. 1. Patient's participation.

Table II. Basic clinical, operative and pre-operative heart rate variability data

	LVFN group, n=23	LVFR group, n=21	p-value
Age, years, mean (SD)	60 (9.5)	56 (7.8)	0.22
Male, n %	17 (73.9)	16 (76.2)	1.00
Weight, kg, mean (SD)	75 (13)	73 (14)	0.59
Height, m, mean (SD)	1.6 (0.08)	1.6 (0.06)	0.91
Body mass index, kg/m ² , mean (SD)	27 (4.0)	27 (5.0)	0.66
Left ventricular ejection fraction, %	61.7 (5.7)	43.8 (4.7)	0.0001
Risk factors, n %			
Smoking history	17 (73.9)	19 (90.5)	0.45
Arterial hypertension	18 (78.3)	15 (71.4)	0.73
Diabetes mellitus	7 (30.4)	11 (52.4)	0.22
Dyslipidemia	11 (47.8)	12 (57.1)	0.56
Pharmacological treatment, n (%)			
β-blockers	15 (65.2)	15 (71.4)	0.75
ACE inhibitors	10 (43.5)	8 (38.1)	0.76
Calcium antagonists	1 (4.3)	–	1.00
Per- and post-operative data			
CPB time, min, mean (SD)	68 (21)	69 (22)	0.70
ACCT, min, mean (SD)	37 (14)	36 (12)	0.79
Operation duration, min, mean (SD)	182 (60)	215 (69)	0.11
Distal anastomoses, n (%)	2.6 (0.6)	2.5 (0.6)	0.82
Post-operative hospital stay, days, mean (SD)	5.1 (1.1)	4.6 (0.9)	0.23
Non-linear heart rate variability, mean (SD)			
Approximate entropy	1.1 (0.07)	1.0 (0.08)	0.08
Correlation dimension	0.81 (1.0)	0.40 (0.46)	0.06
SD1, ms	15 (5.6)	9.9 (5.2)	0.008
SD2, ms	37 (19)	29 (15)	0.17
Linear heart rate variability, mean (SD)			
Mean RR, ms	963 (134)	911 (157)	0.26
STD RR, ms	20 (5.5)	15 (7.5)	0.01
rMSSD, ms	20 (8.2)	15 (8.2)	0.04
RR tri index	5.7 (1.8)	4.4 (1.9)	0.03
TINN, ms	92 (29)	68 (34)	0.02

LVFN: left ventricular function normal; LVFR: left ventricular function reduced; ACE: angiotensin converting enzyme; CPB: cardiopulmonary bypass; ACCT: aortic cross-clamping time; HRV: heart rate variability; SD: standard deviation; STD RR: standard deviation of RR; rMSSD: square root of the mean squared differences of successive RR; RR tri: integral of the RR histogram divided by the height of the histogram; RR: RR intervals (intervals between two consecutive cardiac beats); TINN: baseline width of the RR histogram.

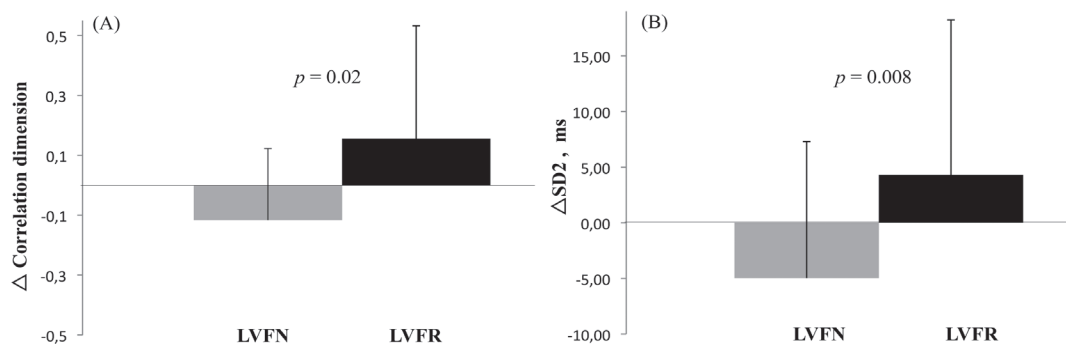


Fig. 2. Changes in heart rate variability parameters between left ventricular function normal (LVFN) and reduced (LVFR) group. (A) Correlation dimension. (B): SD2. LVFN (grey bars); LVFR (black bars). Changes were calculated as (post-rehabilitation (discharge) – pre-rehabilitation (first post-operative)). Error bars refer to standard deviation.

