



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

---

## **ADAPTAÇÕES E RESPOSTAS DA MODULAÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA FRENTE A REABILITAÇÃO HOSPITALAR APÓS CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO DO MIOCÁRDIO: INFLUÊNCIA DA FUNÇÃO VENTRICULAR**

**ESTUDO I:** Programa fisioterapêutico hospitalar de curto período composto por exercícios físicos supervisionados melhora a função autonômica cardíaca após cirurgia de revascularização do miocárdio - Estudo randomizado e controlado.

**ESTUDO II:** Função ventricular esquerda e adaptações autonômicas cardíacas após reabilitação cardíaca hospitalar em curto período - Estudo clínico prospectivo.

**ESTUDO III:** Respostas autonômicas cardíacas induzidas pelo exercício durante a reabilitação hospitalar em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e com funções ventriculares diferentes - Estudo clínico prospectivo.

**Aluna: Renata Gonçalves Mendes**

**Orientadora: Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Audrey Borghi e Silva**

**São Carlos - SP**

**2011**

**Renata Gonçalves Mendes**

**ADAPTAÇÕES E RESPOSTAS DA MODULAÇÃO  
AUTONÔMICA CARDÍACA FRENTE A REABILITAÇÃO  
HOSPITALAR APÓS CIRURGIA DE REVASCULARIZAÇÃO  
DO MIOCÁRDIO: INFLUÊNCIA DA FUNÇÃO VENTRICULAR**

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Audrey Borghi e Silva

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

**São Carlos - SP**

**2011**

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

M538ar

Mendes, Renata Gonçalves.

Adaptações e respostas da modulação autonômica cardíaca frente a reabilitação hospitalar após cirurgia de revascularização do miocárdio : influência da função ventricular / Renata Gonçalves Mendes. -- São Carlos : UFSCar, 2011.

132 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2011.

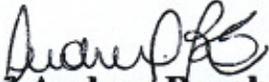
1. Cirurgia de revascularização do miocárdio. 2. Reabilitação cardíaca. 3. Fisioterapia. 4. Função autonômica cardíaca. 5. Função ventricular. I. Título.

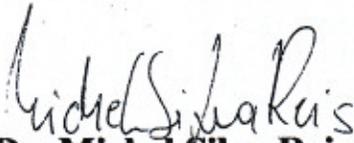
CDD: 615.82 (20<sup>a</sup>)

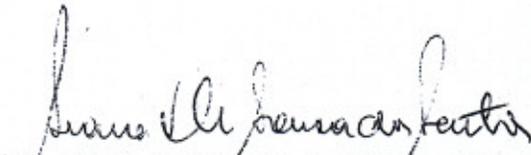
## FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da banca examinadora para defesa de tese de doutorado de RENATA GONÇALVES MENDES, apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, em 12 de agosto de 2011

Banca Examinadora:

  
**Prof.ª Dr.ª Audrey Borghi e Silva**  
(UFSCar)

  
**Prof. Dr. Michel Silva Reis**  
(UFSCar)

  
**Prof.ª Dr.ª Sigrid de Sousa dos Santos**  
(UFSCar)

  
**Prof. Dr. Marlene Aparecida Moreno**  
(UNIMEP)

  
**Prof.ª Dr.ª Solange Guizilini**  
(UNIFESP)

Investigação conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar/Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico do Departamento de Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos e Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Araraquara. Projeto desenvolvido com apoio FAPESP 05/59427-7, 09/54194-5 e CNPq.

## Dedicatória

---

*A minha mãe Lucia Helena, tão importante na minha vida, pelos momentos de união, companheirismo, compreensão, carinho e amor que sempre esteve comigo; pela dedicação e sacrifício incondicional de sua vida, visando minha formação moral e intelectual, à realização dos meus sonhos, à minha felicidade.*

*Aos meus queridos avós Dirce e Maurvy que se dedicaram muito em minha criação, ensinaram valores morais e éticos e sempre foram o ponto central dos saudáveis encontros familiares. Agradeço o imenso amor e a presença constante em minha vida.*

## Agradecimentos

---

*Meus sinceros agradecimentos:*

*A Deus, pelo dom da vida, renovado a cada provação que se apresenta e nos sonhos que se concretizam como este que agora se torna realidade.*

*A minha Orientadora e Amiga Prof. Dr<sup>a</sup>. Audrey Borghi e Silva, pelos ensinamentos, dedicação, respeito, confiança, pelo incentivo constante para meu crescimento e por ter me conduzido desde o mestrado até o doutorado com sabedoria necessária para me ajudar a transpor os momentos difíceis.*

*Espero ainda poder seguir juntas pelos caminhos da pesquisa.*

*Muito obrigada !*

## Agradecimentos

---

*Ao meu pai, irmão e cunhada, sobrinhos, avós, tios e tias, primos e primas que são parte muito importante de minha vida, pelo papel fundamental nesta conquista, pelo amor e apoio depositados, pela torcida por o meu sucesso, além da companhia preciosa por todos esses anos.*

*Ao meu namorado Fernando, pelo carinho, amor, paciência, por partilhar os momentos de alegria e tristeza, pela disponibilidade em me ajudar sempre e por me dar o apoio e incentivo necessário para seguir em frente em busca dos meus objetivos. Agradeço imensamente os momentos compartilhados durante esta importante etapa em minha vida.*

*À Professora Aparecida Maria Catai pelos ensinamentos, contribuição, carinho, incentivo e aprendizado constante que me ofereceu durante a realização deste trabalho.*

*Aos amigos do ambulatório de Fisioterapia Respiratória – Ufscar; Prof<sup>a</sup> Valéria, Prof. Maurício, Bruna, Renata Basso, Diego, Ivana, Nancy, Victor, Kamilla, Gualberto, Ivanize, Alais, D. Maria e D. Rosa, pela amizade e momentos agradáveis compartilhados.*

*À amiga Camila, muito obrigada pela amizade, companheirismo, disposição para ajudar, pela troca de conhecimento, dedicação, compreensão, pela partilha dos momentos de angústia e alegria, pela companhia nas viagens e jantares e pelo valioso auxílio na realização deste trabalho.*

*À todos os amigos do Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico: Michel, Camila, Luciana, Flavinha, Rodrigo, Vivi, Renata Trimer, Victor, Laura, Soraiá, Vivian, Helô, Fernanda, Poliana, Ruth, Anielle, Marlus, Natália, Thomas, Milena, Silvia, Beldi, Leandro, Torrinha, Juliana e Cristina pela agradável companhia, troca de conhecimento, contribuição para o desenvolvimento deste trabalho, amizade, alegria, carinho e torcida durante estes anos de convívio.*

*Aos parceiros de pesquisa Fernando, Rodrigo, Camila e Luciana agradeço imensamente pelo auxílio na coleta dos dados deste trabalho. Agradeço por*

*toda a disponibilidade e atenção dispensada a mim, ao projeto e aos pacientes. Muito Obrigada!*

*Aos Membros da Banca Examinadora por terem aceitado o convite para participar desta banca e por todas as relevantes contribuições realizadas para o aprimoramento deste trabalho.*

*Ao Dr. Sérgio Luzzi pelo incentivo e colaboração para realização do trabalho na Irmandade Sta Casa de Misericórdia de Araraquara.*

*Aos Cirurgiões cardíacos; Dr. Sérgio Luzzi, Dr. Othon Amaral Neto e Dr. Luiz Ricardo P. Dutra, aos Intensivistas da Irmandade Sta Casa de Misericórdia de Araraquara; Dr. Mardem Amaral Neto e Dr. Endrigo que permitiram que os pacientes fossem submetidos à intervenção fisioterapêutica proposta neste trabalho.*

*À toda equipe da Unidade Coronária e Enfermaria da Sta Casa de Araraquara: Sueli, Renato, Tereza, Helene, João, Zé Pedro, Moisés, Rodrigo, Lucas, Jana, Cris, Diego, Laís, Adauto, Glaucia, Claudete, Léia, Gi, Rosi, Talita, Zilma, Karina, Gil, Fernanda e Ira os quais foram fundamentais para este trabalho. Obrigada pelo auxílio, crédito e torcida nesses anos agradáveis.*

*À equipe de Fisioterapia da Irmandade Sta Casa de Misericórdia de Araraquara, Célia, Sérgio, Carla, Ana, Mondini e Dani que me apoiaram durante a realização deste trabalho.*

*Aos queridos pacientes pela compreensão, paciência e que mesmo em um momento tão delicado de suas vidas, sempre estiveram dispostos a cooperar com os procedimentos. Sem o auxílio de vocês o trabalho não seria possível. Agradeço também por terem proporcionado meu crescimento pessoal e profissional.*

*À Jose, secretária da Clínica de Tratamento Cardiovascular pela paciência e disponibilização dos nomes dos pacientes e datas das cirurgias.*

*Aos amigos do Centro Universitário de Araraquara- Uniara, Pozzi, Lúcia, Dani, Carlos, Paty, Andrea, Jussara, Fabi, André e Arthur pela amizade e momentos agradáveis de trabalho e diversão que passamos juntos.*

*Aos funcionárias do Programa de Pós-graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, Kelly, Cristiane e Heitor, pelo apoio e suporte prestados.*

*Aos órgãos de fomento FAPESP e CNPq pelo auxílio financeiro.*

*Pelo auxílio das mais variadas formas agradeço a todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram para que este trabalho pudesse se concluir.*

*"Há homens que lutam um dia e são bons.  
Há outros que lutam um ano e são melhores.  
Há os que lutam muitos anos e são muito bons.  
Porém, há os que lutam toda a vida.  
Esses são os imprescindíveis."*

*Bertolt Brecht*

## ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

---

ACSM	American College of Sports Medicine
ADM	amplitude de movimento
AF	alta frequência
ApEn	entropia aproximada
BF	baixa frequência
BF/AF	baixa frequência/alta frequência
bpm	batimentos por minuto
CABG	coronary artery bypass graft surgery
CAR	cardiac autonomic regulation
CC	cirurgia cardíaca
CEC	circulação extracorpórea
CD	dimensão de correlação
CPT	capacidade pulmonar total
CR	cardiac rehabilitation
CRF	capacidade residual funcional
CRM	cirurgia de revascularização do miocárdio
DAC	doença arterial coronária
DC	débito cardíaco
DFA	flutuações depuradas de tendência
DP	desvio-padrão
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
ECA	enzima conversora de angiotensina

ECG	eletrocardiograma
EG	physiotherapy exercise group
FAC	função autonômica cardíaca
FC	frequência cardíaca
FEVE	fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FVE	função do ventrículo esquerdo
FVEN	função do ventrículo esquerdo normal
FVER	função do ventrículo esquerdo reduzida
FR	frequência respiratória
GCU	grupo de cuidados usuais de fisioterapia
GE	grupo de exercícios de fisioterapia
HRV	heart rate variability
IAM	infarto agudo do miocárdio
IMC	índice de massa corpórea
iR-R	intervalo R-R
LVF	left ventricular function
LVFN	left ventricular function normal
LVFR	left ventricular function reduced
Máx	máximo
MET	equivalente metabólico
n	número
NO	óxido nítrico
PA	pressão arterial

PAD	pressão arterial diastólica
PAS	pressão arterial sistólica
PO	pós-operatório
PO1	primeiro dia pós-operatório
PVC	pressão venosa central
RAC	regulação autonômica cardíaca
RC	reabilitação cardíaca
rMSSD	raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos
RR	intervalo R-R
RRtri	índice triangular
SD	desvio-padrão
STDRR	desvio-padrão da média de todos os intervalos R-R normais
SNA	sistema nervoso autônomico
UCG	usual care group
UCO	unidade coronariana
UTI	unidade de terapia intensiva
T	tempo
TINN	interpolação triangular dos intervalos RR
VE	ventrículo esquerdo
VFC	variabilidade da frequência cardíaca
VRS-4	escala verbal de 4 pontos
VS	volume sistólico

## RESUMO

---

A tese constou de 3 estudos descritos a seguir. O estudo I, intitulado: *“Programa fisioterapêutico hospitalar de curto período composto por exercícios físicos supervisionados melhora a função autonômica cardíaca após cirurgia de revascularização do miocárdio - Estudo randomizado e controlado”* teve como objetivo investigar se um programa fisioterapêutico hospitalar melhora a função autonômica cardíaca (FAC) após a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM). 47 pacientes pós-CRM, foram randomizados para: grupo de exercícios (GE, n=24) ou cuidados usuais de fisioterapia (GCU, n=23). A avaliação da FAC incluiu medidas da variabilidade da frequência cardíaca (VFC). Na alta hospitalar, GE apresentou maiores valores dos índices rMSSD, AF, SD1, STD RR, SD2, DFA  $\alpha$ 1, DFA  $\alpha$ 2, entropia aproximada e média RR,  $p < 0,05$ . Contrariamente, maiores valores da média FC, BF e BF/AF (balanço simpato-vagal) foram encontrados em GCU. Concluímos que um programa fisioterapêutico de exercícios físicos, realizado durante a internação pós-CRM, melhora a FAC. Na sequência, o estudo II, intitulado: *“Função ventricular esquerda e adaptações autonômicas cardíacas após RC hospitalar em curto período - Estudo clínico prospectivo.”* objetivou avaliar as adaptações autonômicas cardíacas em pacientes com diferença na função do ventrículo esquerdo (FVE) submetidos a CRM e a reabilitação cardíaca (RC). Em 44 pacientes divididos em grupo FVE normal (FVEN  $> 55\%$ , n=23) e FVE reduzida (FVER= 35-54%, n=21) a FAC foi avaliada antes e após a RC. Foi encontrada interação grupo (FVEN vs FVER) vs tempo (efeito da RC) para dimensão de correlação (CD) e SD2, com melhora significativamente maior para FVER. Pacientes com FVER apresentaram melhor adaptação autonômica cardíaca frente a RC. Finalmente, o estudo III, intitulado: *“Respostas autonômicas cardíacas induzidas pelo exercício durante a RC hospitalar em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e com funções ventriculares diferentes.”* avaliou se os exercícios físicos realizados na RC hospitalar podem evocar respostas autonômicas diferenciadas em pacientes pós-CRM e FVE diferentes. Nos mesmos pacientes do estudo II foram avaliados os índices da VFC em repouso e durante os exercícios metabólicos e deambulação no primeiro dia pós-operatório (PO1) e na alta hospitalar, respectivamente. No PO1 foram observadas diferenças (média RR e média da FC) entre o repouso e exercício em ambos os grupos. Durante a deambulação foram encontrados menores valores da VFC (STDRR, TINN, SD2, entropia Shannon e dimensão de correlação) para FVER, assim como, para a variação entre repouso e deambulação para os índices STDRR, RR tri, TINN, SD2, rMSSD e dimensão de correlação,  $P < 0,05$ . Concluímos que em pacientes pós-CRM e com FVE normal, o exercício físico hospitalar desencadeou resposta autonômica cardíaca mais atenuada comparado a FVEN. **Palavras-chave:** reabilitação cardíaca hospitalar, fisioterapia, função autonômica cardíaca, revascularização do miocárdio, função ventricular.

## ABSTRACT

---

The thesis consisted of three studies described below. The study I, entitled: "*Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac autonomic function after coronary artery bypass graft surgery – a randomised controlled trial.*" aimed to determine whether a physiotherapy exercise protocol post-coronary artery bypass graft surgery (CABG), during inpatient cardiac rehabilitation (CR), might improve cardiac autonomic regulation (CAR). 47 patients were randomised into physiotherapy exercise (EG,n=24) or usual care group (UCG,n=23). EG patients underwent a short-term inpatient physiotherapy exercise. Outcome measures of CAR included of heart rate variability (HRV). By discharge, EG presented significantly higher values of rMSSD, HF, SD1, STD RR, SD2, DFA  $\alpha$ 1, DFA  $\alpha$ 2, ApEn and mean RR. Conversely, higher values of mean HR, LF and the LF/HF were found in UCG. Exercise protocol during inpatient CR improves CAR. The study II, entitled: "*Left-ventricular function and autonomic cardiac adaptations after short-term inpatient cardiac rehabilitation: A prospective clinical trial.*" aimed to assess the cardiac autonomic adaptations in patients with varying left ventricular function (LVF) profiles undergoing CABG and CR. In 44 patients, divided into normal LVFN ( $\geq 55\%$ ,n=23) or reduced LVFR (35–54%,  $n = 21$ ) the CAR was evaluated by HRV obtained both pre- and post-CR. There were differences in HRV indexes, correlation dimension and SD2 according to time and group (e.g. interaction time vs group). Simple analysis showed that the LVFR group benefited to a greater degree from CR. Post-CABG patients engaged in CR with reduced LVF are most likely to have better autonomic adaptations to exercise-based CR. Lastly, the study III, entitled: "*Cardiac autonomic responses exercise-induced during inpatient cardiac rehabilitation in patients undergoing CABG and different ventricular functions*" aimed to assess whether exercise in inpatient CR can evoke different cardiac autonomic responses (AR) in patients post-CABG and with LVF distinct. In the same patients of study II AR were evaluated at rest and during exercise metabolic and ambulation on the first postoperative day (PO1) and hospital discharge, respectively. PO1 were observed only significant intragroup differences for mean RR and mean heart rate between rest and exercise in both groups. During ambulation were found lower values of HRV (STDRR, TINN, SD2, Shannon entropy and correlation dimension) to LVFR, as well as, for the change between rest and ambulation for indexes STDRR, RR tri, TINN,SD2, rMSSD and correlation dimension,  $P < 0.05$ . In patients after CABG and with LVF normal, the exercise in inpatient CR triggered more attenuate cardiac autonomic response. Thus, the intensities of the prescribed exercises at this stage should be reviewed considering the different ventricular functions of patients involved.

**Key words:** coronary artery bypass grafting; physiotherapy; exercise therapy; autonomic nervous system; autonomic response.

## SUMÁRIO

---

<b>ABREVIATURAS E SÍMBOLOS</b> .....	i
<b>RESUMO</b> .....	iv
<b>ABSTRACT</b> .....	v
<b>1.CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	1
<b>2.ESTUDO I:</b> “Programa fisioterapêutico hospitalar de curto periodo composto por exercícios físicos supervisionados melhora a função autonômica cardíaca após cirurgia de revascularização do miocárdio - Estudo randomizado e controlado.”.....	13
RESUMO.....	14
ABSTRACT.....	15
INTRODUÇÃO.....	16
PACIENTES E MÉTODOS.....	17
RESULTADOS.....	27
DISCUSSÃO.....	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	44
<b>3.ESTUDO II:</b> Função ventricular esquerda e adaptações autonômicas cardíacas após reabilitação cardíaca hospitalar em curto período - Estudo clínico prospectivo.....	48
RESUMO.....	49
ABSTRACT.....	50
INTRODUÇÃO.....	51
MÉTODO.....	52
RESULTADOS.....	62
DISCUSSÃO.....	71
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	79
<b>4.ESTUDO III:</b> “Respostas autonômicas cardíacas induzidas pelo exercício durante a reabilitação cardíaca hospitalar em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e com funções ventriculares diferentes - Estudo clínico prospectivo” .....	84
RESUMO.....	85
ABSTRACT.....	86
INTRODUÇÃO.....	87
METODOLOGIA.....	88
RESULTADOS.....	97
DISCUSSÃO.....	106
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	115
<b>5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS</b> .....	122
<b>6. APÊNDICES</b> .....	125
APÊNDICE A: Versão em inglês do Estudo I.....	126
APÊNDICE B: Versão em inglês do Estudo II.....	127
<b>7. ANEXOS</b> .....	128
ANEXO A: Parecer do comitê de ética em pesquisa.....	129
ANEXO B: Termo de consentimento livre e esclarecido.....	131

# **1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

---

## CONTEXTUALIZAÇÃO

---

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é uma das mais frequentes cirurgias realizadas em todo o mundo<sup>1</sup>. Aos pacientes com doença arterial coronária (DAC), a CRM é capaz de proporcionar a otimização da irrigação sanguínea do miocárdio<sup>2</sup>, alívio de sintomas, proteção do miocárdio isquêmico e prevenção do infarto agudo do miocárdio (IAM), resultando em melhora da expectativa e qualidade de vida destes pacientes<sup>3-5</sup>.

A doença isquêmica do coração é um problema de crescente prevalência, sendo que previsões para as próximas décadas apontam a triplicação da mortalidade por DAC na América Latina<sup>6</sup>. Como consequência dessa alta prevalência e do desenvolvimento tecnológico, várias alternativas para o tratamento da DAC tem sido propostas, entretanto, a CRM continua sendo a forma mais comum de tratamento das formas complexas da DAC, além de ser a mais duradoura<sup>1,2,4,5</sup>.

Embora a cirurgia cardíaca seja realizada com o objetivo de melhorar a função cardiovascular, este procedimento está relacionado ao comprometimento do sistema nervoso autonômico (SNA) cardíaco<sup>7-9</sup>. O desequilíbrio do SNA cardíaco observado pelo aumento da atividade simpática, redução da atividade vagal ou alteração da dinâmica da frequência cardíaca (FC) pode resultar em arritmia ventricular e morte súbita<sup>9,10</sup>.

Diversos mecanismos foram sugeridos como responsáveis a este dano na função autonômica após a CRM, como a circulação extracorpórea (CEC), o clampeamento aórtico e a hipotermia, a cardioplegia, a manipulação torácica, os efeitos da anestesia, a inflamação sistêmica e os longos períodos de repouso no leito<sup>11-14</sup>. Esta disfunção do SNA apresenta importante implicação clínica por estar associada a instabilidade cardiovascular e consequente aumento da ocorrência de

eventos miocárdicos isquêmicos pós-operatórios, bem como, ao maior tempo de permanência destes pacientes nas unidades de terapia intensiva (UTI)<sup>9</sup>.

Existem atualmente vários métodos disponíveis para avaliação do SNA cardíaco, sendo a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) uma das técnicas de análise mais simples e realizada de maneira não invasiva para avaliação do equilíbrio simpato vagal no nó sinoatrial<sup>10</sup>. A VFC pode ser compreendida por meio da análise das séries temporais dos intervalos R-R (iR-R), sob diferentes abordagens, como as medidas tradicionais no domínio do tempo e da frequência<sup>15</sup> e, as análises baseadas em características de sistemas dinâmicos não lineares<sup>16,17</sup>.