exercise-based program for the same duration (5.1 days (SD 1.1) for LVFN vs 4.6 days (SD 0.9) for LVFR).

A two-way ANOVA was conducted to examine the effect of time (effect of CR) and group (LVFN vs LVFR) on HRV data (Table III). There were statistical differences in non-linear HRV indexes, CD and SD2 according to time and group ((e.g. interaction time (effect of CR) vs group (LVFN vs LVFR)), $p=0.04$). Thus, these results describe the simultaneous influence of ventricular function and CR held the first day after surgery until discharge on non-linear HRV indexes. There was also a significant time effect on mean RR ($p=0.03$) and rMSSD ($p=0.02$) indexes.

A simple main effects analysis showed that the LVFR patients had significantly greater improvements in CD and SD2 ($p<0.05$) compared with LVFN patients after attending a short-term supervised inpatient CR program, which is illustrated in Fig. 2. In addition, the mean effect size (Cohen's d) was $d=0.71$ (95% confidence interval (CI) = -17.6 to -0.86)

for SD2 and $d=0.92$ (95% CI = -0.47 to -0.07), for CD, a significant medium to large effect, respectively.

DISCUSSION

Summary of findings

The main finding of the study is that post-CABG patients undergoing an inpatient CR exercise-based program with reduced LVF demonstrated greater beneficial CA adaptation, as shown by greater non-linear HRV parameters (SD2 and CD) on discharge, when contrasted with patients with normal LVF undergoing the same CR intervention.

Importance of this study

This is the first study, to our knowledge, to assess the CA adaptations in patients with varying LVF profiles undergoing CABG and an inpatient CR exercise-based program. Previous

Table III. Non-linear and linear heart rate variability data, during resting supine condition for both groups

	LVFN group		LVFR group		p-value		
	T1 Mean (SD)	T2 Mean (SD)	T1 Mean (SD)	T2 Mean (SD)	Time	Group	Interaction
Non-linear HRV							
Approximate entropy	1.1 (0.2)	1.1 (0.1)	1.0 (0.1)	1.1 (0.1)	0.09	0.37	0.14
Correlation dimension	0.2 (0.3)	0.04 (0.1)	0.1 (0.1)	0.2 (0.3)	0.57	0.51	0.04**
SD1, ms	5.9 (3.6)	7.4 (4.0)	7.4 (5.6)	9.5 (6.3)	0.14	0.21	0.85
SD2, ms	20.6 (14.0)	14.4 (5.0)	15.9 (6.2)	19.8 (12.3)	0.82	0.75	0.04**
Linear HRV							
Mean RR, ms	716.3 (87.5)	753.9 (75.1)	689.1 (103.4)	739.8 (110.6)	0.02*	0.47	0.53
STD RR, ms	9.7 (6.1)	7.7 (2.7)	9.4 (4.9)	11.6 (6.2)	0.96	0.16	0.27
rMSSD, ms	8.3 (5.1)	9.7 (5.7)	9.4 (6.7)	12.8 (8.8)	0.03*	0.24	0.64
RR tri index	2.9 (1.3)	2.6 (0.9)	2.9 (1.2)	3.5 (1.7)	0.75	0.08	0.08
TINN, ms	46.2 (22.8)	38.4 (14.7)	43.1 (21.1)	50.8 (25.9)	0.81	0.25	0.19

LVFN: left ventricular function normal; LVFR: left ventricular function reduced; T1: pre-cardiac rehabilitation (first post-operative day); T2: post-cardiac rehabilitation (discharge day); HRV: heart rate variability; SD: standard deviation; RR: RR intervals; STD RR: standard deviation of RR; rMSSD: square root of the mean squared differences of successive RR; RR tri: integral of the RR histogram divided by the height of the histogram; TINN: baseline width of the RR histogram. Analysis of variance 2-way: *significant time effect (T1 vs T2); **significant interaction between group and time effects.

investigators (11, 24) have reported that benefits from exercise training and CR appeared greatest in patients with LV dysfunction; however, the majority of these studies involved outpatient CR as the intervention.