Neste contexto, vários autores demonstraram marcante atenuação dos índices representativos da atividade simpática e parassimpática cardíaca no domínio do tempo e frequência, bem como, redução da complexidade da dinâmica e quebra do comportamento fractal da FC em pacientes submetidos a CRM<sup>8,9,17</sup>.

Diante do conhecimento destas alterações autonômicas cardíacas decorrentes da CRM, uma importante consideração é que esta condição permanece inalterada nos primeiros dias após a cirurgia<sup>8,18,19</sup>. Um estudo<sup>8</sup>, observou menores valores dos marcadores da atividade neural cardíaca entre 3-6 dias após a CRM, e em concordância a este achado, nenhum sinal de restauração da VFC foi observado 1 semana após a CRM<sup>18,19</sup>.

Diante disso, estratégias que impactem em adaptações autonômicas cardíacas benéficas, implementadas tão cedo quanto possível no pós-CRM, poderiam ser clinicamente importantes a estes pacientes. Desta maneira, a reabilitação cardíaca (RC) envolve intervenções multifacetadas designadas a otimizar o tratamento dos pacientes cardiopatas<sup>20</sup>.

É amplamente difundido o fato de que a aderência destes pacientes a RC pode resultar em respostas hemodinâmicas, metabólicas, vasculares, respiratórias e psicológicas benéficas, e somados a esses benefícios, os programas de RC se mostram seguros e muito custo/efetivos<sup>21</sup>. A fase hospitalar, ou fase I da RC deve ser adequada ao estado evolutivo do paciente, a mobilização deve ser precoce e a deambulação é recomendada com início lento e aumento gradual<sup>22</sup>. Além disso, tem sido recomendado que a intensidade do exercício físico não deva elevar a FC acima de 20 batimentos por minuto da FC basal<sup>23</sup>.

Embora a inclusão de exercícios físicos aos programas de RC seja encorajada<sup>24</sup>, a maioria dos estudos refere a sua realização em ambiente ambulatorial e por período de tempo prolongado em pacientes pós-CRM. Neste sentido, alguns estudos demonstraram que a RC ambulatorial em longo prazo, composta de exercícios físicos impacta positivamente na função autonômica cardíaca, reduzindo a incidência de eventos cardíacos ou morte súbita<sup>25-28</sup>.

Em contrapartida, é incerto se um programa de fisioterapia aplicado aos pacientes após a CRM, durante o período de internação hospitalar, e composto de um programa progressivo de exercícios físicos apresenta impacto benéfico sobre o SNA destes pacientes. Diante desta problemática, elaboramos o primeiro estudo intitulado: *“Programa fisioterapêutico hospitalar de curto período composto por exercícios físicos supervisionados melhora a função autonômica cardíaca após cirurgia de revascularização do miocárdio - Estudo randomizado e controlado.”* onde formulamos a hipótese de que um programa de exercício físico supervisionado e realizado em curto período, durante a internação hospitalar, seria benéfico para a função autonômica cardíaca em pacientes submetidos a CRM.

Sequencialmente, após atestarmos a efetividade do programa fisioterapêutico de exercícios físicos na melhora da função autonômica cardíaca, no momento da alta hospitalar, identificamos possíveis limitações da nossa pesquisa com relação a generalização dos efeitos benéficos encontrados neste estudo para outros pacientes com diferenças na função clínica basal.

Neste contexto, considerando os pacientes participantes dos programas de RC, estudos prévios têm sugerido que fatores como a capacidade funcional reduzida e a disfunção cardíaca afetam as respostas dos pacientes frente a RC<sup>27,29-31</sup>. Alguns autores demonstraram que quanto maior for o comprometimento funcional de base, melhores e mais aparentes serão as respostas observadas diante a determinada intervenção<sup>29,30</sup>.

Um estudo prévio<sup>30</sup>, objetivando avaliar a capacidade funcional, relatou que pacientes com função ventricular esquerda (FVE) reduzida são mais suscetíveis a responderem favoravelmente aos programas de RC. Sendo assim, diante da informação de que a DAC representa a causa primária de disfunção ventricular<sup>32</sup>, a característica FVE é um aspecto clínico de presença provável na população de pacientes com DAC e indicação de CRM, o que poderia representar um fator crucial nas possíveis diferenças de respostas encontradas entre os pacientes após programas de RC na fase 1.

Desta maneira, a partir dos resultados obtidos com o nosso primeiro estudo, demonstramos que um programa de RC em curto período, realizado durante o período de internação hospitalar, resultou em benefícios autonômicos cardíacos precoces em pacientes pós-CRM<sup>33</sup>, entretanto, neste estudo a influência de características clínicas basais sobre o impacto das adaptações autonômicas cardíacas após RC, como a FVE, não foi considerada.

Neste sentido, ainda permanecia escassa a informação sobre como a FVE normal ou reduzida afeta as adaptações autonômicas cardíacas dos pacientes frente a um programa de RC, composto de exercício físico, realizado em curto período e em fase hospitalar logo após a CRM.

Desta forma, elaboramos o segundo estudo intitulado: *“Função ventricular esquerda e adaptações autonômicas cardíacas após reabilitação cardíaca hospitalar em curto período - Estudo clínico prospectivo.”* com o objetivo de avaliar as adaptações autonômicas cardíacas em pacientes com FVE normal e reduzida, submetidos a CRM e a um programa de RC de curto período. A hipótese deste segundo estudo foi a de que pacientes com o FVE reduzida poderiam apresentar melhor adaptação da atividade autonômica cardíaca após RC quando comparados aos pacientes com FVE normal.

Com a conclusão do segundo estudo, observamos que de fato a adaptação autonômica cardíaca após a realização de um programa de fisioterapia, de aproximadamente 5 dias, difere para pacientes com funções ventriculares distintas, onde os pacientes com FVE reduzida experimentam benefícios significativamente mais acentuados ao final da RC hospitalar comparados aos pacientes com função ventricular normal.

Desta forma, dando sequência ao nosso estudo, observamos que havíamos estudado o impacto que a RC hospitalar, envolvendo exercícios físicos, resulta na modulação autonômica, no entanto, estas adaptações benéficas no SNA foram avaliadas em pacientes com diferentes funções ventriculares apenas em condições de repouso e após um programa de RC<sup>34</sup>.

Visto que durante o exercício físico, uma série complexa de ajustes cardiovasculares, dentre eles, as repostas da modulação autonômica cardíaca

ocorrem para adequação da função cardíaca às demandas orgânicas e teciduais<sup>35-36</sup>, investigar a resposta da VFC em pacientes com FVE distintas, durante o exercício físico realizado precocemente após a CRM poderia permitir uma análise adicional do controle neural da FC.

Considerando ainda, que logo após a CRM os pacientes apresentam a atenuação dos índices da VFC, com conseqüente instabilidade elétrica e maior risco de eventos adversos<sup>8,9,12,13</sup>, e que o exercício físico é um componente importante da RC hospitalar<sup>20-23</sup>, investigar a VFC durante a realização de exercícios nesta fase, contribuiria para melhor compreensão das respostas autonômicas cardíacas, fornecendo subsídios para a prescrição mais adequada da intervenção fisioterapêutica comumente aplicada a estes pacientes.

Neste contexto, finalmente elaboramos o nosso terceiro estudo, intitulado: *“Respostas autonômicas cardíacas induzidas pelo exercício durante a reabilitação cardíaca hospitalar em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e com funções ventriculares diferentes - Estudo clínico prospectivo”* com o objetivo de determinar se um mesmo exercício físico pode evocar respostas autonômicas cardíacas diferenciadas em pacientes submetidos a CRM e com funções ventriculares diferentes. Nós hipotetizamos que o comportamento da VFC durante o exercício físico difere entre pacientes submetidos a CRM com função ventricular esquerda normal e reduzida.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – CONTEXTUALIZAÇÃO

1. Lima RC, Kubrusly LF, Nery ACS, et al. Diretrizes da cirurgia de revascularização miocárdica valvopatias e doenças da aorta. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82 (supl5): 1-20.
2. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. 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(14):340-437.
3. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass graft surgery on survival: overview of 10-year results from randomised trials by the Coronary Artery Bypass Graft Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344(8922):563-70.
4. Hannan EL, Racz MJ, Walford G, et al. Long-term outcomes of coronary-artery bypass grafting versus stent implantation. *N Engl J Med* 2005, 352:2174-83.
5. Alonso Martín JJ, Curcio Ruigómez A, Cristóbal Varela C, et al. Coronary revascularization: clinical features and indications. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(2):198-216.
6. Yatch D, Hawkes C, Gould CL, Hoffman KJ. Global burden of chronic diseases. Overcoming impediments to prevention and control. *Journal American Medical Association* 2004;291:2616-20.
7. Wu Z-K, Vikman S, Laurikka J, et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *EurJ Cardiothorac Surg* 2005;28:109–13.

8. 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):R124-31.
9. 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(4):1026-31.
10. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004;134: 514–22.
11. Sajadieh A, Nielsen OW, Rasmussen V, Hein HO, Abedini S, Hansen JF. Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middleaged and elderly subjects with no apparent heart disease. *Eur Heart J* 2004, 25:363-70.
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;25:320–6.
13. Birand A, Akgul F, Bozkurt A, Kudaiberdieva GZ, Saliu S, Topcuoglu MS. Serial changes of heart rate variability after coronary artery bypass surgery. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 1999; 2(1), 69-72.
14. Niemela MJ, Airaksinen KE, Tahvanainen KU, Linnaluoto MK, Takkunen JT. Effect of coronary artery bypass grafting on cardiac parasympathetic nervous function. *Eur Heart J* 1992;13(7):932-5.
15. 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;93:1043–65.

16. Laitio TT, Huikuri HV, Mañkikallio TH, et al. Breakdown of fractal heart rate dynamics predicts postoperative myocardial ischemia. *Anesth Analg* 2004;98:1239–44.
17. 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(1):51-5.
18. 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(4):713-8.
19. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, Gersak B. Position-dependent changes in vagal modulation after coronary artery bypass grafting. *Comput Biol Med* 2007;37(10):1404-8.
20. Leon AS, Franklin BA, Costa F et al. 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(3):369-76.
21. Diretriz de Reabilitação Cardíaca. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84(5):431-40.
22. 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(14):1694-740.
23. Arakaki H, Magalhães HM. Programas supervisionados em reabilitação cardiovascular - abordagem de prescrição de exercício. *RSCESP*.1996;6:23-30.

24. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, et al. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116(10):682-92
25. 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.
26. 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;19:843–9.
27. 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;79:175–82.
28. Takeyama J, Itoh H, Kato M 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(11):809-13.
29. Matsunaga A, Masuda T, Ogura MN 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(10):938-45.
30. Polcaro P, Lova RM, Guarducci L 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(1):46-55.
31. Goebbels U, Myers J, Dziekan G et al. A randomized comparison of exercise training in patients with normal vs reduced ventricular function. *Chest* 1998;113(5):1387-93.

32. Butkuvienė I, Ivaskeviciene L, Voluckiene E, Nogiene G, Zidanaviciute J. Long term results of coronary artery bypass grafting in patients with severe ischemic left ventricular dysfunction. *Seminars in Cardiology* 2005;11(4):159-66.
33. 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):1320-7.
34. 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 Jul;43(8):720-7.
35. 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(5):342-62.
36. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 2003;90(3-4):317-25.

## 2. ESTUDO I

---

**Programa fisioterapêutico hospitalar de curto período composto por exercícios físicos supervisionados melhora a função autonômica cardíaca após cirurgia de revascularização do miocárdio - Estudo randomizado e controlado.**

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

*(Artigo publicado na revista Disability and Rehabilitation. 2010;32(16):1320-7. Autores: Mendes RG, Simões RP, De Souza Melo Costa F, Pantoni CB, Di Thommazo L, Luzzi S, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A.).*

## RESUMO

**Objetivo:** A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é acompanhada por importante disfunção da regulação autonômica cardíaca (RAC). O objetivo deste estudo foi determinar se um programa fisioterapêutico hospitalar de curto período após a CRM pode melhorar a RAC. **Desenho:** Setenta e quatro pacientes elegíveis para CRM foram recrutados e randomizados para o grupo de exercícios de fisioterapia (GE) ou grupo de cuidados usuais de fisioterapia (GCU). Os pacientes do GE realizaram um programa fisioterapêutico hospitalar de curto período composto por exercícios físicos supervisionados após a CRM consistindo de mobilização precoce e progressiva associado aos cuidados usuais (exercícios respiratórios). GCU recebeu apenas exercícios respiratórios. Quarenta e sete pacientes (GE, n = 24 e GCU, n=23) completaram o estudo. As medidas de desfecho da RAC incluíram medidas lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) avaliadas na alta hospitalar. **Resultados:** Na alta hospitalar, GE apresentou valores significativamente maiores em índices parassimpáticos (rMSSD, AF e SD1), índices da VFC global (STD RR, SD2) e índices não lineares (DFA  $\alpha$ 1 e DFA  $\alpha$ 2, entropia aproximada) e média RR comparado ao GCU ( $P < 0,05$ ). Contrariamente, maiores valores da média FC, baixa frequência - BF (atividade simpática) e BF/AF (balanço simpato-vagal) foram encontrados em GCU. **Conclusão:** Programa fisioterapêutico de exercícios físicos, realizado durante a internação pós-CRM, melhora a RAC no momento da alta hospitalar. Portanto, a RC hospitalar composta de exercícios físicos pode ser uma ferramenta eficaz e não farmacológica para a melhora da atividade autonômica cardíaca em pacientes após CRM.

**Palavras-chave:** reabilitação cardíaca, cirurgia cardíaca, fisioterapia, exercício

## 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 UCG) 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)  $\alpha_1$ , DFA  $\alpha_2$ , 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

## INTRODUÇÃO

A cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) é um tratamento bem estabelecido e efetivo para redução dos sintomas e da mortalidade associadas à doença arterial coronária (DAC)<sup>1</sup>. Os procedimentos envolvidos na CRM, como a utilização da circulação extracorpórea (CEC), a manipulação do compartimento torácico<sup>2</sup> e o repouso prolongado após a cirurgia<sup>3</sup> contribuem para as alterações deletérias na função autonômica cardíaca.

Após a CRM tem sido observada importante disfunção da regulação autonômica cardíaca, avaliada pela variabilidade da frequência cardíaca (VFC)<sup>3-6</sup>. A redução da VFC reflete uma deficiência intrínseca na regulação do ritmo cardíaco no nodo sinoatrial, o que reduz a capacidade do indivíduo de tolerar a perda da homeostase, como em um evento isquêmico ou outros distúrbios na eletrofisiologia cardíaca<sup>7</sup>. Estudos prévios já demonstraram que o desequilíbrio na VFC está relacionado ao aumento na incidência de instabilidade hemodinâmica, arritmias e morte súbita<sup>8</sup>.

Estudos prévios sugerem que os índices da VFC podem permanecer reduzidos por vários meses ou anos após a CRM, antes de retornarem aos níveis pré-operatórios<sup>3,9,10</sup>. Deste modo, estratégias que resultem em benefícios para a modulação do tônus autonômico cardíaco, o mais precocemente possível, após a cirurgia, podem ser clinicamente importantes para estes pacientes. Neste contexto, a reabilitação cardíaca (RC) envolve intervenções multifacetadas designadas a otimizar o tratamento do paciente cardiopata<sup>11</sup>.

A fisioterapia cardiorrespiratória realizada na fase 1 da RC, ou seja, durante a fase de internação hospitalar pós-CRM, tradicionalmente enfatiza uma variedade de intervenções respiratórias<sup>12</sup> e mobilização precoce<sup>13</sup> com o objetivo de minimizar a

incidência de complicações pulmonares, reduzir o tempo de internação<sup>13</sup>, facilitar a recuperação da capacidade funcional do paciente e prepará-lo para a RC ambulatorial<sup>14</sup>. No entanto, não é de nosso conhecimento a existência de estudos que investigaram os efeitos da RC na fase I sobre a função autonômica cardíaca após a CRM.

Alguns estudos demonstraram que a RC ambulatorial, composta de exercícios físicos, realizada em longo prazo, impacta positivamente a função autonômica cardíaca<sup>15-18</sup>, reduzindo a incidência de eventos cardíacos ou morte súbita<sup>19</sup>. Em contrapartida, é incerto se um protocolo de fisioterapia realizado em curto período e composto de exercícios físicos aplicados após CRM, durante a RC hospitalar, tem impacto benéfico sobre o sistema nervoso autonômico cardíaco dos pacientes.

Conseqüentemente, nós formulamos a hipótese de que um protocolo de exercícios físicos realizados em curto período durante a internação hospitalar é benéfico para a função autonômica cardíaca em pacientes submetidos a CRM.

## **PACIENTES E MÉTODOS**

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Federal de São Carlos – UFSCar (197/2005) (ANEXO A) e um termo de consentimento informado de cada paciente foi obtido antes da participação no estudo (ANEXO B). No hospital onde o trabalho foi realizado, enquanto os cuidados usuais de fisioterapia, compostos de exercícios respiratórios e técnicas de higiene brônquica eram rotineiramente realizados após CRM, não havia um protocolo de exercícios físicos progressivos aplicados sistematicamente a esses pacientes. Desta maneira, tivemos a oportunidade de conduzir um estudo clínico randomizado para avaliar os

resultados de um protocolo de fisioterapia composto de exercícios físicos em pacientes após CRM durante a fase de internação hospitalar.

### Pacientes e desenho do estudo

Quarenta e sete pacientes submetidos à CRM eletiva com CEC foram analisados neste estudo. A técnica anestésica e o procedimento cirúrgico foram padronizados para todos os pacientes envolvidos. Os critérios de inclusão do estudo foram o diagnóstico clínico de DAC e com indicação de CRM.

Os critérios de exclusão foram a realização de cirurgia de emergência ou cirurgia concomitante a CRM, cirurgia cardíaca prévia, infarto do miocárdio recente (6 meses), uso de marcapasso, angina instável, distúrbios crônicos do ritmo cardíaco, arritmias agudas significativas (flutter atrial, fibrilação atrial, ectopia ventricular ou atrial múltipla, bloqueio atrioventricular de 2º ou 3º grau), doença cardíaca valvular, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), neuropatia diabética, doenças graves não cardíacas ou a incapacidade de realizar exercícios físicos de acordo com o protocolo proposto.

Os pacientes foram randomizados por meio de sorteio realizado com envelopes codificados, opacos e lacrados para o grupo de exercícios de fisioterapia (GE, n = 24) ou para o grupo de cuidados usuais de fisioterapia (GCU, n = 23).

### Procedimentos e medidas

No pré-operatório, foram registrados os dados antropométricos e as características clínicas dos pacientes. Adicionalmente, foram fornecidas informações aos pacientes relacionadas ao efeito da cirurgia sobre a função cardiorrespiratória e rotinas pós-operatórias. No pós-operatório, foram registrados os dados cirúrgicos e

hospitalares. Nas seções a seguir, estão detalhados os procedimentos e medidas realizados antes e após o período de aplicação dos protocolos de tratamento fisioterapêuticos propostos para ambos os grupos GE e GCU.

#### *Frequência cardíaca (FC) e intervalos R-R (iR-R)*

A FC e os iR-R foram registrados continuamente com o paciente acordado, na posição sentada e durante 10 minutos, utilizando um sistema de telemetria Polar S810i (Polar, Kempele)<sup>20</sup> (figura 1). Os registros foram realizados para todos os pacientes no pré-operatório, para caracterização da função autonômica basal, e no pós-operatório, um dia antes da alta hospitalar (denominado de pré-alta, aproximadamente no 4º ou 5º dia pós-operatório), sempre no período da tarde. Todos os pacientes permaneceram em repouso por um período de 10 minutos antes do registro para assegurar a estabilização da FC.



**Figura 1.** Ilustração do procedimento de aquisição da frequência cardíaca e intervalos R-R em um paciente no pós-operatório (dia anterior a alta hospitalar) de cirurgia de revascularização do miocárdio.

### Sinais vitais

Para a monitorização diária dos pacientes, foram medidas a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), a temperatura corporal e a frequência respiratória.

### *Programa fisioterapêutico hospitalar supervisionado de curto período*

No pós-operatório, os pacientes do grupo GE, participaram de um programa de exercício físico supervisionado de mobilização precoce (tabela 1, figura 2), baseado em um protocolo utilizado em um estudo prévio<sup>21</sup>. Esta intervenção foi realizada uma vez ao dia, com início no primeiro dia pós-operatório (PO1) e duração até a alta hospitalar. Resumidamente, este protocolo consistiu de exercícios físicos progressivos, partindo de movimentos ativos-assistidos de amplitude de movimento (ADM) até a subida e descida de degraus de uma escada.

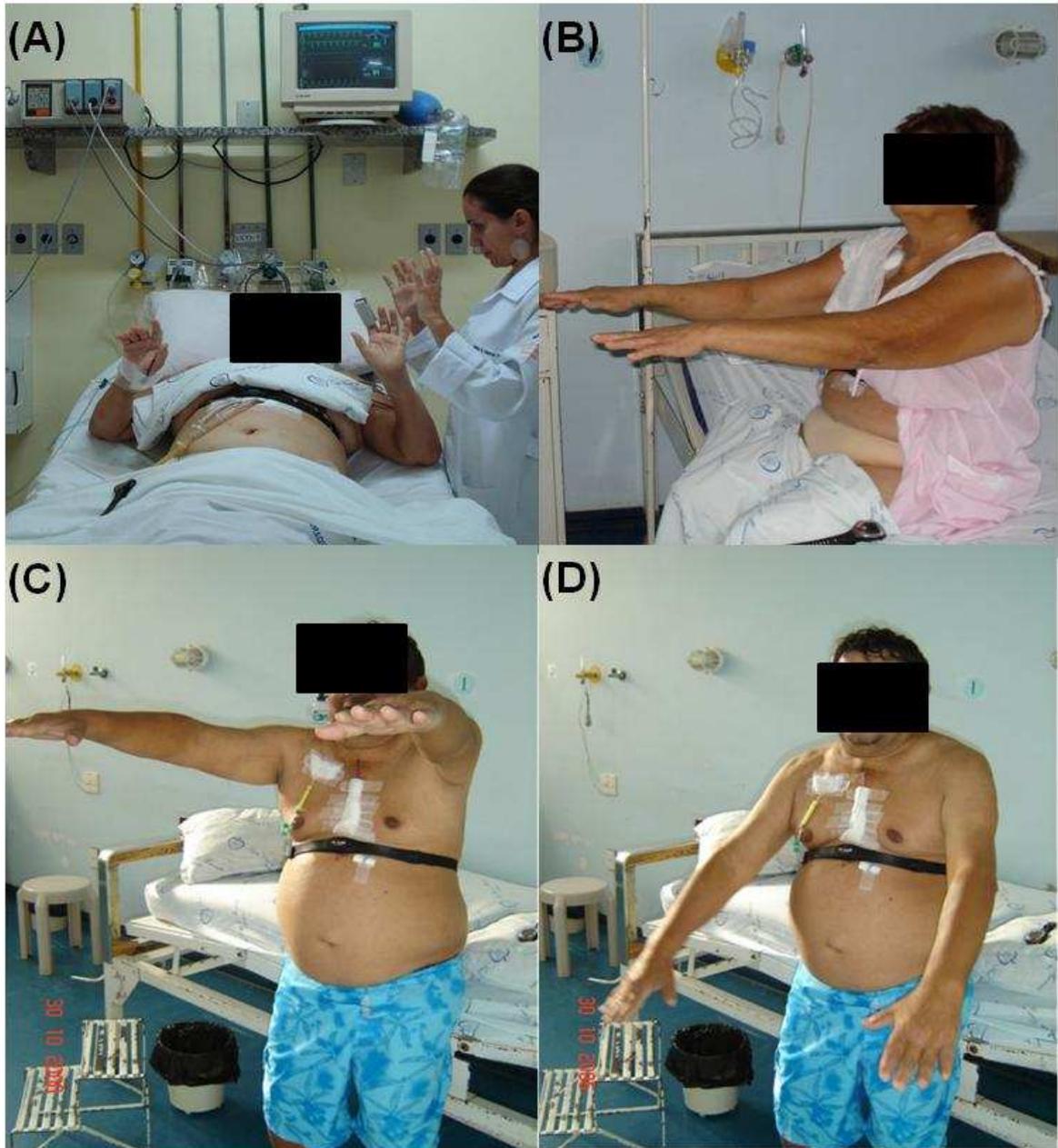
O gasto energético estimado durante este programa proposto foi inicialmente de 2 equivalentes metabólicos (METs) progredindo até 4 METs. A intensidade do exercício foi avaliada pela FC e limitada em até 20 batimentos por minuto (bpm)<sup>22</sup> acima do repouso, monitorada pelo sistema de telemetria Polar S810i. Os pacientes do grupo GCU receberam apenas incentivo verbal para a realização da mobilização precoce.

**Tabela 1.** Programa fisioterapêutico hospitalar supervisionado de curto periodo

<b>ETAPA</b>	<b>Descrição do protocolo de exercícios fisioterapêuticos</b>
1	Exercícios ativo-assistidos das extremidades superiores e inferiores (tornozelos e punhos, flexão-extensão, 5 séries de 10 repetições); leito inclinado a 45°.
2	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.
3	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).
4	Exercícios similares a etapa 3; deambulação no corredor do hospital (10 min).
5	Exercícios similares a etapa 3 na posição ortostática, deambulação (10 min) e subida e descida de 4 degraus de uma escada.

---

Cada etapa corresponde a um dia de intervenção pós-operatória.



**Figura 2.** Ilustração da realização de parte do programa fisioterapêutico hospitalar de exercícios físicos propostos no 1º (A), 3º (B) e 5º (C e D) dia após o procedimento cirúrgico de revascularização do miocárdio.

### Cuidados fisioterapêuticos usuais

Os cuidados fisioterapêuticos usuais foram realizados uma vez ao dia, na presença de um fisioterapeuta e consistiram de exercícios de respiração profunda a partir da capacidade residual funcional (CRF) até a capacidade pulmonar total (CPT) (40 respirações profundas, divididas em 4 séries de 10 repetições incluindo pausa de 5 segundos ao final de cada inspiração), seguidos de tosse e/ou técnica de expiração forçada - huff (realizados com apoio manual na incisão cirúrgica).

Quando necessário, foram utilizadas técnicas adicionais pelo fisioterapeuta, como o posicionamento corporal e as vibrações manuais da parede torácica. Todo paciente foi orientado a repetir estes exercícios respiratórios e a tossir mesmo na ausência do profissional. Os cuidados usuais de fisioterapia foram realizados para ambos os grupos a partir do PO1.

As intervenções fisioterapêuticas foram aplicadas por um dos três membros da equipe de fisioterapia, especificamente treinados para o tratamento proposto no estudo.

### Análise da VFC

Todos os batimentos ectópicos ou artefatos do sinal foram analisados por inspeção visual na tela do computador e os iR-R que diferiram  $\pm 20$  bpm da média do período analisado foram excluídos manualmente. Apenas os segmentos com mais de 90% de batimentos sinusais puros foram incluídos na análise final. Uma série contendo 300 iR-R sequenciais coletados foram analisados com o software *Kubios HRV Analysis software* (MATLAB, version 2 beta, Kuopio, Finland) (figura 3).

A VFC foi analisada por medidas lineares no domínio do tempo e no domínio da frequência. A média da FC (média FC) e média dos iR-R (média RR), desvio-

padrão da média de todos os iR-R (STDRR) e a raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos (rMSSD) foram computados como medidas no domínio do tempo. A VFC no domínio da frequência foi calculada pela transformada rápida de Fourier e avaliados os índices de baixa frequência – BF e alta frequência – AF, em unidades normalizadas e razão BF/AF<sup>7</sup>.

Adicionalmente, medidas não lineares foram obtidas pela análise das flutuações depuradas de tendência (DFA) como o expoente de escala de curto prazo ( $\leq 11$  batimentos, DFA $\alpha_1$ ) e o expoente de escala de longo prazo ( $\geq 11$  batimentos, DFA $\alpha_2$ ) em uma série de dados R-R. Pelo gráfico de Poincaré, foram obtidos o desvio padrão perpendicular e ao longo da linha de identidade dos iR-R que são SD1 e SD2, respectivamente e pela medida de entropia aproximada (ApEn)<sup>7,23,24</sup>.

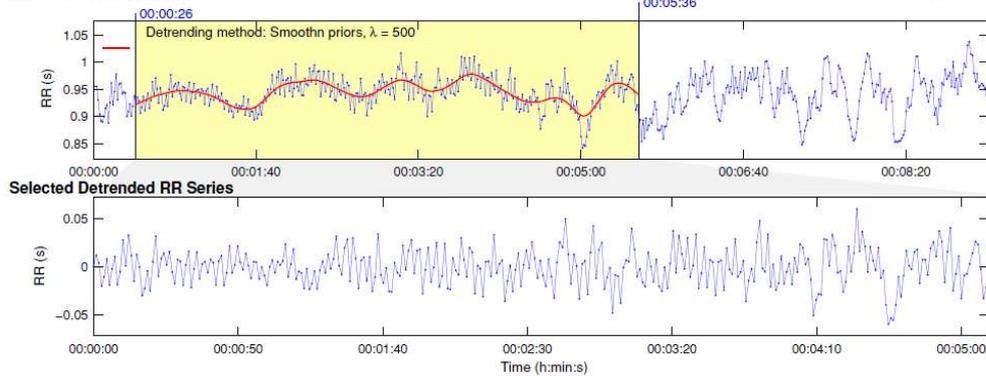
# HRV Analysis Results

fbpresent1.txt - xx/xx/xx - xx:xx:xx

Page 1/1

## RR Interval Time Series

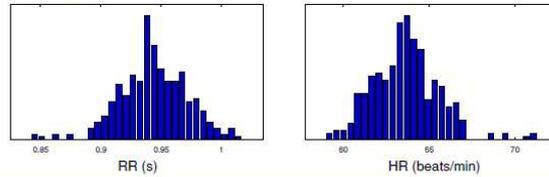
Results for a single sample



### Time-Domain Results

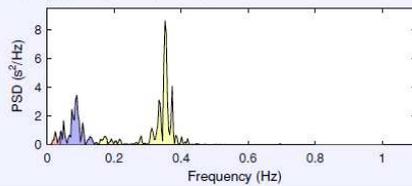
Variable	Units	Value
Mean RR*	(ms)	943.5
STD RR (SDNN)	(ms)	19.4
Mean HR*	(1/min)	63.65
STD HR*	(1/min)	1.71
RMSSD	(ms)	24.9
NN50	(count)	5
pNN50	(%)	1.5
RR triangular index		6.093
TINN	(ms)	95.0

### Distributions\*



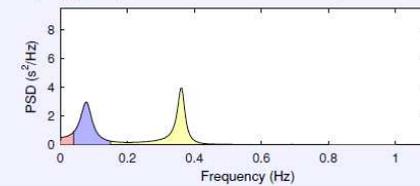
### Frequency-Domain Results

FFT spectrum<sup>†</sup> (Welch's periodogram: 281 s window with 50% overlap)



Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0249	11	3.5	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0890	100	31.3	32.5
HF (0.15-1 Hz)	0.3523	207	65.1	67.5
Total		318		
LF/HF		0.481		

AR Spectrum<sup>‡</sup> (AR model order = 16, not factorized)

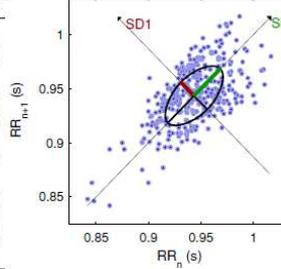


Frequency Band	Peak (Hz)	Power (ms <sup>2</sup> )	Power (%)	Power (n.u.)
VLF (0-0.04 Hz)	0.0391	24	6.8	
LF (0.04-0.15 Hz)	0.0783	149	41.3	44.3
HF (0.15-1 Hz)	0.3630	187	51.9	55.7
Total		361		
LF/HF		0.797		

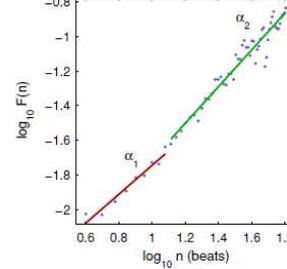
### Nonlinear Results\*

Variable	Units	Value
<b>Poincare plot</b>		
SD1	(ms)	17.8
SD2	(ms)	35.3
<b>Recurrence plot</b>		
Mean line length (Lmean)	(beats)	8.85
Max line length (Lmax)	(beats)	163
Recurrence rate (REC)	(%)	29.59
Determinism (DET)	(%)	96.31
Shannon Entropy (ShanEn)		2.889
<b>Other</b>		
Approximate entropy (ApEn)		1.204
Sample entropy (SampEn)		2.039
Detrended fluctuations (DFA): $\alpha_1$		0.832
Detrended fluctuations (DFA): $\alpha_2$		1.058
Correlation dimension (D2)		0.521

### Poincare Plot



### Detrended fluctuations (DFA)



\*Results are calculated from the non-detrended selected RR series.

**Figura 3.** Ilustração da tela dos resultados da análise da variabilidade da frequência cardíaca obtidos pelo software *Kubios HRV Analysis* de um dos pacientes estudados.

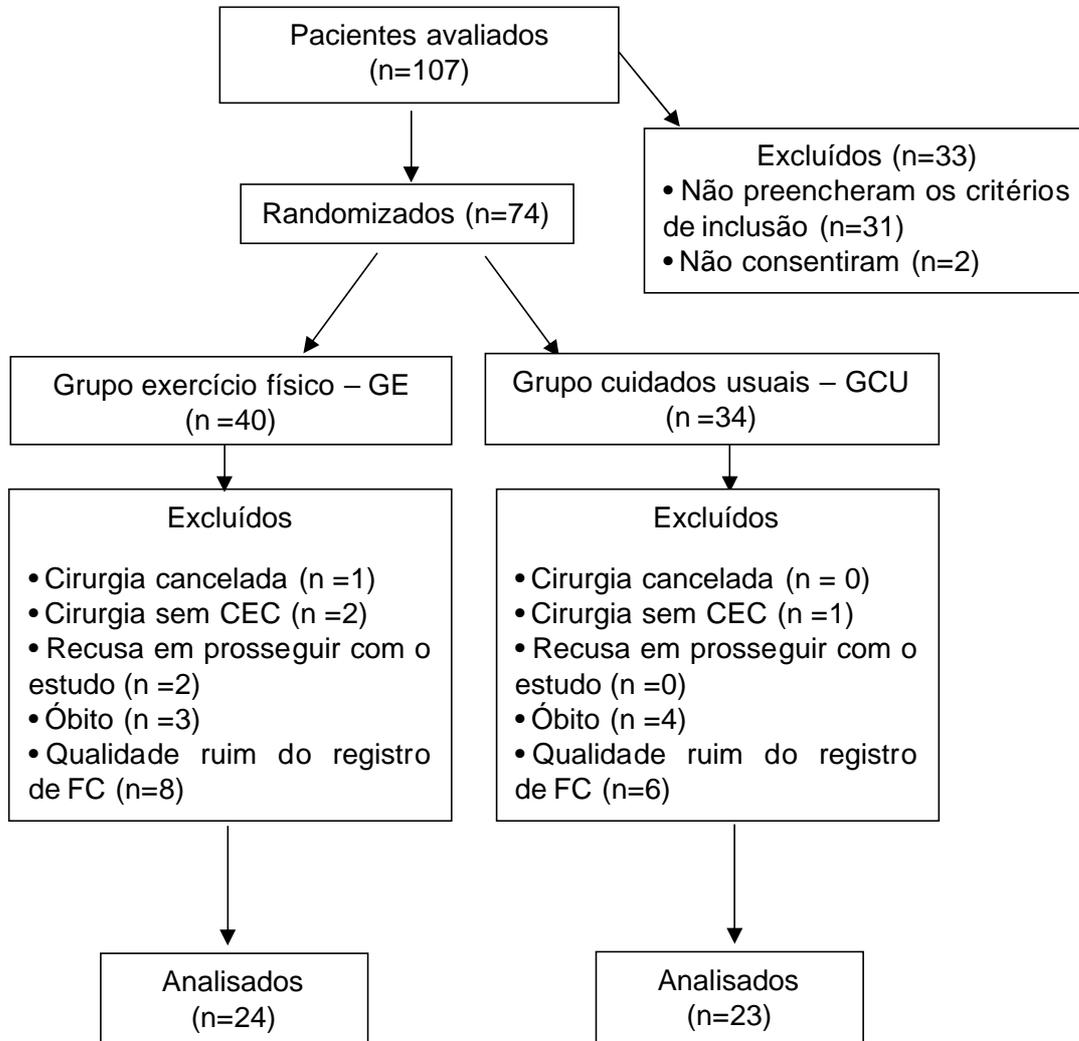
### *Análise estatística*

As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico *StatSoft Statistica 5.5, software Inc.* A normalidade dos dados foi analisada pelo teste *Shapiro-Wilks*. Para a comparação entre os grupos foi utilizado o teste T de *Student* não pareado ou teste de *Mann-Whitney* para análise dos dados contínuos e o teste exato de *Fisher* para análise dos dados categóricos. A probabilidade de erro do tipo I foi estabelecida em 0,05.

Utilizando dados de um estudo piloto, o tamanho amostral foi determinado utilizando um nível de significância de 5%, para um poder amostral > 80% e uma diferença média esperada entre os grupos para a média da FC de aproximadamente 10 bpm e uma variabilidade de 12bpm. O tamanho amostral foi determinado ser de ~ 22 indivíduos por grupo (*StatCalc 6.0.1 2009*).

## **RESULTADOS**

Durante um período de dois anos, 107 pacientes apresentaram indicação para a cirurgia de revascularização do miocárdio de forma eletiva. No entanto, 33 foram excluídos; 31 por não preencherem todos os critérios de inclusão e 2 por se recusarem a participar. Desta forma, 74 pacientes foram randomizados para os dois grupos. Porém, sete pacientes morreram no transoperatório, 1 cirurgia foi cancelada, 3 cirurgias foram conduzidas sem CEC e 2 pacientes se recusaram a dar continuidade no estudo. Adicionalmente, 14 indivíduos apresentaram registros de FC com qualidade não satisfatória e foram excluídos. Entre os pacientes restantes, 24 pacientes foram randomizados para o grupo GE e 23 para o grupo GCU, os quais compuseram a análise final deste estudo. A figura 4 apresenta o fluxograma de participação dos pacientes no estudo.



**Figura 4.** Fluxograma de participação dos pacientes neste estudo

Os dados basais, pré e pós-operatórios estão resumidos na tabela 2 e mostram que, após a randomização, os dois grupos apresentaram características similares quanto ao gênero, idade, massa, estatura e índice de massa corpórea (IMC). A história tabágica foi igualmente distribuída entre os grupos.

Os dados referentes ao procedimento cirúrgico também foram similares entre os grupos, demonstrado por semelhante tempo de CEC, tempo de clampeamento aórtico, tempo total de cirurgia, número de enxertos e tempo de ventilação mecânica. Adicionalmente em todos os pacientes a incisão utilizada para a abordagem cirúrgica foi a esternotomia mediana e todos os pacientes utilizaram dreno pleural e pericárdico na região do mediastino e nenhum paciente fez uso de dreno intercostal.

Além disso, o tempo de permanência do paciente na unidade coronariana (UCO), o tempo de internação após a cirurgia e a tratamento farmacológico pré-operatório também não diferiram entre os grupos.

**Tabela 2.** Características demográficas basais, clínicas e cirúrgicas dos pacientes randomizados para o grupo de fisioterapia com exercícios físicos e cuidados usuais.

	GE (n=24)	GCU (n=23)	Valor P
Idade, anos	60±8	58±9	0,41
Gênero masculino, número (%)	16 (66)	20 (87)	0,16
Massa, kg	74±13	75±11	0,76
Estatutura, m	1,65±0,07	1,66±0,08	0,74
Índice de massa corpórea, kg/m <sup>2</sup>	27±5,0	27±3,8	0,82
História de tabagismo, número (%)	17 (71)	21 (91)	0,13
Tempo de CEC, min	65±21	75±17	0,09
Tempo de clampeamento aórtico, min	36±15	41±12	0,25
Tempo de cirurgia, min	195±64	180±61	0,45
Tempo de ventilação mecânica, horas	9,44±3,7	8,5±5,0	0,48
Enxertos, número	2,4±0,7	2,5±0,9	0,74
Tempo de UCO, dias	2,2±0,6	2,3±1,0	0,65
Tempo de internação após cirurgia, dias	4,9±0,5	4,8±1,7	0,87
Tratamento farmacológico			
β-bloqueadores, número	18	17	0,93
Inibidores de ECA, número	8	4	0,32
Antagonistas de cálcio, número	1	0	1,0

Dados apresentados em média±DP ou número (percentagem) de pacientes. GE=grupo exercício físico; GCU=grupo cuidados usuais; CEC= circulação extracorpórea; UCO= unidade coronariana de tratamento intensivo; ECA= enzima conversora de angiotensina.

A tabela 3 mostra que, após a randomização não foram encontradas diferenças significativas para os índices da VFC basal entre o grupo que realizou exercícios físicos e o grupo que recebeu apenas os cuidados usuais de fisioterapia.

**Tabela 3.** Índices basais lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) de pacientes randomizados para o grupo de exercícios físicos (GE) e grupo de cuidados usuais (GCU).

	GE (n=24)	GCU (n=23)	Valor P
<b>Domínio do tempo</b>			
Média RR (ms)	912,4±102,7	877,0±140,8	0,35
STDRR (ms)	17,1±7,3	17,4±8,0	0,88
Média FC (1/min)	64,9±9,4	69,0±10,8	0,18
rMSSD (ms)	16,2±6,6	14,5±7,7	0,18
<b>Domínio da frequência</b>			
BF (un)	56,8±22,1	63,6±18,3	0,26
AF (un)	43,2±22,1	36,4±17,4	0,36
BF/AF	2,2±2,1	2,3±1,6	0,50
<b>VFC não linear</b>			
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 $\alpha$ 1	1,2±0,2	1,3±0,2	0,23
DFA $\alpha$ 2	1,0±0,1	1,1±0,2	0,11
ApEn	1,0±0,08	1,1±0,1	0,26

Dados apresentados em média±DP, RR: intervalo R-R, STDRR: desvio-padrão da média de todos os iR-R, FC: frequência cardíaca, rMSSD: raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos, BF: baixa frequência, AF: alta frequência, SD: desvio padrão, DFA: análise das flutuações depuradas de tendência, ApEn: entropia aproximada.