Although one study (11) has evaluated the effects of physical training in patients with poor LVF soon after cardiac surgery, the main outcome involved was the 6-min walk test distance and not changes in CA characteristics. Thus, a novel aspect of this study was that there is a simultaneous influence of ventricular function and CR (first day after surgery until discharge) on CA adaptation, verified by the significant interaction between time and group.

Therefore, inpatient exercise-based CR should be particularly considered for post-CABG patients with poor LVF to promote beneficial CA adaptations, among other things. This is an important consideration, since electrical instability may occur after CABG, increasing the risk for adverse events.

Effect of intervention between left ventricular function normal and left ventricular ejection fraction groups

There is strong evidence to support the use of exercise-based CR in patients with reduced LVF, as well as those with normal LVF who have undergone bypass surgery (25).

Our group (10), as well as others (26), reported a significant improvement in CA function at hospital discharge following a progressive inpatient exercise protocol in patients post-CABG and post-acute myocardial infarction, respectively. Thus, these studies were able to demonstrate that, even in a short period, exercise-based CR might be an effective tool for improving CA tone.

However, if patients with reduced LVF could attain a greater benefit from this type of rehabilitation program required further investigation. In this context, the present study was conducted considering the inherent differences in LVF. We demonstrated a more beneficial CA adaptation in patients with reduced LVF, evidenced by greater improvements in HRV parameters after CR compared with patients with normal LVF who received the same treatment.

Since the design and focus of the present study is unprecedented we had difficulties in directly comparing our findings against any existing studies. Notwithstanding, several reports also confirm that exercise training can modulate cardiovascular autonomic tone, shifting it toward a lower sympathetic tone and a higher vagal tone in healthy subjects and patients with cardiovascular disorders (7, 27, 28). However, most studies conducted long-term CR on outpatients without controlling for LVF.

Cardiac neural regulation was analysed by association between traditional time domain measures, as well as non-linear measures of HRV. In this study, we found non-linear indexes (SD2 and CD) were influenced by the time and group interaction ((e.g. interaction time (effect of CR) vs group (LVFN vs LVFR)); with significantly higher SD2 and CD values being obtained in patients undertaking inpatient CR with reduced LVF.

In addition, the mean effect sizes (Cohen's d) found were $d=0.71$ and 0.92 for SD2 and CD, respectively, which is characterized as a significant medium to large effect. According to Wolf

(29) a Cohen's $d>0.50$ is clinically significant, indicating the findings of the current study are of substantial clinical impact.

The SD2 measure has been shown to be related to the linear SDNN (STDRR) index, a global measure of HRV (1). In this context, other authors demonstrated that improvements in global measures, such as SDNN, have been linked to a reduction in cardiovascular risk (30).

Another consideration of the non-linear HRV findings in the current study was the higher values of CD in patients with reduced LVF. A decrease in CD has been found during stressful conditions (20), hypertension and obstructive sleep apnea (31), and marks an impairment of autonomic nervous system control of heart rate.

Therefore, non-linear HRV indexes have been used to estimate the complexity of heart rate dynamics, since the heart rate exhibits chaotic properties and in general, reduced complexity in heart rate dynamics may represent a lower adaptability of the cardiac pacemaker and functional restriction of the participating cardiovascular elements (20).

In the context of cardiac surgery, the reduced complexity in heart rate has been shown to be associated with post-operative complications after vascular surgery, such as myocardial infarction, unstable angina, congestive heart failure and prolonged inotropic support (32, 33). Thus, the findings of the current study indicate subjects with reduced LVF, who are perhaps at great risk for autonomic-related events, may benefit substantially from the early initiation of an inpatient CR program.