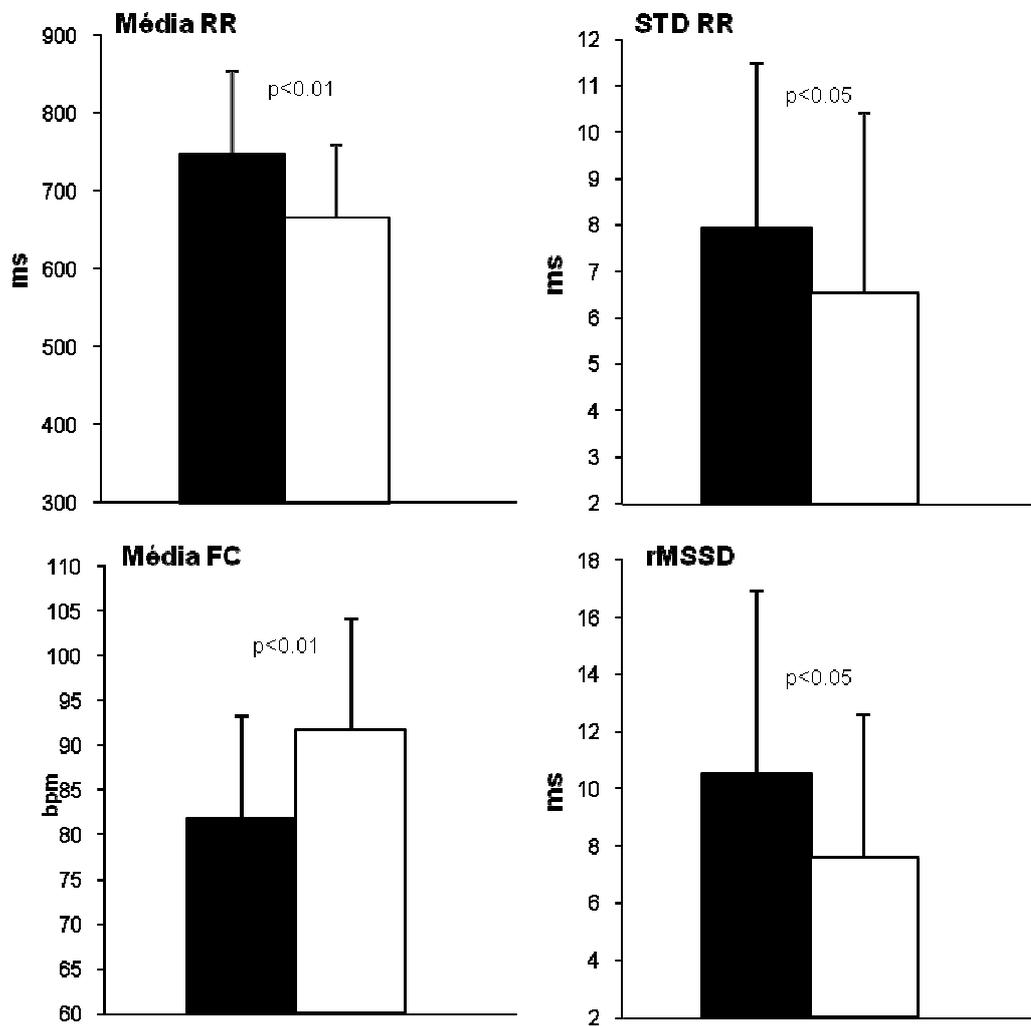
Nenhum evento adverso clinicamente relevante ocorreu durante o estudo para todos os pacientes. Os sinais vitais permaneceram dentro dos limites de normalidade em ambos os grupos. Adicionalmente, no pós-operatório (um dia antes da alta hospitalar), os grupos GE e GCU também se mostraram semelhantes com relação a dosagem e número de pacientes recebendo os medicamentos, que foram, respectivamente, 18 *versus* 20 para  $\beta$ -bloqueadores ( $P = 0,11$ ), 9 *versus* 11 para os inibidores da enzima conversora de angiotensina - ECA ( $P = 0,49$ ) e 5 *versus* 6 para os antagonistas do cálcio ( $P = 0,20$ ). Além disso, em relação a dosagem atribuída para cada um dos medicamentos, não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

#### *Resultados da variabilidade da frequência cardíaca*

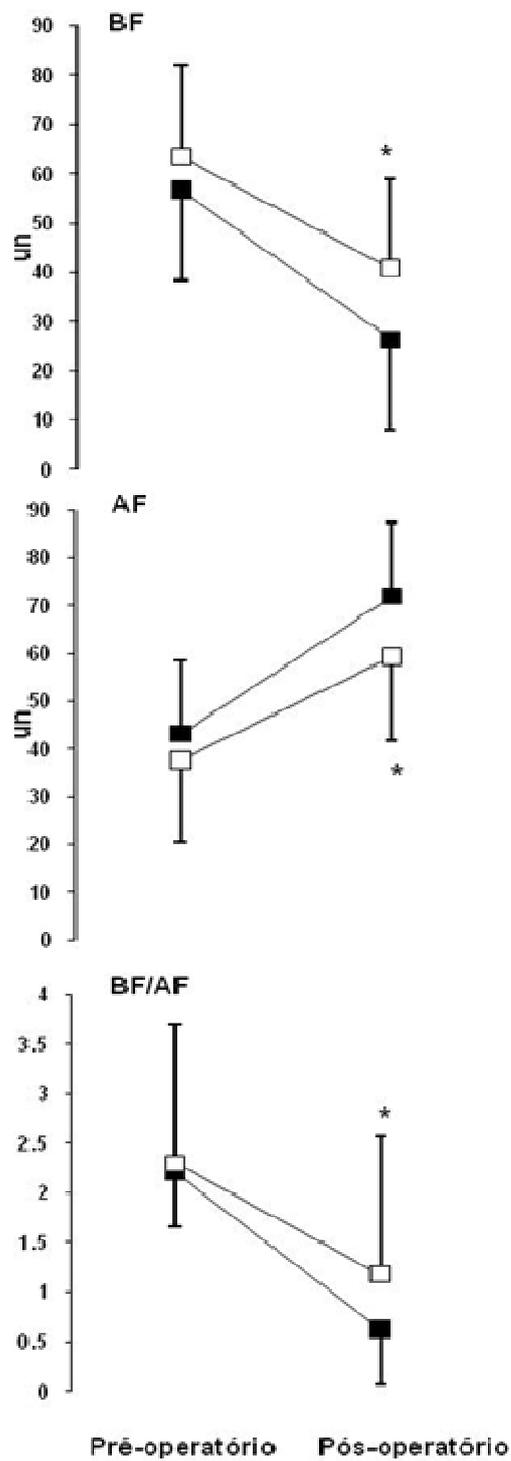
No pós-operatório foi observada diferença significativa da VFC entre os grupos GE e GCU. Os índices da VFC representativos da atividade parassimpática, analisados no domínio do tempo, da frequência e pela análise não linear de Poincaré (rMSSD, AF e SD1, respectivamente), foram significativamente maiores para o grupo GE, como demonstrado nas figuras 5 e 6 e tabela 4. Da mesma maneira, os índices que refletem a VFC global ao longo do tempo (STDRR - figura 5) e de forma não linear (SD2 - tabela 4) também demonstraram valores mais elevados para o grupo GE.

A média RR foi significativamente menor para o grupo GCU, o que consequentemente refletiu em maior média da FC quando comparada aos pacientes do GE (figura 5). Além disso, na análise da VFC no domínio da frequência, o grupo GCU apresentou maiores valores de BF, o que está relacionado ao predomínio da

atividade simpática e maiores valores da relação BF/AF, o que reflete o equilíbrio global simpato-vagal (figura 6).



**Figura 5.** Resultados pós-operatórios dos índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio do tempo para o grupo exercício, GE (barras pretas) e grupo cuidados usuais, GCU (barras brancas).



**Figura 6.** Resultados pré e pós-operatórios dos índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) no domínio da frequência para o grupo exercício, GE (quadrado preto) e grupo cuidados usuais, GCU (quadrado branco). \*diferenças pós-operatórias significativas intergrupos ( $P < 0,05$ ).

Adicionalmente, outros índices não lineares da VFC analisados pelas flutuações depuradas de tendência (DFA) e pela complexidade da dinâmica da FC (ApEn) foram significativamente menores no grupo GCU (tabela 4).

**Tabela 4.** Resultados pós-operatórios dos índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) não lineares para o grupo exercício (GE) e grupo cuidados usuais (GCU).

	GE (n=24)	GCU (n=23)	Valor 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 $\alpha$ 1	0,92±0,28	0,76±0,33*	0,04
DFA $\alpha$ 2	1,12±0,14	1,03±0,19*	0,04
ApEn	1,08±0,08	1,02±0,09*	0,02

Dados apresentados em média±DP, SD: desvio padrão, DFA: análise das flutuações depuradas de tendência, ApEn: entropia aproximada. \*Diferenças significativas intergrupos (P<0,05).

## DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado durante o período de internação hospitalar pós-CRM para investigar o efeito de um programa fisioterapêutico supervisionado de curto período composto por exercícios físicos na função autonômica nervosa cardíaca. Os resultados deste estudo demonstraram que o programa de reabilitação composto de exercícios físicos melhorou significativamente a regulação autonômica cardíaca, avaliada pela VFC no momento da alta hospitalar, em pacientes após a CRM.

Os benefícios da RC para os pacientes submetidos a CRM são conhecidos há muitos anos. A RC realizada durante o período de internação hospitalar é direcionada para a prevenção de complicações, preparo do paciente para a alta hospitalar e motivação para participação de programas de RC ambulatorial após alta hospitalar (Fase 2)<sup>12-14</sup>.

No entanto, não é de nosso conhecimento a existência de estudos que investigaram os efeitos de um protocolo de fisioterapia hospitalar, composto de exercícios físicos progressivos sobre o sistema nervoso autônomo cardíaco logo após a CRM. Portanto, os resultados deste presente estudo adicionam a melhora da regulação autonômica cardíaca aos outros benefícios obtidos com a RC na fase 1, já comprovados anteriormente.

O sistema nervoso autonômico cardíaco está relacionado com as propriedades funcionais do coração e a VFC reflete as influências simpáticas e parassimpáticas no ritmo cardíaco intrínseco<sup>7</sup>. Diante do fato de que os pacientes submetidos a CRM apresentam comprometimento desta função autonômica no período de PO precoce<sup>4,6,9</sup>, a implementação de intervenções eficazes na melhoria

deste efeito deletério, ainda durante a fase hospitalar, como a reabilitação envolvendo o exercício físico, deve ser considerada.

Em nosso estudo, foi observado que os índices da VFC, representativos da atividade parassimpática (rMSSD, HF e SD1), apresentaram valores significativamente maiores para os pacientes que realizaram o protocolo de reabilitação composto de exercícios físicos após a CRM em comparação aos pacientes que receberam apenas os cuidados usuais de fisioterapia. E, neste contexto, há evidência de que o aumento da atividade parassimpática protege o coração de arritmias cardíacas induzidas pelo desequilíbrio eletrofisiológico<sup>19</sup>.

Adicionalmente, os menores valores do índice BF e da relação BF/AF no grupo GE também refletem um efeito benéfico, uma vez que, a atividade nervosa simpática está relacionada com instabilidade elétrica cardíaca, agregação plaquetária, vasoconstrição coronariana e maior estresse da parede do miocárdio<sup>25,26</sup>. Além disso, a melhora dos índices da VFC total (STDRR, SD2), têm sido associada a redução do risco cardiovascular<sup>15</sup>. Conseqüentemente, podemos afirmar que nosso programa de exercícios resultou em benefício fisiológico e, com efeito clínico potencial em pacientes submetidos a CRM.

Outro achado do estudo que sugere a melhora da modulação cardíaca vagal para o grupo GE foi o maior índice da média RR após a realização da RC, o que reflete menor valor de FC, e é consistente com achados de investigações prévias<sup>27</sup>. Um aspecto relevante a este respeito é que a menor FC está associada à menor sobrecarga da contratilidade miocárdica, com conseqüente redução da demanda de oxigênio do miocárdio o que pode ser vantajoso no contexto da DAC<sup>26</sup>.

Um aspecto que reforça os benefícios do nosso programa de exercícios é a análise da dinâmica não linear da FC, onde observamos menores valores de ApEn

para o grupo GCU, refletindo maior regularidade e previsibilidade da dinâmica não linear da FC<sup>6</sup>, o que pode ser prejudicial aos pacientes visto que este achado está associado com maior permanência nas unidades de terapia intensiva e maior probabilidade de isquemia miocárdica<sup>6,28</sup>. Observamos também menores expoentes de curto e longo prazo na análise das flutuações depuradas de tendência (DFA $\alpha$ 1 e DFA $\alpha$ 2) para os pacientes que não receberam RC com exercícios, o que sugere um comportamento menos fractal da dinâmica da FC e está relacionado a maior ocorrência de episódios de isquemia miocárdica e piores desfechos clínicos pós-operatórios.

Estudos prévios demonstraram que a RC composta de exercícios físicos pode modificar favoravelmente a VFC em pacientes pós-CRM<sup>15,16,29</sup>. Entretanto, estes estudos foram conduzidos com RC ambulatorial e em longo período e, para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo randomizado controlado a confirmar a melhora da regulação autonômica cardíaca após a reabilitação de curto período, realizada durante a fase de internação hospitalar no pós-operatório de CRM.

O efeito benéfico do exercício físico na atividade autonômica cardíaca tem sido relacionado a uma adaptação necessária à demanda durante o exercício, e os mecanismos responsáveis envolvem adaptações de vias neurais periféricas e centrais<sup>29</sup>, como a supressão do efeito inibitório da angiotensina II ou pelo efeito facilitador do óxido nítrico (NO) no núcleo do trato solitário que aumenta a atividade vagal neuronal central e periférica<sup>27</sup>.

Alguns autores<sup>6,25</sup> observaram redução da VFC sem melhora significativa no período precoce pós-CRM para pacientes que não realizaram RC com exercício físico. O comprometimento da função autonômica também tem sido atribuído ao

tempo prolongado de repouso no leito<sup>3</sup>. Desta forma, sugerimos que a mobilização precoce após a CRM é benéfica com relação à modulação autonômica cardíaca.

Adicionalmente, a terapia farmacológica, incluindo  $\beta$ -bloqueadores, inibidores da ECA e antagonistas do cálcio também pode interferir com os marcadores autonômicos<sup>30</sup>. No entanto, neste estudo, a distribuição dos medicamentos no pré-operatório foi similar para ambos os grupos, com as mesmas drogas sendo reintroduzidas após a cirurgia em frequência e dosagem comparáveis entre os grupos e desta forma não explica os nossos achados.

Algumas limitações do presente estudo merecem ser comentadas. Não é possível generalizar os efeitos benéficos encontrados neste estudo para os pacientes que tenham sido submetidos a procedimentos cirúrgicos diferentes da CRM. Adicionalmente, a função ventricular esquerda dos pacientes não foi considerada neste estudo e desta forma, é incerto afirmar se poderiam ocorrer discrepâncias entre a magnitude do benefício encontrado após a CR para pacientes com diferentes condições cardíacas basais.

Além disso, a aquisição dos dados de FC não era visualizada ao mesmo tempo do registro o que impossibilitou a utilização dos sinais de FC de diversos pacientes (sinais de FC de 14 pacientes foram excluídos) pela presença de grandes quantidades de artefatos identificados posteriormente nos sinais. Finalmente, o grupo GE recebeu tanto os cuidados usuais quanto o programa de exercícios fisioterapêuticos e desta forma, não podemos afirmar se os exercícios respiratórios conferiram efeitos adicionais na função autonômica cardíaca além dos fornecidos pelo programa de exercício físico.

Desta maneira, estudos futuros deverão ser conduzidos para abordar o efeito das intervenções realizadas de maneira individual durante a reabilitação sobre os

resultados clínicos e fisiológicos, o que não foi possível, no presente estudo. Além disso, ainda se faz necessário investigar a relação dose-resposta entre exercício e função autonômica cardíaca para determinar se diferentes doses de exercício nesta fase pós-CRM resultariam em adaptações semelhantes.

Em conclusão, nossos dados mostraram que um programa fisioterapêutico supervisionado de exercícios físicos em curto período, realizado durante o período de internação pós-CRM, melhora significativamente a função autonômica cardíaca no momento da alta hospitalar. Portanto, a RC na fase 1 composta de exercícios físicos pode ser uma ferramenta eficaz e não farmacológica para a melhora da atividade autonômica cardíaca em pacientes após CRM.

## **AGRADECIMENTOS**

*Os autores agradecem a equipe da Irmandade Santa Casa de Misericórdia de Araraquara pela participação entusiástica neste projeto. Agradecemos aos cirurgiões cardíacos: Sérgio Luzzi, Othon Amaral Neto e Luiz Ricardo P. Dutra e a secretária Joselene Levada pela competente assistência. Agradecemos a todos os pacientes pelo esforço e colaboração em todo o estudo. Este estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, São Paulo - FAPESP, Processo N<sup>o</sup> 05/59427-7, 09/54194-5 pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil - CNPq.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – ESTUDO I

1. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, et al. 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; 103:1192–9.
3. Laitio TT, Huikuri HV, Koskenvuo J, et al. Longterm 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;25:320–6.
5. Kalisnik JM, Avbelj V, Trobec R, Gersak B. Position-dependent changes in vagal modulation after coronary artery bypass grafting. *Comput Biol Med* 2007;37:1404-8.
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:R124-31.
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;48:342-62.

8. 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;106:51–5.
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;94:186-9.
10. Demirel S, Akkaya V, Oflaz H, Tupek T, Erk O. Heart rate variability after coronary artery bypass graft surgery: a prospective 3-year follow-up study. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2002;7:247-50.
11. Leon AS, Franklin BA, Costa F, et al. 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;111:369–76.
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;17:129-38.
14. Herdy AH, Marcchi PL, Vila A, et al. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87:714-9.

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;19:843-9.
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;79:175-82.
18. Vasiliauskas D, Benetis R, Jasiukeviciene L, et al. Exercise training after coronary angioplasty improves cardiorespiratory function. *Scand Cardiovasc J* 2007;41:142-8.
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;63:843-8.
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;60:465-72.
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;31:133-40.

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;12:130-6.
24. Stein PK, Reddy A. Non-linear heart rate variability and risk stratification in cardiovascular disease. *Indian Pacing Electrophysiol J* 2005;5:210-20.
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;85:713-8.
26. 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;105:1548-60.
27. Buch AN, Coote JH, Townend JN. Mortality, cardiac vagal control and physical training-what's the link? *Exp Physiol* 2002;87:423-35.
28. Wu ZK, Vikman S, Laurikka J, et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:109–13.
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;102:2588–92.
30. Carnethon MR, Liao D, Evans GW, et al. 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.

## 3. ESTUDO II

---

**Função ventricular esquerda e adaptações autonômicas cardíacas após reabilitação cardíaca hospitalar em curto período - Estudo clínico prospectivo.**

*Left-ventricular function and autonomic cardiac adaptations after short-term inpatient cardiac rehabilitation: A prospective clinical trial.*

*(Artigo publicado no Journal of Rehabilitation Medicine 2011 Jul;43(8):720-7. Autores: Mendes RG, Simões RP, de Souza Melo Costa F, Pantoni CB, Di Thommazo L, Luzzi S, Amaral-Neto O, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A)*

## RESUMO

**Objetivo:** A reabilitação cardíaca (RC) está associada a benefícios na modulação autonômica do coração. Entretanto, não está claro se a função ventricular esquerda (FVE) influencia as adaptações autonômicas cardíacas induzidas pelo treinamento. O objetivo deste estudo foi avaliar as adaptações autonômicas cardíacas em pacientes com diferença na FVE submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e a RC. **Desenho:** Estudo clínico prospectivo e cego. **Pacientes:** Foram avaliados quarenta e quatro pacientes submetidos à CRM e divididos em grupo FVE normal (FVEN >55%, n=23) e FVE reduzida (FVER = 35-54%, n=21). **Método:** A função autonômica cardíaca (FAC) foi avaliada pelos índices da VFC obtidos antes e após a RC. Todos os pacientes participaram de um programa fisioterapêutico supervisionado de curto período (aproximadamente 5 dias). **Resultados:** Foram encontradas diferenças para os índices da VFC, dimensão de correlação e SD2, relacionadas ao tempo e grupo, ou seja, foi observada interação tempo (efeito da RC) vs grupo (FVEN vs FVER),  $P=0,04$ . A análise simples do efeito mostrou maior benefício da RC comparado ao grupo FVEN com os índices da VFC apresentando valores significativamente maiores para FVER. **Conclusão:** Entre pacientes submetidos a CRM e engajados em um programa de RC hospitalar de curto período, aqueles com FVE reduzida estão mais propensos a melhor adaptação autonômica cardíaca frente a reabilitação composta de exercícios físicos.

**Palavras-chave:** revascularização do miocárdio, fisioterapia, exercícios físicos, sistema nervosa autonômico, controle da frequência cardíaca

## ABSTRACT

**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 exercisebased rehabilitation.

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

## INTRODUÇÃO

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) é o método não invasivo mais utilizado para avaliar a atividade autonômica cardíaca e sua influência sobre o sistema cardiovascular. Desta forma, a VFC representa uma valiosa ferramenta para prover informações sobre a habilidade do coração em responder a impulsos regulatórios que afetam o seu ritmo<sup>1</sup>. É bem conhecido que após a realização de procedimentos cirúrgicos cardíacos como as cirurgias de válvula e revascularização do miocárdio (CRM), a VFC torna-se significativamente reduzida<sup>2,3</sup>.

A redução da VFC está associada a um déficit na adaptação do sistema nervoso autônomo (SNA) cardíaco e tem mostrado ser um importante preditor de instabilidade hemodinâmica e mortalidade<sup>1</sup>. Neste contexto, o comprometimento da regulação autonômica cardíaca pode resultar em maior suscetibilidade à arritmias e risco de morte cardiovascular, maior número de episódios de isquemia miocárdica e pior estado clínico do paciente após a CRM, com maior necessidade de suporte inotrópico e prolongados períodos de internação em unidade de terapia intensiva (UTI)<sup>4-6</sup>.

Por estas razões, muitos pesquisadores têm buscado estratégias que impactem positivamente no SNA cardíaco de pacientes submetidos à cirurgia cardíaca, como a reabilitação cardíaca (RC) composta de exercícios físicos<sup>7,8</sup>. Em estudos prévios, a RC ambulatorial em longo prazo foi associada a benefícios na VFC potencialmente resultantes de adaptações em vias neurais periféricas e centrais<sup>9</sup>.

Recentemente, nosso grupo demonstrou que um programa de RC em curto período, realizado durante o período de internação hospitalar, resultou em benefícios autonômicos cardíacos precoces em pacientes pós-CRM<sup>10</sup>. Entretanto, a influência

de características clínicas basais sobre o impacto destas adaptações autonômicas cardíacas após RC, como a função ventricular esquerda (FVE), não foi considerada.

Um estudo prévio<sup>11</sup> objetivando avaliar a capacidade funcional, observou que pacientes com FVE reduzida são mais suscetíveis a responderem favoravelmente a RC hospitalar. Adicionalmente, é sabido que esses pacientes são mais propensos a apresentarem déficits na função autonômica cardíaca, caracterizada por menores valores de VFC<sup>12</sup>. Neste contexto, ainda permanece escassa a informação sobre como a diferença entre a FVE normal e reduzida afeta a adaptação autonômica cardíaca após a RC hospitalar no pós-operatório de CRM.

Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar as adaptações autonômicas cardíacas em pacientes com FVE normal e reduzida, submetidos a CRM e, posteriormente, a um programa de RC de curto período.

Assim, a questão principal desta pesquisa foi: Um programa de RC hospitalar composto de exercícios físicos é mais benéfico para pacientes com a FVE reduzida comparado a FVE normal em relação à melhoria da função autonômica cardíaca? A hipótese deste estudo foi a de que os pacientes com FVE reduzida podem apresentar melhor adaptação da atividade autonômica cardíaca após RC.