In addition, the linear indexes, mean RR and rMSSD demonstrated a significant time effect, suggesting that these indices changed during hospitalization in patients undergoing CABG and CR. However, no time vs group interaction was found. rMSSD is a time-domain index of HRV and has parasympathetic modulation as the major mechanism (1, 28), thus representing beneficial adaptations in these linear measures for both groups independently.

In this study, as also observed in a previous investigation (31), non-linear measures of HRV appear to be more sensitive in detecting the difference in the autonomic adaptations between patients with normal and reduced LVF undergoing CABG after rehabilitation compared with linear measures.

In this context, although the patients with reduced LVF showed better results, it is important to note that previous studies (28, 34) observed acute HRV impairment post-CABG, irrespective of LVF. This impairment has been related to long-term bed-rest (23). Therefore, early mobilization and exercise training on an inpatient basis may be broadly warranted after CABG, both in patients with reduced LVF as those with preserved cardiac function.

Interestingly, one study (35) has shown that respiratory training could have a conditioning effect on cardiac vagal tone. The beneficial influence was postulated to be due to ventilation levels reached during this type of training being similar to those achieved in mild whole body exercise. In our study, the improvement of vagal control on heart rate in the reduced LVF group could also have been affected by respiratory exercises. However, it was not possible to quantify and distinguish this influence from the other components of the training program and further research is required.

Impaired cardiac function is associated with enhanced activity of the sympathetic nervous system and parasympathetic nervous system suppression is an attempt to preserve cardiac function (23). In addition, studies have demonstrated that patients with poorer clinical status at baseline are likely to derive more benefit from interventions (8, 11, 36). For example, Tygesen et al. (8), showed a greater improvement in HRV after exercise training in post-CABG patients compared with a post-myocardial infarction cohort. The authors attributed this finding to lower basal HRV in the former group and thus the greatest potential for improvement.

Another important aspect in this study was the prevalence of a clinical diagnosis of diabetes in both groups (30.4% in LVFR vs 54.4% in LVFN group, with a difference of 22% between groups, $p > 0.05$), although no patient presented diabetic neuropathy. Diabetes is common in patients undergoing CABG and leads to impaired HRV (37). However, in an analysis of these subgroups, we observed that this finding did not influence our results.

In our study, although the reduced LVF group presented with lower HRV at baseline, the beneficial adaptation was superior in several HRV indexes, a finding consistent with previous investigations. Moreover, some HRV indexes (CD, SD2) worsened (mean values) in the LVFN group, and improved in the LVFR group, which may have reinforced the differences found between the groups.

Limitations

The generalization of our findings may be restricted secondary to the characteristics of patient recruitment. Specifically, patients with severely reduced LVEF ($< 30\%$) were not included in the current study because they represented a minority of the cases for CABG in the hospital where the study was conducted. Therefore, we cannot determine if the same beneficial effects on inpatient exercise training on HRV occur in patients with particularly poor LVEF.

Another important limitation of this study was the absence of a control group (without physical treatment). However, in a previous randomized controlled trial (10), we demonstrated the efficacy of a short-term supervised inpatient physiotherapy exercise program in improving HRV indexes in CABG patients. While, our previous findings support the beneficial impact of inpatient CR on HRV in the present study, future research in this area should be conducted utilizing a randomized controlled design.

Clinical implications

Autonomic imbalance is known to adversely affect clinical outcome in patients with cardiac disease. The results of the current study support the use of early CR in order to, among other things, improve CA function. While outpatient CR is well established, less focus is given to the importance of the inpatient phase of rehabilitation. Our findings warrant a stronger consideration for the implementation of structured exercise programs in the inpatient setting.

In the framework of cardiac autonomic function, the findings of our research provide evidence that after CABG, patients with

depressed LVF are precisely those who experienced significantly more marked benefits at the end of short-term inpatient rehabilitation without taking additional risks. Notwithstanding, our study does not elucidate the mechanism by which the different adaptations occur after rehabilitation.