## **MÉTODOS**

### *Desenho do estudo*

Este estudo prospectivo e cego para os avaliadores foi realizado na unidade coronariana e enfermaria de cardiologia do hospital Santa Casa de Misericórdia de Araraquara após a aprovação pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de São Carlos (197/2005) (ANEXO A). Os pacientes internados que aguardavam a realização da primeira CRM foram convidados a

participar do estudo e inseridos após assinatura de consentimento informado (ANEXO B). Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) avaliada pelo ecocardiograma (método Teichholz), sendo eles: (i) Grupo FVE normal (grupo FVEN), composto por pacientes com FEVE  $\geq$  55% ou (ii) Grupo FVE reduzida (grupo FVER), composto por pacientes com FEVE entre 35-54%, considerada como redução leve a moderada e de etiologia isquêmica<sup>13</sup>. O estudo foi registrado no *Clinical Trials gov* (ACTRN12610000559011).

No pré-operatório, foram documentados os dados de idade, gênero, massa, estatura, índice de massa corpórea (IMC), fatores de risco cardiovasculares e outros dados médicos relevantes. Adicionalmente, um teste de função pulmonar foi realizado para investigar a presença de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e, foram fornecidas orientações aos pacientes sobre os efeitos da cirurgia na função cardiorrespiratória, rotinas do pós-operatório e a respeito do programa de RC.

Os dados pós-operatórios, cirúrgicos e hospitalares foram registrados e todos os pacientes foram inseridos em um programa de RC supervisionado por um dos três membros da equipe de fisioterapia especificamente treinados para esta investigação e cegos quanto ao grupo ao qual os pacientes pertenciam .

A frequência cardíaca (FC) e os intervalos entre os batimentos consecutivos (intervalos R-R) foram as medidas de desfecho deste estudo e foram coletadas no pré e no pós-operatório. As avaliações pós-operatórias foram realizadas no primeiro dia pós-operatório (PO1), antes do início da RC, bem como, após a conclusão da RC no dia da alta hospitalar.

## *Participantes*

Quarenta e quatro pacientes submetidos à CRM eletiva com circulação extracorpórea (CEC) e com FVE normal (n = 23) ou FVE reduzida (n = 21) foram incluídos neste estudo. Os critérios de exclusão considerados foram: cirurgia de emergência ou cirurgia concomitante a CRM, infarto do miocárdio recente (menos que 6 meses), marcapasso, angina instável, distúrbios crônicos no ritmo cardíaco, arritmias agudas significativas, doença cardíaca valvular, DPOC, doenças graves não cardíacas e incapacidade de executar a RC de acordo com protocolo proposto.

## *Intervenção*

### *Programa fisioterapêutico hospitalar supervisionado de curto período*

No pós-operatório, todos os pacientes participaram de um programa supervisionado e diário de mobilização precoce, conforme descrito previamente<sup>10</sup> e detalhado na tabela 1, ilustrado na figura 1. O programa teve início no PO1 com continuidade até a alta hospitalar. A estimativa do gasto energético durante o programa foi inicialmente fixada em 2 equivalentes metabólicos (METs) evoluindo para 4 METs<sup>14,15</sup>. A FC durante o protocolo de exercícios foi monitorada e limitada a 20 bpm acima do valor basal de repouso, por meio do sistema de telemetria Polar S810i (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia) conforme descrito previamente<sup>15</sup>.

Além disso, os pacientes realizaram, uma vez ao dia, na presença do fisioterapeuta, exercícios de respiração profunda a partir da capacidade residual funcional (CRF) até a capacidade pulmonar total (CPT) (40 respirações profundas, divididas em 4 séries de 10 repetições incluindo pausa de 5 segundos ao final de cada inspiração), seguidos de tosse e/ou técnica de expiração forçada - huff (realizados com apoio manual na incisão cirúrgica). Os pacientes foram orientados a

repetirem estes exercícios respiratórios e a tossir mesmo na ausência do fisioterapeuta.

Para a monitorização diária dos pacientes, a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram obtidas indiretamente, a temperatura corporal axilar foi medida e a frequência respiratória (FR) também foi verificada utilizando o sistema LifeShirt VivoMetrics (VivoMetrics Inc 121 N Fir St, Suite E, Ventura, CA 93001, EUA). Os pacientes também foram solicitados a quantificar sua dor por meio de uma escala verbal de 4 pontos (VRS-4)<sup>16</sup>.

**Tabela 1.** Programa fisioterapêutico hospitalar supervisionado de curto período

<b>ETAPA</b>	<b>Descrição do protocolo de exercícios fisioterapêuticos</b>
<b>1</b>	Exercícios ativo-assistidos das extremidades superiores e inferiores (tornozelos e punhos, flexão-extensão, 5 séries de 10 repetições); leito inclinado a 45°. (Gasto energético estimado = 2METs, tempo gasto aproximado=15 minutos).
<b>2</b>	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. (Gasto energético estimado= 2 – 4 METs, tempo gasto aproximado=40 minutos).
<b>3</b>	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). (Gasto energético estimado = 3-4 METs, tempo gasto aproximado=50 minutos).
<b>4</b>	Exercícios similares a etapa 3; deambulação no corredor do hospital (10 min). (Gasto energético estimado = 3-4 METs, tempo gasto aproximado=55 minutos).
<b>5</b>	Exercícios similares a etapa 3 na posição ortostática, deambulação (10 min) e subida e descida de 4 degraus de uma escada. (Gasto energético estimado = 3-4 METs, tempo gasto aproximado=60 minutos).

Cada etapa corresponde a um dia de intervenção pós-operatória. MET=equivalente metabólico.



**Figura 1.** Ilustração da realização de parte do programa fisioterapêutico hospitalar de exercícios físicos propostos após o procedimento cirúrgico de revascularização do miocárdio.

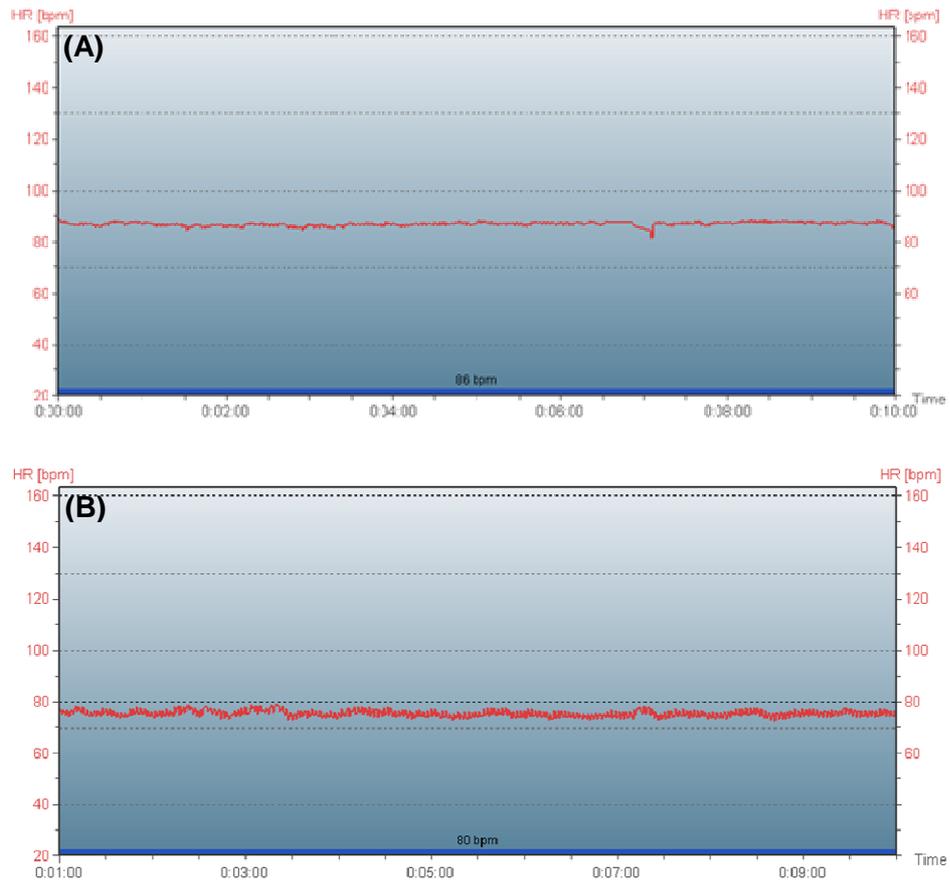
### *Medidas de desfecho*

*Desfecho primário:* O desfecho primário deste estudo foi a VFC não linear, por meio dos índices: entropia aproximada (ApEn), dimensão de correlação (CD) e SD2, avaliados após a realização do protocolo de fisioterapia hospitalar supervisionado (aproximadamente 5 dias). Estudos anteriores revelaram que as medidas de VFC não lineares podem detectar anormalidades na regulação autonômica cardíaca que não podem ser observadas com medidas tradicionais<sup>17,18</sup>.

*Desfecho secundário:* Como medidas de desfecho secundário analisamos os índices tradicionais da VFC no domínio do tempo [(média dos intervalos R-R (média RR), raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos (rMSSD), desvio padrão dos iR-R (STDRR), índice triangular (RR tri) e a interpolação triangular dos iR-R (TINN).

### *Registro da FC e dos iR-R*

A FC e os iR-R foram registrados continuamente usando um sistema de telemetria Polar S810i para posterior análise da VFC (figura 2). Este registro foi realizado em três momentos a saber: (i) Pré-operatório (T0), para a caracterização da função autonômica basal, (ii) primeiro dia pós-operatório (T1) e (iii) alta hospitalar (T2). Nesses momentos, T0, T1 e T2, o registro da FC e iR-R foi sempre realizado com o paciente em repouso e na posição sentada, no período da tarde e durante 10 minutos. Durante o registro, a manipulação dos pacientes foi evitada e nenhum paciente ingeriu bebidas/alimentos cafeinados ou fumou antes e durante o procedimento. Cada paciente permaneceu em repouso por 10 minutos antes do início do registro dos dados para assegurar a estabilização da FC.



**Figura 2.** Ilustração da tela de aquisição da FC instantânea na posição sentada, no 1º dia pós-operatório (A) e na alta hospitalar (B) de um dos pacientes estudados.

### *Análise da VFC*

Os dados de FC foram transferidos para um microcomputador e a série de dados dos iR-R foi analisada por inspeção visual. Apenas os segmentos com > 90% de batimentos sinusais puros foram incluídos na análise final. Os dados foram transferidos para o *software Kubios* para a análise da VFC (MATLAB, versão beta 2, Kuopio, Finlândia) que foi realizada em uma série de 300 iR-Rs sequenciais.

As propriedades não lineares da VFC foram analisadas por meio de medidas como a ApEn<sup>19</sup>, CD<sup>20</sup> e a análise gráfica (plot) de Poincaré<sup>21</sup>. ApEn quantifica a regularidade da série de dados temporais e é um índice simples representativo da complexidade global e da previsibilidade de cada série. Maiores valores de ApEn indicam alta irregularidade enquanto que os menores valores sugerem um sinal mais regular. Assim, o maior valor de ApEn reflete uma função cardíaca mais saudável<sup>19</sup>.

Outra medida utilizada para avaliar a complexidade da série dos dados temporais foi o índice CD, que representa uma medida da dimensionalidade do espaço ocupado por vetores ou do número de graus de liberdade de uma série temporal, também conhecido como dimensão fractal. Quanto maior o índice CD, maior é o grau de liberdade de um sistema e, portanto, maior a variação de possíveis respostas adaptativas<sup>20</sup>.

A análise não linear do *plot* de Poincaré foi aplicada aos iR-R e os 2 seguintes descritores da *plotagem* de Poincaré foram utilizados no estudo: SD1 – medida do desvio-padrão da dispersão dos pontos perpendicular à linha de identidade. Este parâmetro é usualmente interpretado como uma medida da VFC de curto prazo, relacionada principalmente com a arritmia sinusal respiratória (modulação parassimpática) e o SD2 – medida do desvio-padrão da dispersão dos pontos ao

longo da linha de identidade, que é interpretada como uma medida da VFC tanto em curto quanto em longo prazo (VFC total)<sup>21</sup>.

As medidas tradicionais lineares da análise da VFC no domínio do tempo foram avaliadas pelo cálculo dos seguintes parâmetros amplamente aceitos: média R-R e seu desvio padrão (STDRR), também chamado de SDNN, em ms, raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos (rMSSD), em ms, e as formas geométricas como o índice triangular (RR tri) e a interpolação triangular dos iR-R (TINN), em ms<sup>1</sup>.

De maneira resumida, o STDRR representa um índice global de VFC (VFC total) e reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no período de registro; rMSSD reflete as alterações da modulação autonômica que são vagalmente mediadas e os índices geométricos da VFC são uma estimativa da VFC total<sup>22</sup>. Esta abordagem multivariada permitiu uma avaliação global da função autonômica no controle da FC.

#### *Análise estatística dos dados*

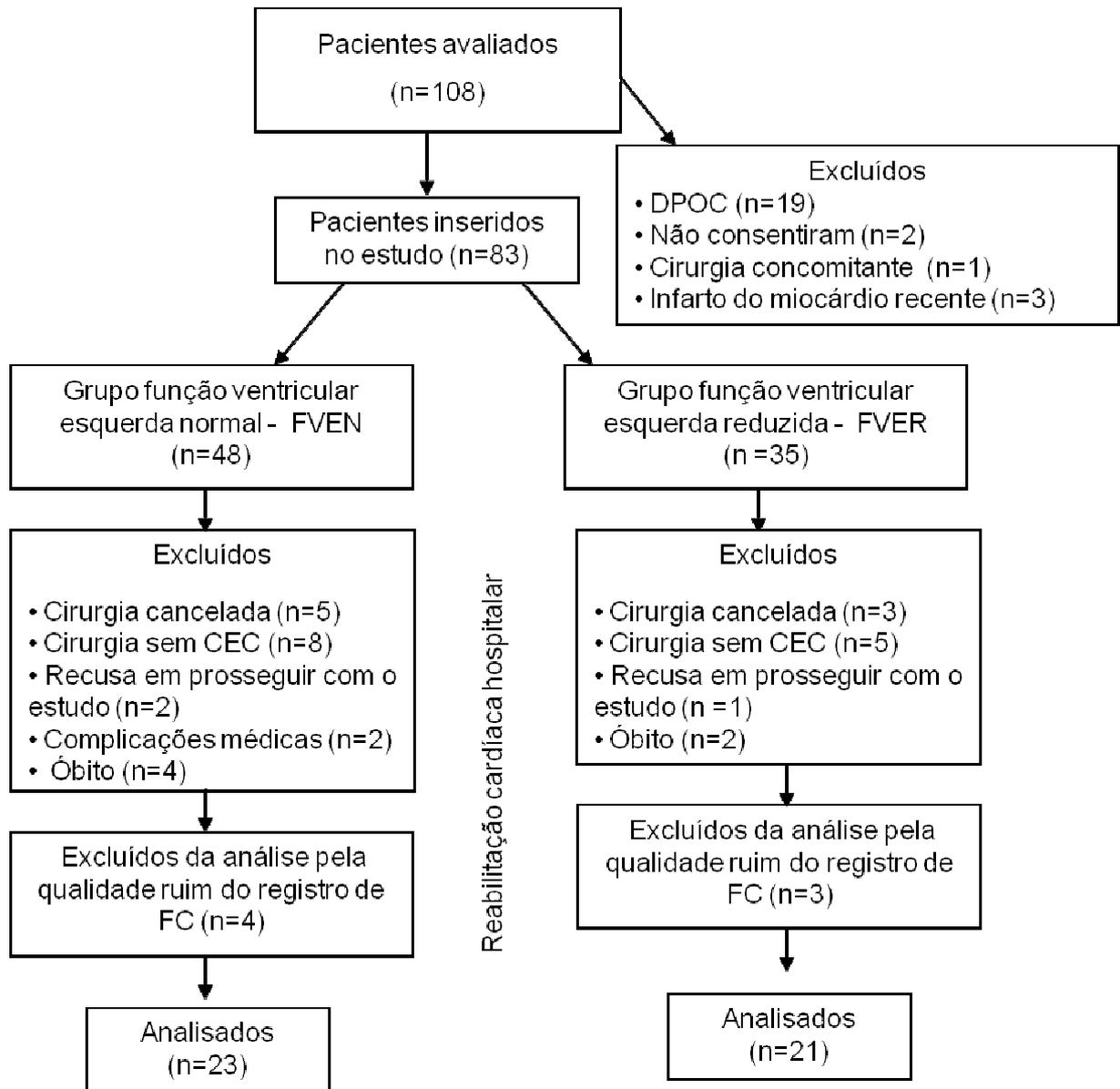
O cálculo do tamanho amostral, baseado em um estudo prévio<sup>23</sup> sugeriu que o recrutamento de 12 pacientes em cada grupo proporcionaria um suficiente poder estatístico amostral (80%) para detectar diferença clinicamente importante para ApEn. As diferenças entre os dois grupos (dados pré-operatórios e primeiro dia pós-operatório) foram verificadas pelo teste t de Student não pareado para variáveis contínuas e teste exato de Fisher para as variáveis categóricas. O efeito do tempo [primeiro dia pós-operatório (T1) em comparação ao dia da alta (T2)]; o efeito do grupo (FVE normal comparado com FVE reduzida) e a interação entre o efeito do tempo e do grupo foram avaliados pelo teste de ANOVA de 2 fatores para medidas

repetidas. Quando a interação foi observada foi analisado o efeito principal simples [diferença entre as mudanças (pós-RC - pré-RC) para cada grupo, pelo teste t de Student não pareado] e o tamanho do efeito (Cohen's D) também foi calculado para essa diferença. Os dados estão apresentados em média±DP, a menos quando especificado. Um valor de  $P < 0,05$  foi utilizado para definir a significância estatística. As análises estatísticas foram realizadas com os *softwares* Statistica 5.5 (StatSoft, Inc, Tulsa, EUA) e SPSS 10.0 (Chicago, Illinois, EUA).

## **RESULTADOS**

### *Características e fluxograma dos participantes no estudo*

Um total de 108 pacientes foram avaliados durante um período de 2 anos para possível participação no estudo. Vinte e três pacientes foram excluídos por não apresentarem todos os critérios de inclusão necessários e 2 por se recusaram a participar. Os 83 pacientes restantes foram inseridos no estudo e destes, 6 pacientes morreram, 8 não foram submetidos a cirurgia, 13 realizaram a cirurgia sem CEC, 3 interromperam a intervenção, 2 apresentaram complicações médicas e 7 não apresentaram qualidade satisfatória nos registros de FC. Finalmente, 23 pacientes foram alocados para o grupo FVEN e 21 para o grupo FVER. O fluxograma dos participantes durante o estudo está apresentado na figura 3.



**Figura 3.** Fluxograma de participação dos pacientes no estudo.

Os dados basais, clínicos e cirúrgicos, bem como os dados da VFC no pré-operatório (T0) estão resumidos na tabela 2. Inicialmente, com exceção da FEVE, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos com relação aos dados clínicos e demográficos, incluindo idade, estatura, gênero e IMC. Seis pacientes no grupo FVEN e cinco no grupo FVER apresentaram  $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ , porém nenhum dos pacientes apresentou  $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ . Além disso, o perfil dos fatores de risco cardiovasculares foi similar entre os dois grupos (história de tabagismo, hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia). Adicionalmente, os grupos apresentaram perfis similares de tratamento farmacológico.

Os dados do procedimento cirúrgico foram comparáveis entre os grupos, demonstrado por similar tempo de CEC, tempo de clampeamento aórtico, tempo de cirurgia e número total de enxertos. Além disso, o tempo de internação hospitalar após a cirurgia também foi semelhante entre os grupos.

Com relação aos valores basais de VFC (T0), os pacientes do grupo FVEN apresentaram valores significativamente maiores dos índices no domínio do tempo (rMSSD, STDRR, RR tri e TINN) bem como para o SD1, um índice de VFC não linear, quando comparados aos pacientes do grupo FVER ( $P < 0,05$ ).

**Tabela 2.** Dados basais, clínicos, operatórios e índices da variabilidade da frequência cardíaca pré-operatória.

	<b>Grupo FVEN</b>	<b>Grupo FVER</b>	<b>Valor de P</b>
	n=23	n=21	
Idade, anos	60±9,5	56±7,8	0,22
Gênero masculino, número (%)	17 (73,9)	16 (76,2)	1,00
Massa, kg	75±13	73±14	0,59
Estatura, m	1,6±0,08	1,6±0,06	0,91
Índice de massa corpórea, kg/m <sup>2</sup>	27±4,0	27±5,0	0,66
Fração de ejeção do VE, %	61,7±5,7	43,8±4,7	0,0001
<b>Fatores de risco</b>			
História tabágica, número (%)	17 (73,9)	19 (90,5)	0,45
Hipertensão arterial, número (%)	18 (78,3)	15 (71,4)	0,73
Diabetes mellitus, número (%)	7 (30,4)	11 (52,4)	0,22
Dislipidemia, número (%)	11 (47,8)	12 (57,1)	0,56
<b>Tratamento farmacológico</b>			
β-bloqueadores, número (%)	15 (65,2)	15 (71,4)	0,75
Inibidores de ECA, número (%)	10 (43,5)	8 (38,1)	0,76
Antagonistas de cálcio, número (%)	1 (4,3)	-	1,00
<b>Dados per e pós-operatórios</b>			
Tempo CEC, min	68±21	69±22	0,70
Tempo de clampeamento aórtico, min	37±14	36±12	0,79
Duração da cirurgia, min	182±60	215±69	0,11
Anastomoses, número	2,6±0,6	2,5±0,6	0,82
Internação hospitalar pós-operatória, dias	5,1±1,1	4,6±0,9	0,23

	<b>Grupo FVEN</b>	<b>Grupo FVER</b>	<b>Valor de P</b>
<b>VFC não linear</b>			
Entropia aproximada	1,1±0,07	1,0±0,08	0,08
Dimensão de correlação	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
<b>VFC linear</b>			
Média 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	5,7±1,8	4,4±1,9	0,03
TINN, ms	92±29	68±34	0,02

---

Dados apresentados em média±DP ou número (percentagem) de indivíduos. VE= ventrículo esquerdo; FVEN=função ventricular esquerda normal; FVER=função ventricular esquerda reduzida; ECA= enzima conversora de angiotensina; CEC= circulação extracorpórea, VFC= variabilidade da frequência cardíaca, SD= desvio-padrão, R-R=intervalos R-R; rMSSD = raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; RRtri = índice triangular; TINN = interpolação triangular dos iR-R.

### *Aderência dos pacientes ao programa*

No período pós-operatório, todos os pacientes incluídos na análise (44 pacientes) participaram do programa supervisionado de exercício, realizado uma vez ao dia, com início no PO1 e duração até a alta hospitalar (aproximadamente 5 dias). No entanto, três pacientes se recusaram a continuar o programa principalmente porque relataram indisposição para realizarem exercício físico naquele momento. Assim, pacientes que não foram submetidos a uma etapa da RC foram excluídos da análise final.

Nenhum evento clinicamente relevante ocorreu durante o período do estudo. Os sinais vitais (pressão arterial, frequência respiratória e temperatura corporal) permaneceram dentro da faixa de normalidade para os pacientes com FVE normal, bem como, para aqueles com FVE reduzida. De acordo com a escala VRS-4, a dor estava presente no pós-operatório, porém não diferiu entre o primeiro dia pós-operatório e a alta hospitalar nas análises intra e intergrupos (PO1=2,0±0,4 e 1,9±0,7 e alta hospitalar=1,6±0,5 e 1,6±0,7 para LVFN vs LVFR respectivamente). Similarmente ao demonstrado na tabela 2 o tratamento medicamentoso durante a avaliação realizada na alta hospitalar manteve-se semelhante entre os grupos.

### *Variabilidade da frequência cardíaca*

No primeiro dia pós-operatório, isto é, após o procedimento cirúrgico e antes da RC, os índices da VFC não lineares e lineares não diferiram significativamente entre os grupos FVEN e FVER (dados não mostrados,  $P > 0,05$ ). Adicionalmente, ambos os grupos participaram do programa de RC hospitalar composto de exercícios físicos com mesma duração (5,1±1,1 dias para o grupo FVEN vs 4,6±0,9 dias para o grupo FVER).

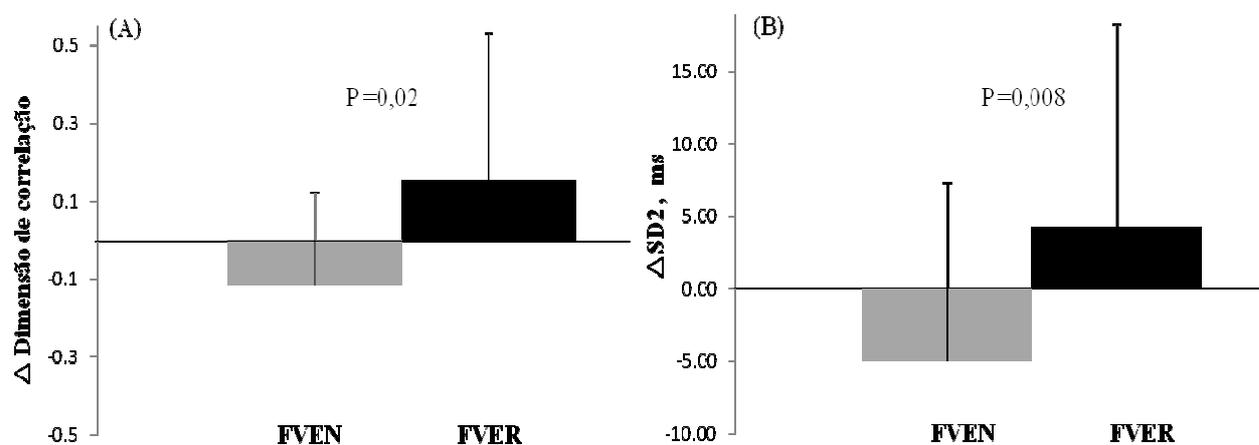
O teste de ANOVA (2 fatores) foi utilizado para avaliar o efeito do tempo (efeito da RC) e do grupo (FVEN vs FVER) nos dados da VFC (tabela 3). Foi encontrada diferença estatística significativa para os índices não lineares da VFC, CD e SD2, quando comparado tempo e grupo, ou seja interação tempo (efeito da RC) vs grupo (FVEN vs FVER),  $P=0,04$ . Desta forma, estes resultados descrevem a influência simultânea da função ventricular e da RC, realizada do primeiro dia após a cirurgia até a alta hospitalar em índices não lineares da VFC. Também foi observado efeito significativo do tempo para os índices média RR ( $P =0,03$ ) e rMSSD ( $P =0,02$ ).

A análise do efeito principal simples mostrou que os pacientes do grupo FVER apresentaram melhora significativamente maior para CD e SD2 ( $P<0,05$ ) comparado aos pacientes do grupo FVEN, após a participação em um programa de RC hospitalar, conforme observado na figura 2. Adicionalmente, o tamanho médio do efeito (Cohen's  $d$ ) foi de  $d = 0,71$  (intervalo de confiança de 95% (IC) = -17,6, -0,86) para SD2 e  $d = 0,92$  (IC 95% = -0,47, -0,07), para o CD, considerado de médio a grande efeito significativo, respectivamente.

**Tabela 3.** Dados lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca

	Grupo FVEN		Grupo FVER		Tempo	Valor de P	
	T1	T2	T1	T2		Grupo	Interação
<b>VFC não linear</b>							
Entropia aproximada	1,1±0,2	1,1±0,1	1,0±0,1	1,1±0,1	0,09	0,37	0,14
Dimensão de correlação	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†
<b>VFC linear</b>							
Média 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	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

Dados apresentados em média±DP. FVEN=função ventricular esquerda normal; FVER=função ventricular esquerda reduzida; T1= Pré-reabilitação (1º dia pós-operatório); T2= pós-reabilitação (alta hospitalar); ANOVA 2 fatores: \*efeito significativo do tempo (T1 vs T2); † interação significativa entre efeito do tempo e grupo. SD= desvio-padrão, RR=intervalos R-R; rMSSD = raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; RRtri = índice triangular; TINN = interpolação triangular dos iR-R.



**Figura 2.** Variações dos índices da variabilidade da frequência cardíaca entre o grupo função ventricular esquerda normal (FVEN) e reduzida (FVER). (A): Dimensão de correlação; (B): SD2. FVEN (barras cinza); FVER (barras pretas). As variações foram calculadas como [pós-reabilitação (alta) - pré-reabilitação (primeiro dia pós-operatório)]. As barras de erro se referem ao desvio padrão.

## **DISCUSSÃO**

### *Resumo dos achados*

O principal achado deste estudo foi o de que pacientes após CRM e com FVE reduzida, submetidos a um programa de RC hospitalar, composto de exercício físico, demonstraram adaptação mais benéfica, observada por maiores valores dos índices da VFC não linear (SD2 e CD) na alta hospitalar, quando contrastado com pacientes com FVE normal submetidos à mesma intervenção.

### *Importância do estudo*

Para o nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que se propôs a avaliar as adaptações autonômicas cardíacas em pacientes com diferentes funções ventriculares submetidos a CRM e ao programa de RC hospitalar composto de exercício físico. Investigações prévias<sup>11,24</sup> relataram que os benefícios do treinamento físico parecem ser maiores para pacientes com disfunção do ventrículo esquerdo, entretanto, a maioria destes estudos envolveu a RC ambulatorial como intervenção.

Embora um estudo recente<sup>11</sup> tenha avaliado os efeitos do treinamento físico em pacientes com FVE reduzida logo após a cirurgia cardíaca, o desfecho principal envolvido foi a distância percorrida no teste de caminhada de 6 minutos e não a função autonômica cardíaca. Desta forma, um aspecto inovador deste estudo foi o de que há influência simultânea da função ventricular e da RC (PO1 até a alta) na adaptação da função autonômica cardíaca, verificada pela significativa interação entre tempo e grupo.

Portanto, a RC hospitalar pós-CRM e composta de exercícios físicos deve ser considerada para pacientes com FVE reduzida para promover a melhoria da função autonômica cardíaca entre outros desfechos clínicos. Esta é uma consideração importante uma vez que a instabilidade elétrica pode ocorrer após CRM, aumentando o risco de eventos adversos.

#### *Efeito da intervenção entre os grupos FVEN e FVER*

Atualmente, há forte evidência que suporta a realização da RC, composta de exercícios físicos, em pacientes com FVE normal, bem como para aqueles com FVE reduzida que tenham sido recentemente submetidos a CRM<sup>25</sup>.

Nosso grupo<sup>10</sup> e outros autores<sup>26</sup> relataram melhora significativa na função autonômica cardíaca no momento da alta hospitalar, em participantes de um protocolo hospitalar composto de exercícios progressivos em pacientes submetidos a CRM e pós-infarto agudo do miocárdio (IAM), respectivamente. Assim, esses estudos foram capazes de demonstrar que mesmo em curto período, a RC composta de exercícios físicos pode ser uma ferramenta eficaz para melhorar o controle autonômico cardíaco.

No entanto, se os pacientes com FVE reduzida poderiam atingir um maior benefício com este tipo de programa de reabilitação ainda necessitava ser investigado. Neste contexto, o presente estudo foi conduzido considerando as diferenças inerentes na FVE dos pacientes. A partir dos resultados obtidos demonstramos uma adaptação autonômica cardíaca mais benéfica aos pacientes com FVE reduzida, evidenciado por maiores parâmetros da VFC após a intervenção, comparados aos pacientes com FVE normal que receberam o mesmo tratamento.

Uma vez que o desenho e o foco do presente estudo são inéditos, houve dificuldade na comparação direta dos resultados obtidos com outros estudos. Entretanto, outros pesquisadores confirmam que o treinamento físico pode modular o controle autonômico cardiovascular, reduzindo a modulação simpática e aumentando a atividade vagal em indivíduos saudáveis e pacientes com doenças cardiovasculares<sup>7,27,28</sup>. Porém, a maioria dos estudos realizaram um programa de RC em longo prazo, após a alta hospitalar e sem controlar a FVE.

A regulação neural cardíaca foi analisada pela associação entre os índices tradicionais no domínio do tempo, bem como pelos índices não lineares da VFC. Neste estudo, encontramos que os índices não lineares (CD e SD2) foram influenciados pela interação entre tempo e grupo [(i.e, interação entre tempo (efeito da RC) vs grupo (FVEN vs FVER)] com valores significativamente maiores de CD e SD2 obtidos para os pacientes que apresentavam a FVE reduzida.

Adicionalmente, o tamanho médio do efeito (Cohen's  $d$ ) encontrado foi  $d = 0,71$  e  $0,92$  para o SD2 e CD, respectivamente, caracterizado como um efeito de média a grande significância. Segundo Wolf<sup>29</sup> um Cohen's  $d > 0,50$  é considerado clinicamente significativo, indicando que os achados do estudo são de impacto clínico substancial.

O índice não linear SD2 está relacionado com o índice linear SDNN (STDRR), que representa uma medida global da VFC<sup>1</sup>. Neste contexto, outros autores demonstraram que a melhora em medidas globais da VFC, como o índice SDNN, têm sido associada a redução do risco cardiovascular<sup>30</sup>.

Outro achado considerando a análise não linear da VFC foi o maior valor de CD em pacientes com FVE reduzida após RC. Valores reduzidos do índice CD foram

encontrados em condições de estresse<sup>20</sup>, em pacientes com hipertensão arterial e apnéia obstrutiva do sono<sup>31</sup> e está relacionado a um déficit no controle do sistema nervoso autonômico da FC.

Por consequência, os índices da VFC não lineares têm sido utilizados para estimar a complexidade da dinâmica da FC, uma vez que, esta variável apresenta propriedades caóticas e em geral a reduzida complexidade na dinâmica da FC pode representar menor capacidade de adaptação do marcapasso cardíaco e restrição funcional dos elementos cardiovasculares participantes<sup>20</sup>.

No contexto da cirurgia cardíaca, a redução na complexidade da FC está associada a complicações pós-operatórias tais como IAM, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva e suporte inotrópico prolongado<sup>32,33</sup>. Desta maneira, os achados do presente estudo apontam que os pacientes com FVE reduzida, que apresentam provavelmente maior risco para eventos autonômicos, podem se beneficiar substancialmente com o início precoce de um programa de RC hospitalar.

Adicionalmente, para os índices lineares média RR e rMSSD, foi demonstrado efeito significativo do tempo, sugerindo que estes índices se modificaram durante o período de hospitalização em pacientes submetidos a CRM e RC. No entanto, não foi verificada uma interação do tempo vs grupo. O índice rMSSD é uma medida da VFC obtida pela análise no domínio do tempo e representa a modulação parassimpática como principal mecanismo<sup>1,28</sup>, e desta forma, adaptações benéficas desta medida linear ocorreram para os dois grupos, independentemente da FVE.

Neste estudo, assim como observado em uma investigação anterior<sup>31</sup>, as medidas não lineares da VFC foram mais sensíveis em detectar diferenças nas

adaptações autonômicas entre os pacientes com FVE normal e reduzida submetidos a CRM após a reabilitação comparadas as medidas lineares da VFC.

Embora os pacientes com FVE reduzida tenham apresentado melhores resultados, é importante notar que estudos anteriores<sup>28,34</sup> observaram comprometimento da VFC pós-CRM independentemente da FVE. Este comprometimento também tem sido relacionado ao tempo prolongado de repouso no leito<sup>23</sup>. Assim, a mobilização precoce e o treinamento físico em ambiente hospitalar são amplamente justificados após a CRM, tanto em pacientes com FVE reduzida como para aqueles com função cardíaca preservada.

Interessantemente, um estudo prévio<sup>35</sup> mostrou que o treinamento respiratório tem efeito condicionante sobre o tônus vagal cardíaco. A influência benéfica deste treino foi sugerida ser secundária ao nível de ventilação alcançado durante o treinamento, que seria similar ao obtido no exercício físico. Em nosso estudo, a melhora do controle vagal da FC poderia também ter sido influenciada pelos exercícios respiratórios, no entanto, não foi possível quantificar e distinguir essa influência dos demais componentes do programa de treinamento, o que deve ser considerado em futuras pesquisas.

A disfunção ventricular está associada com aumento da atividade do sistema nervoso autonômico simpático e supressão do parassimpático como uma tentativa de preservar a função cardíaca<sup>23</sup>. Adicionalmente, estudos têm demonstrado que pacientes com pior estado clínico basal são provavelmente aqueles que apresentam maior benefício frente a intervenções<sup>8,11,36</sup>. Tyngsen et al<sup>8</sup> mostraram melhores resultados da VFC após o treinamento físico em pacientes pós-CRM em

comparação com uma coorte pós-IAM. Os autores atribuíram esse achado à menor VFC basal no primeiro grupo e, portanto, com o maior potencial de melhora.

Em nosso estudo, embora o grupo com FVE reduzida tenha apresentado inicialmente pior VFC, a adaptação benéfica observada foi superior em vários índices de VFC, sendo então este achado consistente com investigações anteriores. Além disso, vale ressaltar que alguns índices da VFC (CD e SD2) apresentaram valores médios reduzidos para o grupo FVEN e aumentados para FVER, o que pode ter reforçado as diferenças encontradas entre os grupos.

Outro importante aspecto deste estudo foi a prevalência do diagnóstico clínico de diabetes mellitus em ambos os grupos (30,4% para o grupo FVER vs 54,4% para o grupo FVEN, com uma diferença de 22% entre os grupos,  $P > 0,05$ ), embora nenhum paciente tenha apresentado neuropatia periférica. A diabetes mellitus é um achado comum entre os pacientes submetidos a CRM e está associado ao comprometimento da VFC<sup>37</sup>. Entretanto, em uma análise realizada neste subgrupo, observamos que este achado não influenciou nossos resultados.

### *Limitações*

A generalização dos nossos resultados pode ser limitada pelas características do recrutamento dos pacientes envolvidos neste estudo. Especificamente, os pacientes com FVE gravemente reduzida (FEVE <30%) não foram incluídos no presente estudo, pois representavam a minoria dos casos de CRM no hospital onde o estudo foi realizado. Desta forma, não podemos determinar se os mesmos efeitos benéficos da RC sobre a VFC ocorreriam em pacientes com FVE gravemente comprometida.

Outra importante limitação deste estudo foi a ausência de um grupo controle (sem tratamento com exercício físico). Entretanto, em um estudo prévio controlado e randomizado<sup>10</sup>, nós demonstramos a eficácia de um programa fisioterapêutico hospitalar composto de exercícios físicos na melhora dos índices da VFC em pacientes após CRM. Embora nossos achados prévios suportem o impacto benéfico da reabilitação sobre a VFC neste presente estudo, pesquisas futuras nesta área devem ser conduzidas utilizando um desenho randomizado controlado.

### *Implicações clínicas*

O desequilíbrio autonômico cardíaco é conhecido por afetar negativamente o desfecho clínico em pacientes cardiopatas. Os resultados do presente estudo suportam a utilização da RC precoce, para entre outros defechos clínicos de interesse, melhorar a função autonômica cardíaca. Enquanto a RC ambulatorial a estes pacientes está bem estabelecida, menor foco ainda é dado à importância da fase hospitalar da reabilitação. Nossos achados reforçam a importância para a implementação de programas de exercícios estruturados em ambiente hospitalar.

No âmbito da função autonômica cardíaca, os achados de nossa pesquisa fornecem evidência de que, após a realização da CRM, os pacientes com FVE reduzida são justamente os que experimentam benefícios significativamente mais acentuados ao final da RC hospitalar de curto período, sem apresentar riscos adicionais. Entretanto, nosso estudo não esclarece exatamente os mecanismos pelo quais estas diferentes adaptações ocorrem após a reabilitação.

Em conclusão, nossos dados mostram que, entre pacientes submetidos a CRM e engajados em um programa de RC hospitalar de curto período, aqueles com

FVE reduzida estão mais propensos a melhor adaptação autonômica cardíaca frente a reabilitação composta de exercícios físicos.

## **AGRADECIMENTOS**

*Os autores agradecem a equipe do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (UFSCar) e do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Araraquara pela participação entusiástica neste projeto. Agradecemos aos cirurgiões cardíacos: Sérgio Luzzi, Othon Amaral Neto e Luiz Ricardo P. Dutra e a secretária Joselene Levada pela competente assistência. Agradecemos a todos os pacientes pelo esforço e colaboração entusiástica em todo o estudo. Este estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, São Paulo - FAPESP , Processo N ° 05/59427-7, 09/54194-5 pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil - CNPq.*

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – ESTUDO II

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, Mäkikallio 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 Thommazo 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 preconditioning 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, F.M. *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.

## 4. ESTUDO III

---

**Respostas autonômicas cardíacas induzidas pelo exercício durante a reabilitação hospitalar em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca e com funções ventriculares diferentes.**

*Cardiac autonomic responses exercise-induced during inpatient cardiac rehabilitation in patients undergoing CABG and different ventricular functions.*

*(Este estudo será submetido a um periódico internacional. Autores: Mendes RG, Simões RP, de Souza Melo Costa F, Pantoni CB, Di Thommazo L, Luzzi S, Amaral-Neto O, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A)*

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar se os exercícios físicos realizados na reabilitação cardíaca (RC) hospitalar podem evocar respostas autonômicas cardíacas diferenciadas em pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM) e com funções ventriculares esquerdas (FVE) diferentes. **Desenho:** Estudo clínico prospectivo. **Pacientes:** Quarenta e quatro pacientes submetidos à CRM e divididos em grupo FVE normal (FVEN >55%, n=23) e FVE reduzida (FVER = 35-54%, n=21). **Método:** A resposta autonômica foi avaliada por índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em repouso e durante os exercícios metabólicos e deambulação no primeiro dia pós-operatório (PO1) e antes da alta hospitalar, respectivamente. **Resultados:** No PO1 foram observadas diferenças significativas intragrupo para a média dos intervalos entre os batimentos cardíacos e média da frequência cardíaca entre o repouso e exercício em ambos os grupos. Durante a deambulação foram encontrados menores valores da VFC (STDRR, TINN, SD2, entropia *Shannon* e dimensão de correlação) para FVER, assim como, para a variação entre repouso e deambulação para os índices representativos da VFC total (STDRR, RR tri, TINN e SD2), atividade parassimpática (rMSSD) e da complexidade dos dados (dimensão de correlação) ( $P < 0,05$ ). **Conclusão:** Em pacientes pós-CRM e com FVE normal, o exercício físico realizado na RC hospitalar desencadeou resposta autonômica cardíaca mais atenuada comparado aos pacientes com FVE reduzida. Desta maneira, as intensidades dos exercícios prescritos nesta fase devem ser revistas considerando as diferentes funções ventriculares dos pacientes envolvidos. **Palavras-chave:** revascularização do miocárdio, fisioterapia, exercícios físicos, sistema nervosa autonômico, respostas autonômicas

## ABSTRACT

**Objective:** To assess whether exercise performed in inpatient cardiac rehabilitation (CR) can evoke different cardiac autonomic responses (CAR) in patients undergoing coronary artery bypass graft (CABG) and with left ventricular function (LVF) distinct.

**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:** CAR was assessed by indices of heart rate variability (HRV) at rest and during exercise metabolic and ambulation on the first postoperative day (PO1) and before hospital discharge, respectively.

**Results:** PO1 were observed only significant intragroup differences for mean intervals between heartbeats and mean of heart rate between rest and exercise in both groups. During ambulation were found lower values of HRV (STDRR, TINN, SD2, Shannon entropy and correlation dimension) to LVFR, as well as, for the change between rest and ambulation for the indices representing total HRV (STDRR, RRtri, TINN and SD2), parasympathetic activity (rMSSD) and the complexity of the data (correlation dimension) ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** In patients after CABG and with LVF normal, the exercise in inpatient CR triggered more attenuate cardiac autonomic response compared with patients with normal LVF. Thus, the intensities of the prescribed exercises at this stage should be reviewed considering the different ventricular functions of patients involved.

**Key words:** coronary artery bypass grafting; physiotherapy; exercise therapy; autonomic nervous system; autonomic response.

## INTRODUÇÃO

A manutenção da homeostase cardiovascular frente a diferentes demandas orgânicas e teciduais, é mediada principalmente pelo sistema nervoso autônomo (SNA)<sup>1,2</sup>. Porém, o comprometimento da regulação autonômica cardíaca tem sido amplamente descrito em pacientes após a cirurgia de revascularização do miocárdio (CRM)<sup>3-6</sup>.