In conclusion, our data show that, among patients undergoing CABG and engaged in a short-term inpatient rehabilitation program, those with reduced LVEF are most likely to have better cardiac autonomic adaptations to exercise-based rehabilitation without encountering additional risks.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors gratefully acknowledge colleagues from the Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory – UFSCar and the staff at the Department of Cardiac Surgery of Santa Casa Hospital (Araraquara – SP, Brazil) for their friendly collaboration and the secretarial assistance of Joselene Levada. This study was supported by a Research Grant from FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, São Paulo, Brazil) Nº 05/59427-7, Nº 09/54194-5 and CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brazil).

The authors report no conflicts of interest.

REFERENCES

1. Task Force of the European Society of Cardiology the North American Society of Pacing Electrophysiology. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
2. Demirel S, Akkaya V, Oflaz H, Tukek T, Erk O. Heart rate variability after coronary artery bypass graft surgery: a prospective 3-year follow-up study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002; 7: 247–250.
3. Bauernschmitt R, Malberg H, Wessel N, Kopp B, Schirmbeck EU, Lange R. Impairment of cardiovascular autonomic control in patients early after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 25: 320–326.
4. Laitio T, Jalonen J, Kuusela T, Scheinin H. The role of heart rate variability in risk stratification for adverse postoperative cardiac events. *Anesth Analg* 2007; 105: 1548–1560.
5. Huikuri HV, Exner DV, Kavanagh KM, Aggarwal SG, Mitchell LB, Messier MD, et al. Attenuated recovery of heart rate turbulence early after myocardial infarction identifies patients at high risk for fatal or near-fatal arrhythmia events. *Heart Rhythm* 2010; 7: 229–235.
6. Laitio TT, Huikuri HV, Kentala ES, Mäkilä TH, Jalonen JR, Helenius H, et al. Correlation properties and complexity of perioperative RR-interval dynamics in coronary artery bypass surgery patients. *Anesthesiology* 2000; 93: 69–80.
7. Takeyama J, Itoh H, Kato M, Koike A, Aoki K, Fu LT, et al. Effects of physical training on the recovery of the autonomic nervous activity during exercise after coronary artery bypass grafting: effects of physical training after CABG. *Jpn Circ J* 2000; 64: 809–813.
8. Tygesen H, Wettervik C, Wennerblom B. Intensive home-based exercise training in cardiac rehabilitation increases exercise capacity and heart rate variability. *Int J Cardiol* 2001; 79: 175–182.
9. Sandercock GR, Grocott-Mason R, Brodie DA. Changes in short-term measures of heart rate variability after eight weeks of cardiac rehabilitation. *Clin Auton Res* 2007; 17: 39–45.
10. Mendes RG, Simões RP, De Souza Melo Costa F, Pantoni CB, Di Thomaz L, Luzzi S, et al. Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac autonomic function after coronary artery bypass graft surgery – a randomised