A atenuação dos índices da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que representa o método não invasivo mais utilizado na avaliação do controle autonômico cardíaco, é um achado comum na fase pós-CRM imediata<sup>5,7</sup>. Além dos índices da VFC tradicionais, a dinâmica não linear da FC também apresenta-se alterada neste período, caracterizada por redução da complexidade e perda da organização fractal<sup>3,4,6</sup>.

Neste contexto, o prejuízo na regulação autonômica cardiovascular têm sido frequentemente relacionado ao maior índice de morbidade e mortalidade cardiovascular<sup>8,9</sup> e mais especificamente nestes pacientes, a maior ocorrência de isquemia miocárdica e permanência na unidade de cuidados intensivos pós-CRM<sup>6,10</sup>

Contudo, a implementação precoce da reabilitação cardiovascular (RC), composta de exercícios físicos, tem resultado em efeitos benéficos para a função autonômica cardíaca destes pacientes<sup>11</sup>. Adicionalmente, em um estudo prévio<sup>12</sup>, demonstramos que pacientes com menor função ventricular esquerda (FVE) apresentaram maior benefício autonômico cardíaco após a realização da RC durante a internação hospitalar.

Estudos prévios tem demonstrado que a RC precoce, baseada em etapas progressivas de exercício físico, promove mudanças benéficas na VFC em

condições de repouso<sup>11,13</sup>, no entanto, visto que o exercício físico provoca importantes ajustes autonômicos cardíacos<sup>14-15</sup>, investigar a resposta da VFC durante o exercício físico realizado precocemente após a CRM pode permitir uma análise adicional do controle neural da FC.

Desta forma, não é de nosso conhecimento a existência de estudos que tenham avaliado a função autonômica cardíaca durante a realização de exercícios físicos na fase hospitalar da RC em pacientes pós-CRM. Adicionalmente, sabendo que as adaptações autonômicas cardíacas diferem em pacientes com diferenças na FVE após um programa de RC hospitalar no pós-CRM<sup>12</sup>, esta é uma característica clínica que deve ser considerada.

Diante do exposto e na expectativa da melhor compreensão entre a resposta autonômica cardíaca aguda, esforço físico, pacientes pós-CRM e a função ventricular esquerda, o objetivo deste estudo foi determinar se um mesmo exercício físico pode evocar respostas autonômicas cardíacas diferenciadas em pacientes submetidos a CRM e com funções ventriculares diferentes. Desta forma, nós hipotetizamos que o comportamento da VFC durante o exercício físico é diferente entre pacientes submetidos a CRM e com função ventricular esquerda normal ou reduzida.

## **METODOLOGIA**

### **Pacientes**

Este estudo clínico prospectivo foi realizado no hospital Santa Casa de Misericórdia de Araraquara – SP. Os pacientes envolvidos neste estudo apresentaram diagnóstico clínico de DAC e indicação eletiva de CRM realizada com

circulação extracorpórea (CEC). Os procedimentos cirúrgicos foram realizados com mesma técnica cirúrgica e pela mesma equipe de cirurgiões cardíacos.

Foram excluídos deste estudo pacientes que realizaram CRM sem uso de CEC ou concomitante a outro procedimento, além de infarto do miocárdio recente (6 meses), arritmias agudas significativas, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), neuropatia diabética, doenças graves não cardíacas, incapacidade ou recusa para a realização do protocolo proposto.

Todos os pacientes foram esclarecidos e orientados a respeito do estudo e, após concordarem em participar, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa com seres humanos da Universidade Federal de São Carlos (197/2005) (ANEXO A).

Os participantes foram divididos em dois grupos de acordo com a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) avaliada pelo ecocardiograma (método Teichholz), sendo eles: 1) Grupo FVE normal (grupo FVEN, n=23), composto por pacientes com FEVE  $\geq$  55% ou 2) Grupo FVE reduzida (grupo FVER, n=21), composto por pacientes com FEVE entre 35-54%, considerada como redução leve a moderada e de etiologia isquêmica<sup>16</sup>.

## **Protocolo do estudo**

### ***Coleta de dados***

As características dos pacientes, incluindo idade, gênero, massa, estatura, índice de massa corpórea (IMC), fatores de risco cardiovasculares e outros aspectos médicos relevantes foram registrados no período pré-operatório. Ainda neste período, foi realizado um teste de função pulmonar para investigação da presença

de DPOC e aplicado o questionário de Baecke validado no Brasil<sup>17</sup> para avaliar a atividade física basal (habitual) dos pacientes. Foram fornecidas orientações aos pacientes sobre os efeitos da cirurgia na função cardiorrespiratória, rotinas do pós-operatório a respeito do programa de RC.

Os pacientes foram acompanhados no período pós-operatório até a alta hospitalar e os dados cirúrgicos como o tempo de CEC, tempo de clampeamento aórtico, duração da cirurgia bem como, o número de anastomoses confeccionadas também foram registrados.

A frequência cardíaca (FC) e o intervalo entre os batimentos cardíacos consecutivos, chamados de intervalos R-R (iR-R) foram coletados no pré e no pós-operatório em condições de repouso e durante o exercício físico para posterior análise da VFC, correspondendo a medida de desfecho do estudo.

### ***Procedimentos***

***Aquisição dos dados de FC e dos iR-R:*** Um sistema de telemetria Polar S810i (Polar Electro Oy, Kempele, Finlândia) foi utilizado para aquisição dos dados de FC e dos iR-R para posterior análise da VFC. Estes dados foram adquiridos sempre no período da tarde, com os pacientes em vigília e nenhum paciente ingeriu bebidas/alimentos cafeinados ou fumou antes e durante o procedimento. Previamente ao registro dos dados, os indivíduos permaneceram em repouso para estabilização da FC.

Os dados de FC e os iR-R foram adquiridos com o paciente em repouso bem como durante o exercício físico (figura 1 e figura 2):

1) *Avaliação em repouso*: A avaliação em repouso foi realizada com o paciente na posição sentada no pré-operatório, para a caracterização da função autonômica basal, bem como, no primeiro dia após a CRM (1PO) durante o repouso pré-exercícios metabólicos e no dia anterior a alta hospitalar durante o repouso pré-deambulação.

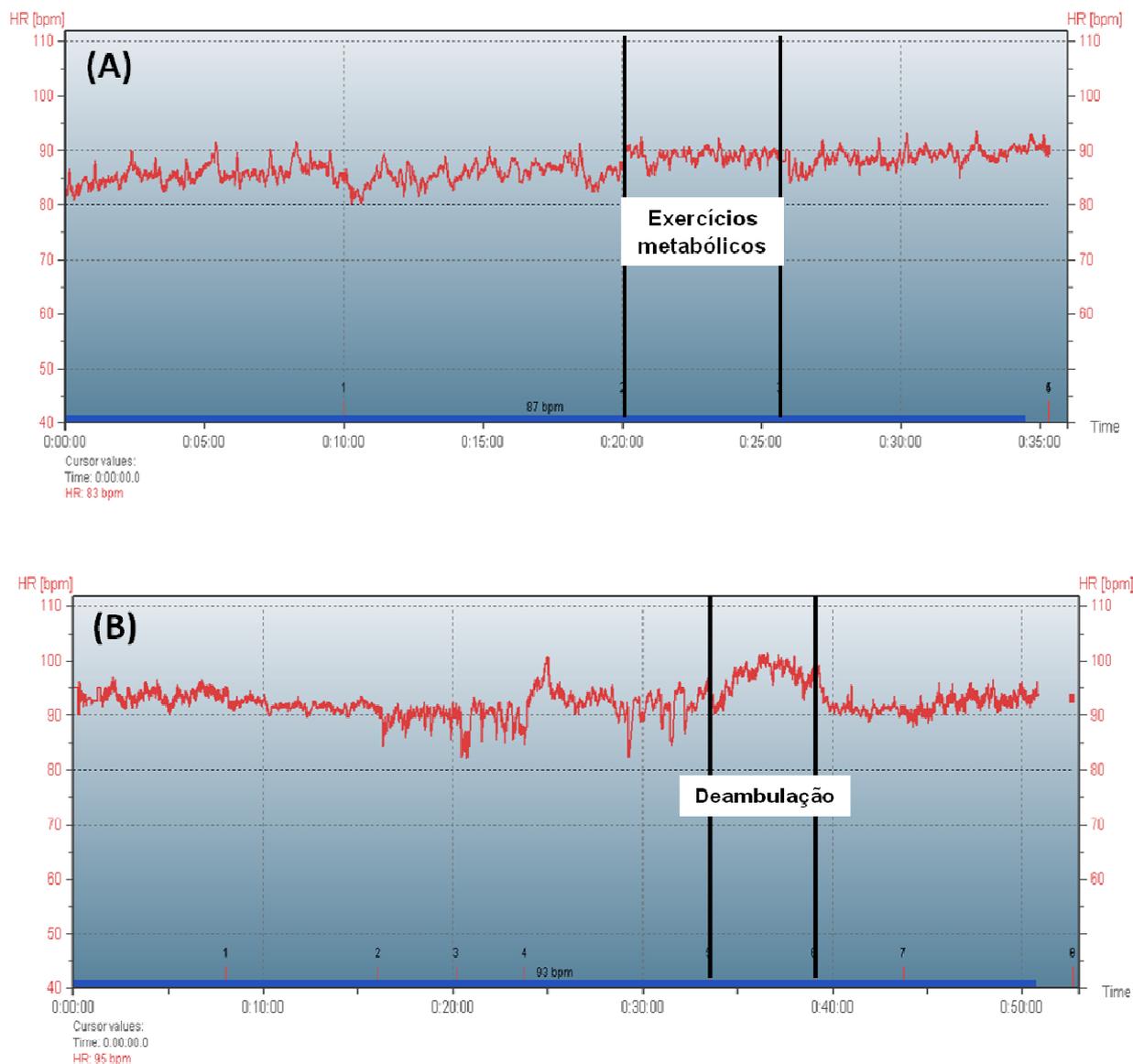
2) *Avaliação em exercício*: A avaliação em exercício foi realizada durante a realização dos exercícios metabólicos (exercícios ativo-assistidos das extremidades superiores e inferiores (tornozelos e punhos, flexão-extensão, 5 séries de 10 repetições) no 1PO e durante a deambulação, realizada por um tempo mínimo de 5 minutos em um corredor plano, no dia anterior a alta hospitalar, sendo que estes exercícios físicos faziam parte do protocolo de RC aplicados aos pacientes pós-CRM.

Antes do início dos registros, os indivíduos foram avaliados e questionados sobre a ocorrência de possíveis eventos (febre, dor, dispnéia, síncope e mal estar geral) que pudessem contra-indicar a participação do paciente no protocolo proposto e, ainda, examinados (temperatura, pressão arterial e FC) para certificar-se de que as condições basais estavam dentro de limites de normalidade.

Além disso, o fisioterapeuta estava atento e os pacientes instruídos a interromperem o protocolo com o aparecimento de sinais e/ou sintomas como fadiga, dor torácica, dispnéia, cianose, palidez, taquicardia e bradicardia.



**Figura 1.** Ilustração dos exercícios físicos realizados para a avaliação da resposta autonômica cardíaca. Em **(A)** = ilustração dos exercícios metabólicos (primeiro dia pós-operatório) e em **(B)** = deambulação (último dia da internação hospitalar).



**Figura 2.** Ilustração da tela de aquisição da FC instantânea durante a realização de exercícios metabólicos no 1º dia pós-operatório (A) e deambulação no dia anterior a alta hospitalar (B) de um dos pacientes estudados.

**Processamento dos sinais de FC e análise da VFC:** Após coletados, os dados de FC e as séries dos iR-R foram transferidos para o *Software Polar Precision Performance* e exportados em arquivo *txt*. Todos os batimentos ectópicos ou artefatos de movimento foram analisados por inspeção visual do sinal na tela do computador. Apenas os segmentos com mais de 90% de batimentos sinusais puros foram incluídos na análise final.

Para a análise da VFC foi utilizado o programa *Kubios HRV Analysis software* (MATLAB, version 2 beta, Kuopio, Finlândia) e tanto para a análise em repouso quanto durante o exercício físico, foi utilizada uma série contendo 300 iR-R sequenciais, conforme preconizado pelo Task Force<sup>18</sup>, correspondendo a um número de tempo variado, sendo que para o sinal obtido durante o exercício físico foram descartados os 30 primeiros segundos do registro.

As propriedades não lineares da VFC, como a complexidade (irregularidade) do processo dinâmico da FC foram analisadas por meio de medidas como a dimensão de correlação<sup>19</sup>, entropia *Shannon*<sup>20</sup> e da amostra<sup>21</sup> e a análise gráfica (plot) de Poincaré<sup>22</sup>.

Uma medida utilizada para avaliar a complexidade da série dos dados temporais foi o índice dimensão de correlação, que representa uma medida da dimensionalidade do espaço ocupado por vetores ou do número de graus de liberdade de uma série temporal, também conhecido como dimensão fractal. De acordo com a literatura, o seu valor será alto para séries R-R caóticas e diminuirá quando a variação da série tornar-se menor ou rítmica, indicando baixa VFC<sup>19</sup>.

Outros índices avaliados foram a entropia de *Shannon* e da amostra que compreendem medidas da regularidade e complexidade da série dos dados

(desordem existente na série), sendo que o maior valor da entropia representa uma série de dados iR-R mais imprevisível<sup>20,21,23</sup>.

Pela análise gráfica de Poincaré, foram obtidos o desvio padrão perpendicular e ao longo da linha de identidade dos iR-R que são SD1 e SD2, respectivamente, SD1 é um parâmetro usualmente interpretado como uma medida da VFC de curto prazo, relacionada principalmente com a arritmia sinusal respiratória (modulação parassimpática) e o SD2 como uma medida da VFC tanto em curto quanto em longo prazo (VFC total)<sup>22</sup>.

As medidas tradicionais lineares da análise da VFC no domínio do tempo foram avaliadas pelo cálculo dos seguintes parâmetros amplamente aceitos: média R-R e seu desvio padrão (STDRR), também chamado de SDNN em ms, raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos (rMSSD) em ms, e as formas geométricas como o índice triangular (RR tri) e interpolação triangular dos iR-R (TiINN) em ms<sup>18</sup>.

O STDRR representa um índice global de VFC (VFC total) e reflete todos os componentes cíclicos responsáveis pela variabilidade no período de registro; rMSSD reflete as alterações da modulação autonômica que são predominantemente vagal mediadas e os índices de geométricos da VFC são uma estimativa da VFC total<sup>24</sup>.

***Programa de intervenção fisioterapêutica hospitalar:*** No pós-operatório, todos os pacientes participaram de um mesmo programa supervisionado e diário de mobilização precoce, conforme descrito previamente<sup>11,12</sup> e com estimativa do gasto inicialmente fixada em 2 equivalentes metabólicos (METs) evoluindo para 4 METs<sup>25,26</sup>.

O programa teve início no PO1 com continuidade até a alta hospitalar. A deambulação pelo corredor plano do hospital foi realizada pelo paciente a partir do PO3, com duração de 5 minutos evoluindo para 10 minutos para os dias subsequentes de internação hospitalar. A FC durante o protocolo de exercícios foi monitorada e limitada a 20 bpm acima do valor basal de repouso, por meio do sistema Polar S810i, de acordo com recomendações prévias<sup>26</sup>.

Além disso, os pacientes realizaram exercícios de respiração profunda a partir da capacidade residual funcional até a capacidade pulmonar total (40 respirações profundas, divididas em 4 séries de 10 repetições incluindo pausa de 5 segundos ao final de cada inspiração), seguidos de tosse e/ou técnica de expiração forçada - huff (realizados com apoio manual na incisão cirúrgica). Os pacientes foram orientados a repetirem estes exercícios respiratórios e a tossir mesmo na ausência do fisioterapeuta.

### **Análise estatística**

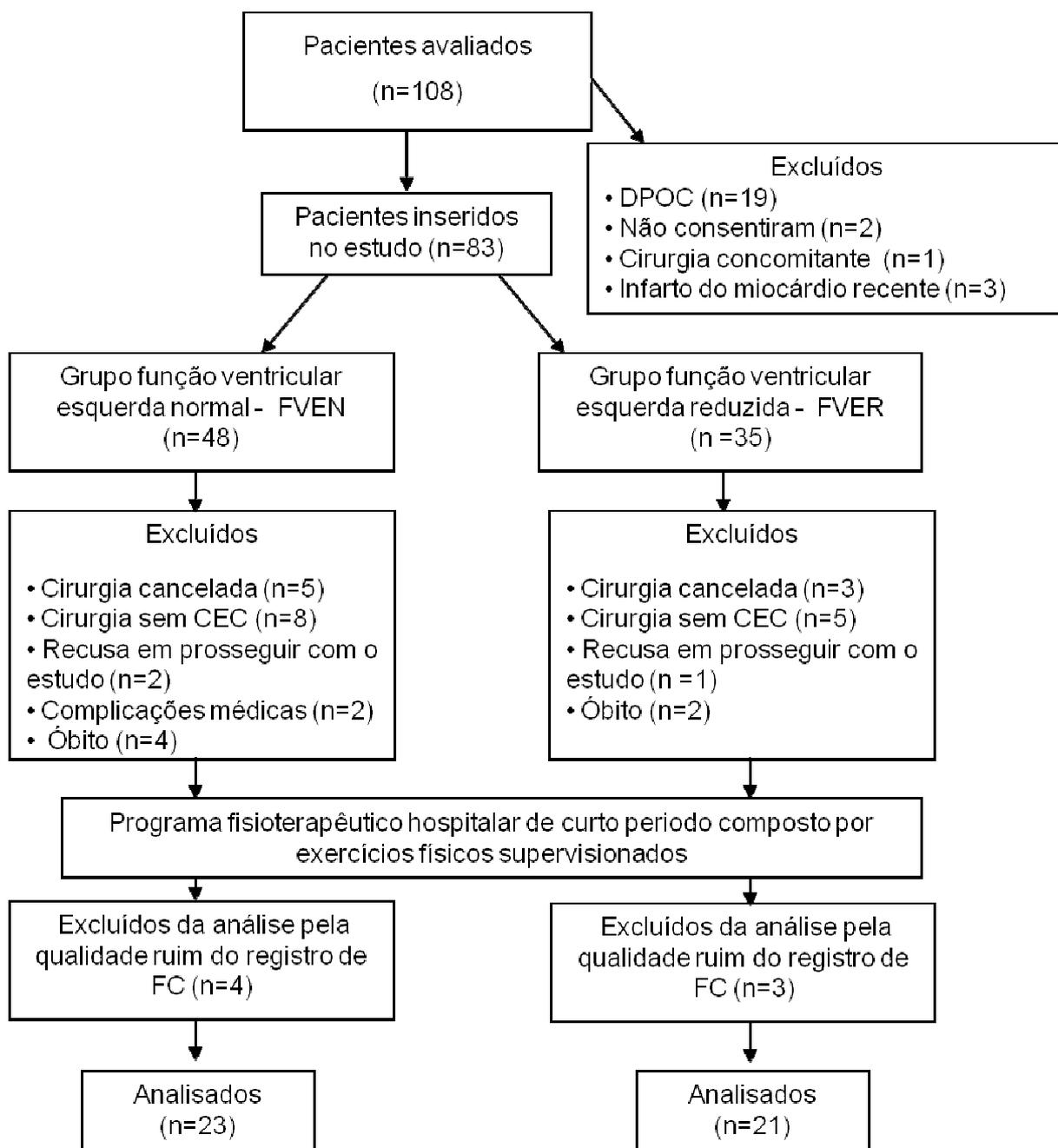
As análises estatísticas foram realizadas utilizando o programa estatístico *StatSoft Statistica 5.5, software Inc.* A normalidade dos dados foi analisada pelo teste *Shapiro-Wilks*. Para a comparação entre os grupos foi utilizado o teste T de *Student* não pareado para análise dos dados contínuos e o teste exato de *Fisher* para análise dos dados categóricos. Para a comparação intragrupo foi utilizado o teste T de *Student* pareado. A probabilidade de erro do tipo I foi estabelecida em 0,05.

## RESULTADOS

### *Características basais*

Durante o período de junho de 2006 a março de 2008, foram avaliados 108 pacientes com diagnóstico clínico de DAC e indicação de CRM para a participação deste estudo. Entretanto, desta amostra inicial foram excluídos 25 pacientes, restando 83 pacientes que foram divididos em dois grupos de acordo com a função ventricular esquerda. Após 39 exclusões no decorrer do estudo restaram 44 pacientes para a análise final, sendo 23 pertencentes ao grupo com função ventricular esquerda normal e 21 pacientes pertencentes ao grupo com função ventricular esquerda reduzida. O fluxograma com o detalhamento da participação dos pacientes no estudo pode ser visualizado na figura 3.

As características basais dos pacientes envolvidos no estudo estão devidamente declaradas na tabela 1. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos estudados para os dados basais demográficos, bem como para o perfil de risco cardiovascular (história tabágica, presença de hipertensão arterial, diabetes mellitus e dislipidemia), nível de atividade física basal, tratamento farmacológico, dados cirúrgicos, hospitalares, bem como, para a quantidade de dias de participação na reabilitação cardíaca. Nesta tabela basal, no entanto, é possível observar a diferença na FEVE entre os grupos.



**Figura 3.** Fluxograma mostrando a participação dos pacientes no estudo.

**Tabela 1.** Dados demográficos, clínicos e operatórios dos pacientes com função ventricular esquerda normal e reduzida.