- controlled trial. *Disabil Rehabil* 2010; 32: 1320–1327.
11. Polcaro P, Lova RM, Guarducci L, Conti AA, Zipoli R, Papucci M, et al. Ventricular function and physical performance on the 6-min walk test in older patients after inpatient cardiac rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil* 2008; 87: 46–55.
 12. Szydło K, Trusz-Gluza M, Filipecki A, Orszulak W, Drzewiecki J, Giec L. Heart rate variability: its association with hemodynamic function of the left ventricle in patients with coronary heart disease. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1877–1881.
 13. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *J Echocardiogr* 2006; 7: 79–108.
 14. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, et al. Compendium of Physical Activities: an update of activity codes and MET intensities. *Medicine and Science in Sports and Exercise* 2000; 32 Suppl 9: S498–S516.
 15. Papathanasiou G, Tsamis N, Georgiadou P, Adamopoulos S. Beneficial effects of physical training and methodology of exercise prescription in patients with heart failure. *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 267–277.
 16. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; 27: 117–126.
 17. Wu ZK, Vikman S, Laurikka J, Pehkonen E, Iivainen T, Huikuri HV, et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the pre-conditioning effect. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005; 28: 109–113.
 18. Ksela J, Suwalski P, Kalisnik JM, Avbelj V, Suwalski G, Gersak B. Assessment of nonlinear heart rate dynamics after beating-heart revascularization. *Heart Surg Forum* 2009; 12: E10–E16.
 19. Pincus SM. Approximate entropy as a measure of system complexity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 2297–2301.
 20. Schubert C, Lambertz M, Nelesen RA, Bardwell W, Choi JB, Dimsdale JE. Effects of stress on heart rate complexity – a comparison between short-term and chronic stress. *Biol Psychol* 2009; 80: 325–332.
 21. Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas* 2007; 28: 287–300.
 22. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 514–522.
 23. Laitio TT, Huikuri HV, Koskenvuo J, Jalonen J, Mäkikallio TH, Helenius H, et al. Long-term alterations of heart rate dynamics after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 2006; 102: 1026–1031.
 24. Tallaj JA, Sanderson B, Breland J, Adams C, Schumann C, Bittner V. Assessment of functional outcomes using the 6-minute walk test in cardiac rehabilitation: comparison of patients with and without left ventricular dysfunction. *J Cardiopulm Rehabil* 2001; 21: 221–224.
 25. Goebbels U, Myers J, Dziekan G, Muller P, Kuhn M, Ratte R, et al. A randomized comparison of exercise training in patients with normal vs. reduced ventricular function. *Chest* 1998; 113: 1387–1393.
 26. Santos-Hiss MD, Melo RC, Neves VR, Hiss FC, Verzola RM, Silva E, et al. Effects of progressive exercise during phase I cardiac rehabilitation on the heart rate variability of patients with acute myocardial infarction. *Disabil Rehabil* 2011; 33: 835–842.
 27. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training – what’s the link? *Exp Physiol* 2002; 87: 423–435.
 28. Soares PP, Moreno AM, Cravo SL, Nóbrega AC. Coronary artery bypass surgery and longitudinal evaluation of the autonomic cardiovascular function. *Crit Care* 2005; 9: R124–R131.
 29. Wolf, FM. *Meta-analysis: Quantitative methods for research synthesis*. Beverly Hills: Sage; 1986.
 30. Brennan M, Palaniswami M, Kamen P. Do existing measures of Poincaré plot geometry reflect nonlinear features of heart rate variability? *IEEE Trans Biomed Eng* 2001; 48: 1342–1347.
 31. Trzebski A, Smietanowski M, Zebrowski J. Repetitive apneas reduce nonlinear dynamical complexity of the human cardiovascular control system. *Physiol Pharmacol* 2001; 52: 3–19.
 32. Fleisher LA, Pincus SM, Rosenbaum SH. Approximate entropy of heart rate as a correlate of postoperative ventricular dysfunction. *Anesthesiology* 1993; 78: 683–692.
 33. Huikuri HV, Perkiömäki JS, Maestri R, Pinna GD. Clinical impact of evaluation of cardiovascular control by novel methods of heart rate dynamics. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci* 2009; 367: 1223–1238.
 34. Komatsu T, Kimura T, Nishiwaki K, Fujiwara Y, Sawada K, Shimada Y. Recovery of heart rate variability profile in patients after coronary artery surgery. *Anesth Analg* 1997; 85: 713–718.
 35. Hepburn H, Fletcher J, Rosengarten TH, Coote JH. Cardiac vagal tone, exercise performance and the effect of respiratory training. *Eur J Appl Physiol* 2005; 94: 681–689.
 36. Matsunaga A, Masuda T, Ogura MN, Saitoh M, Kasahara Y, Iwamura T, et al. Adaptation to low-intensity exercise on a cycle ergometer by patients with acute myocardial infarction undergoing phase I cardiac rehabilitation. *Circ J* 2004; 68: 938–945.
 37. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, Fonseca V, Fleg JL, Hoogwerf BJ, et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010; 33: 1578–1584.