	<b>Grupo FVEN</b>	<b>Grupo FVER</b>	<b>Valor de P</b>
	n=23	n=21	
Idade, anos	60±9,5	56±7,8	0,22
Gênero masculino, número (%)	17 (73,9)	16 (76,2)	1,00
Massa, kg	75±13	73±14	0,59
Estatura, m	1,6±0,08	1,6±0,06	0,91
Índice de massa corpórea, kg/m <sup>2</sup>	27±4,0	27±5,0	0,66
Fração de ejeção do VE, %	61,7±5,7	43,8±4,7	0,0001
Atividade física basal, total médio*	4,25±1,1	4,15±1,2	0,80
<b>Fatores de risco</b>			
História tabágica, número (%)	17 (73,9)	19 (90,5)	0,45
Hipertensão arterial, número (%)	18 (78,3)	15 (71,4)	0,73
Diabetes mellitus, número (%)	7 (30,4)	11 (52,4)	0,22
Dislipidemia, número (%)	11 (47,8)	12 (57,1)	0,56
<b>Tratamento farmacológico</b>			
β-bloqueadores, número (%)	15 (65,2)	15 (71,4)	0,75
Inibidores de ECA, número (%)	10 (43,5)	8 (38,1)	0,76
Antagonistas de cálcio, número (%)	1 (4,3)	-	1,00
<b>Dados per e pós-operatórios</b>			
Tempo CEC, min	68±21	69±22	0,70
Tempo de clampeamento aórtico, min	37±14	36±12	0,79
Duração da cirurgia, min	182±60	215±69	0,11
Anastomoses, número	2,6±0,6	2,5±0,6	0,82
Tempo de reabilitação hospitalar, dias	5,1±1,1	4,6±0,9	0,23

Dados apresentados em média±DP ou número (percentagem) de indivíduos, VE= ventrículo esquerdo; FVEN=função ventricular esquerda normal; FVER=função ventricular esquerda reduzida; ECA= enzima conversora de angiotensina; CEC= circulação extracorpórea. \*avaliada pelo questionário de Baecke.

### *Variabilidade da frequência cardíaca*

Com relação à caracterização da função autonômica cardíaca basal dos pacientes, esta pode ser visualizada na tabela 2, por meio de índices lineares e não lineares da VFC obtidos no pré-operatório da CRM em condições de repouso, onde observamos valores significativamente maiores de alguns índices da VFC para o grupo composto de pacientes com FVE normal comparado aqueles com FVE reduzida ( $P < 0,05$ ).

Os índices lineares e não lineares da VFC avaliados no primeiro dia após a CRM em condições de repouso e durante a realização dos exercícios metabólicos podem ser visualizados na tabela 3. Foram observadas significativas diferenças intragrupo para alguns índices da VFC (Média RR, Média FC,  $P < 0,05$ ) entre o repouso e exercício em ambos os grupos. Entretanto, nenhuma diferença intergrupo foi verificada na VFC em condições de repouso bem como durante a realização dos exercícios ( $P > 0,05$ ).

A tabela 4 demonstra as respostas dos índices VFC elicitadas durante a realização da deambulação no último dia da internação hospitalar de pacientes com FVE normal e reduzida, onde foi possível observar menores valores de índices lineares (STDRR e TINN,  $P < 0,05$ ) e não lineares (SD2, entropia *Shannon* e dimensão de correlação,  $P < 0,05$ ) para o grupo FVER comparado ao FVEN.

Adicionalmente, os resultados da VFC obtidos por meio do delta de variação (repouso x deambulação) no último dia da internação hospitalar de pacientes com FVE normal e reduzida estão ilustrados na figura 4. Foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos para todas as variáveis ilustradas.

Importante ressaltar que nenhum dos pacientes apresentou sinais e / ou sintomas de intolerância ao exercício físico bem como nenhuma intercorrência clínica foi observada no decorrer do estudo.

**Tabela 2.** Índices lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) avaliados no pré-operatório da cirurgia de revascularização do miocárdio em condições de repouso.

	<b>Grupo FVEN</b>	<b>Grupo FVER</b>	<b>Valor de P</b>
	n=23	n=21	
<b>VFC linear</b>			
Média RR, ms	963±134	911±157	0,26
STD RR, ms	20±5,5	15±7,5	0,01
Média FC, 1/min	63,9±8,6	68,7±11,0	0,13
rMSSD, ms	20±8,2	15±8,2	0,04
RR tri	5,7±1,8	4,4±1,9	0,03
TINN, ms	92±29	68±34	0,02
<b>VFC não linear</b>			
SD1, ms	15±5,6	9,9±5,2	0,008
SD2, ms	37±19	29±15	0,17
Entropia <i>Shannon</i>	3,11±0,4	3,16±0,3	0,65
Entropia da amostra	1,65±0,3	1,54±0,3	0,24
Dimensão de correlação	0,81±1,0	0,40±0,46	0,06

Dados apresentados em média±DP, FVEN=função ventricular esquerda normal; FVER=função ventricular esquerda reduzida. VFC= variabilidade da frequência cardíaca, SD= desvio-padrão, R-R=intervalos R-R; rMSSD = raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; RRtri = índice triangular; TINN = interpolação triangular dos iR-R.

**Tabela 3** – Índices lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) avaliados no primeiro dia após a cirurgia cardíaca em condições de repouso e durante os exercícios metabólicos em pacientes com função ventricular esquerda normal e reduzida.

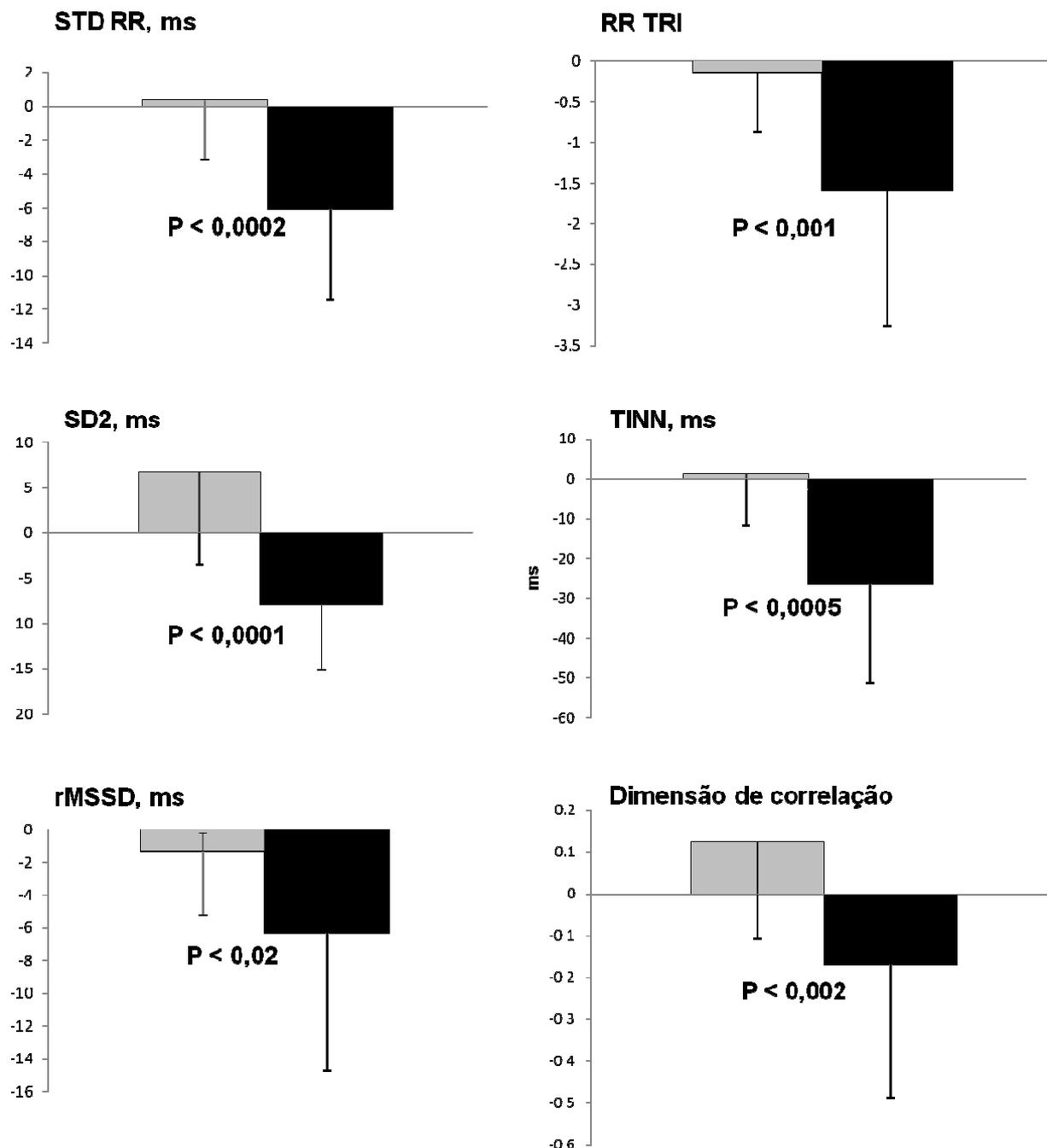
	<b>Grupo FVEN, n=23</b>		<b>Grupo FVER, n=21</b>	
	Repouso	Exercícios metabólicos	Repouso	Exercícios metabólicos
<b>VFC linear</b>				
Média RR, ms	716,3±87,5	679,8±74,9*	689,1±103,4	668,4±105,9*
STDRR, ms	9,7±6,1	9,1±5,5	9,4±4,9	7,3±4,5
Média FC, 1/min	83,4±11,8	89,3±9,9*	87,1±15,2	93,0±13,5*
rMSSD, ms	8,3±5,1	8,9±5,3	9,4±6,7	8,4±6,4
RR tri	2,9±1,3	2,7±1,0	2,8±1,1	2,6±1,3
TINN, ms	46,1±22,8	50,2±34,1	43,1±21,0	38,7±22,2
<b>VFC não linear</b>				
SD1, ms	5,9±3,6	6,4±3,8	7,4±5,6	7,0±6,2
SD2, ms	20,6±14,0	20,4±18,5	15,9±6,2	15,4±6,1
Entropia <i>Shannon</i>	3,3±0,4	3,3±0,4	3,2±0,4	3,4±0,4
Entropia da amostra	1,3±0,4	1,4±0,3	1,4±0,3	1,5±0,3
Dimensão de correlação	0,16±0,3	0,14±0,4	0,06±0,1	0,05±0,1

Dados apresentados em média±DP, FVEN=função ventricular esquerda normal; FVER=função ventricular esquerda reduzida. VFC= variabilidade da frequência cardíaca, SD= desvio-padrão, R-R=intervalos R-R; rMSSD = raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; RRtri = índice triangular; TINN = interpolação triangular dos iR-R. \* diferença significativa intragrupo (P<0,05).

**Tabela 4** - Índices lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante a deambulação no último dia da internação hospitalar de pacientes com função ventricular esquerda normal (FVEN) e reduzida (FVER).

	<b>Grupo FVEN</b> n=23	<b>Grupo FVER</b> n=21	<b>Valor de P</b>
<b>VFC linear</b>			
Média RR, ms	697,8±83,2	678,1±109,1	0,52
STDRR, ms	8,9±4,7	6,1±2,7	0,04
Média FC, 1/min	87,2±10,6	90,7±14,4	0,39
rMSSD, ms	8,2±4,1	7,4±3,2	0,49
RR tri	2,4±0,9	2,1±0,6	0,23
TINN, ms	45,8±24,9	30,6±14,8	0,03
<b>VFC não linear</b>			
SD1, ms	5,3±2,5	5,3±2,3	0,94
SD2, ms	21,3±9,1	14,8±8,9	0,04
Entropia <i>Shannon</i>	3,9±0,4	3,6±0,5	0,02
Dimensão de correlação	0,2±0,2	0,08±0,2	0,02

Dados apresentados em média±DP, FVEN=função ventricular esquerda normal; FVER=função ventricular esquerda reduzida. VFC= variabilidade da frequência cardíaca, SD= desvio-padrão, R-R=intervalos R-R; rMSSD = raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças entre os iR-R sucessivos; RRtri = índice triangular; TINN = interpolação triangular dos iR-R.



**Figura 4** – Delta de variação (repouso x deambulação) para os índices lineares e não lineares da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) avaliados no último dia da internação hospitalar de pacientes com função ventricular esquerda normal (barras cinzas) e reduzida (barras pretas).

## DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo obter evidências sobre a resposta autonômica cardíaca de pacientes submetidos a CRM e com funções ventriculares diferentes durante o exercício físico realizado no período de internação hospitalar. A resposta autonômica cardíaca elicitada pelo protocolo de exercício físico proposto mostrou-se mais atenuada para pacientes com função ventricular esquerda normal.

Este achado pode ser verificado pelos menores valores encontrados para o grupo FVER durante a deambulação para índices da VFC lineares (STDRR e TINN) e não lineares (SD2, entropia *Shannon* e dimensão de correlação), demonstrando necessidade de maiores ajustes autonômicos para o grupo FVER e sugerindo que a intensidade de exercício proposta tenha sido insuficiente para eliciar as mesmas respostas para os pacientes do grupo FVEN.

Adicionalmente, a análise da variação entre repouso e deambulação também demonstrou menores valores dos índices representativos da VFC total (STDRR, RR tri, TINN e SD2), bem como para o índice rMSSD, representativo da atividade parassimpática e da dimensão de correlação, representativo da complexidade do sinal, para o grupo FVER comparado ao FVEN.

Os componentes do SNA modulam continuamente as propriedades rítmicas do coração a fim de atender as diferentes demandas metabólicas impostas<sup>2,14,15,27</sup>. Neste contexto, a VFC tem sido utilizada para investigação das respostas e adaptações autonômicas cardíacas resultantes dos programas envolvendo exercícios físicos<sup>28-32</sup>.

O exercício físico é um componente chave da RC hospitalar<sup>33</sup>, entretanto, vários estudos clínicos têm revelado a atenuação dos índices da VFC após a CRM<sup>3-7</sup>, com conseqüente instabilidade elétrica e maior risco de eventos adversos<sup>6,9,10</sup>. Desta maneira, investigar a VFC durante a realização de exercícios nesta fase, contribuiria para melhor compreensão das respostas autonômicas, fornecendo subsídios para a prescrição mais adequada da intervenção fisioterapêutica comumente aplicada a estes pacientes.

Estudos prévios já demonstraram que a realização de exercícios físicos durante a fase I da RC pode auxiliar na recuperação do balanço autonômico cardíaco pós-IAM<sup>13</sup>, bem como, pós-CRM<sup>11</sup>, entretanto, as adaptações autonômicas foram avaliadas em condições de repouso e após a realização dos protocolos de exercícios. Desta maneira, este estudo descreve, pela primeira vez, a resposta (aguda) autonômica cardíaca durante a realização de exercício físico realizado na fase hospitalar da RC em pacientes após a realização da CRM.

Adicionalmente, com relação aos pacientes envolvidos, nosso estudo prévio<sup>12</sup> demonstrou que a FVE basal dos pacientes influencia as adaptações autonômicas após um protocolo de RC (aproximadamente 5 dias). Entretanto a resposta neurocardíaca de pacientes com diferentes FVE durante o mesmo exercício físico ainda precisava ser investigado. Neste sentido, o presente estudo foi conduzido onde demonstramos uma resposta autonômica mais atenuada frente ao exercício físico para pacientes com função ventricular esquerda normal.

Durante a execução dos exercícios físicos, o ajuste da função autonômica cardíaca deve ocorrer para adequação da atividade do coração à perfusão tecidual<sup>2</sup>. Neste contexto, a magnitude destes ajustes parece ser dependente das

características do exercício<sup>2,34</sup>. Estudos prévios demonstraram que estas respostas dependem da intensidade da atividade física, com a modulação parassimpática tendendo a redução progressiva até sua completa retirada em aproximadamente 50 a 60% do  $VO_2$  pico onde as respostas simpáticas começam a aumentar<sup>35-37</sup>.

No presente estudo, diante da realização de um mesmo exercício físico (deambulação), resposta mais atenuada foi verificada para o grupo FVE normal, uma vez que o grupo FVER apresentou redução mais acentuada do índice representativo da atividade parassimpática (rMSSD) e de índices relacionados à VFC total (SD2, RR tri, TINN e STDRR).

A redução destes índices da VFC durante a realização do exercício físico é um comportamento esperado a fim de proporcionar aumentos necessários na FC, volume sistólico (VS), débito cardíaco (DC) e pressão arterial<sup>38</sup>. Neste contexto, nossos resultados demonstram menor necessidade de ajustes cardiovasculares para o grupo FVEN diante do mesmo protocolo de exercício físico proposto para pacientes com FVER.

Os índices não lineares relacionados à complexidade cardiovascular também apresentaram menores valores para os pacientes com FVER durante a deambulação e, em acordo com nossos achados, tem sido sugerido que a redução da modulação vagal representa o mais importante modulador da dinâmica não linear da VFC<sup>39</sup>.

Em contraste, outros autores demonstraram redução da complexidade da dinâmica não linear em condições de ativação simpática (*tilt* teste, exercício dinâmico, *hand grip*) o que dificulta a compreensão exata da contribuição do SNA, uma vez que, condições associadas com a retirada vagal estão frequentemente

associadas a simpatoexcitação<sup>40,41</sup>. Entretanto, no nosso estudo observamos apenas redução de um índice relacionado à supressão da modulação parassimpática, o que atribuímos a baixa intensidade do protocolo proposto.

A diferença intergrupo observada na resposta autonômica induzida pelo exercício pode estar relacionada ao fato de que durante a deambulação, a aquisição da posição ortostática por si reduz a pressão venosa central (PVC) com consequente redução do VS (mecanismo Frank Starling). Além disso, com o início da deambulação, embora a contração muscular (músculos da panturrilha) restaure o retorno venoso, normalizando a PVC e o DC, o consumo de oxigênio se eleva exigindo uma readequação do DC<sup>42</sup>, sugerindo desta maneira que, para esta intensidade de exercício uma necessidade de maior ajuste autonômico para os pacientes com comprometimento da função ventricular.

O aumento da demanda de oxigênio induzido pela mobilização precoce após cirurgia cardíaca pode ser compensado por aumento do índice cardíaco ou aumento da extração de oxigênio, de acordo com Kirkeby-Garstad e colaboradores<sup>43</sup>, porém estes autores não avaliaram a resposta autonômica cardíaca para comparações com nossos achados. No presente estudo, as medidas de DC e de saturação venosa de oxigênio (SVO<sub>2</sub>), permitiriam uma descrição mais precisa das repostas compensatórias.

Outros autores avaliaram a resposta do exercício de carga constante e baixa intensidade a pacientes pós-CRM, porém em fase II da RC, e também encontraram resposta de redução da modulação parassimpática e nenhum indicio de aumento da modulação simpática<sup>36</sup>. Em nosso estudo, verificamos uma resposta de redução da atividade vagal mais acentuada para o grupo FVER embora ambos tenham realizado

a deambulação em um corredor plano, o que dispense um gasto energético aproximado de 4 METs (aproximadamente  $14\text{ml O}_2\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ), entretanto, este gasto energético não foi avaliado diretamente para verificar possíveis diferenças que justificassem nossos achados.

Além disso, embora a FC tenha sido controlada para não ultrapassar 20 bpm da FC basal durante o exercício físico<sup>26</sup> e o percentual da FC máxima predita para a idade durante a deambulação não tenha apresentado significância estatística entre os grupos ( $55\pm 7\%$  vs  $57\pm 11\%$  para o grupo FVEN vs FVER, respectivamente), a intensidade relativa definida como leve, de acordo com *American College of Sports Medicine* (ACSM)<sup>44</sup>, corresponde o percentual de até 54% da FC máx e desta forma, mesmo sem significância estatística esta diferença pode ter influenciado as respostas apresentadas pelos pacientes com disfunção ventricular.

Desta maneira, a intensidade aplicada aos pacientes com FVE normal parece não ter sido suficiente para evocar respostas autonômicas durante o exercício físico como as observadas em pacientes com disfunção ventricular. Adicionalmente, nosso estudo prévio<sup>12</sup> demonstrou que pacientes com FVER apresentaram melhor adaptação autonômica cardíaca, avaliada em repouso, após RC composta de exercícios físicos (aproximadamente 5 dias) sugerindo também que a intensidade de exercício aplicada pode ter limitado os benefícios para o grupo FVEN.

Neste contexto, especulamos que intensidades maiores que as utilizadas no presente estudo aos pacientes com FVE normal poderiam ser mais apropriadas. Este aspecto merece maiores investigações em estudos futuros.

Importante destacar que durante a realização do exercício físico de menor intensidade, como foi o caso dos exercícios metabólicos (aproximadamente 2 METs), executados no 1PO, embora tenha sido observado um aumento significativo da FC (e inversamente uma redução da média RR) para ambos grupos, comparando repouso com o exercício, nenhuma outra diferença nos índices da VFC, sugerindo a redução da atividade vagal foi observada. Uma possível explicação para este achado pode ser o fato de que os ajustes parassimpáticos sejam mínimos para o exercício de intensidade muito baixa<sup>45</sup>, e considerando que, logo após a CRM os índices da modulação parassimpática já se encontram muito reduzidos<sup>3,5</sup>, a resposta autonômica pode ter ficado comprometida neste momento.

Cabe ressaltar também que os pacientes realizaram diariamente o protocolo de intervenção fisioterapêutica composto de exercícios físicos (por aproximadamente 5 dias), o que pode ter influenciado a resposta autonômica frente aos exercícios realizados no último dia da internação, uma vez que já demonstramos uma adaptação benéfica na regulação neurocardíaca em repouso após a RC fase hospitalar (fase I)<sup>11</sup>.

Também devemos considerar que a deambulação era realizada sempre após a execução do protocolo de exercícios físicos de membros superiores e inferiores, enquanto que os exercícios metabólicos não foram precedidos de nenhuma atividade física. Embora tenha sido realizado um período de repouso entre as atividades propostas, a atividade realizada anteriormente pode ter influenciado nossos resultados. Desta maneira, estudos futuros devem ser conduzidos para avaliar a resposta elicitada pela deambulação em pacientes que não participaram da RC.

Outro ponto a ser destacado é que o aumento da frequência respiratória e do volume corrente em resposta ao exercício pode ter contribuído para a redução da modulação parassimpática da FC<sup>46</sup>. Neste sentido, o controle das variáveis respiratórias durante as avaliações poderia fornecer informações adicionais a respeito das diferenças encontradas.

Adicionalmente, cabe ressaltar que os ajustes cardiovasculares frente ao exercício físico são governados por um controle neural complexo, baseado na interação entre diferentes subsistemas, centrais e periféricos, mecanismos reflexos, fatores locais, metabólicos e humorais<sup>47</sup>. Desta maneira devemos considerar que mecanismos adicionais envolvem a resposta autonômica ocorrida durante o exercício o que pode ter influenciado os nossos achados, sendo que mais estudos a este respeito são necessários.

### *Limitações*

Algumas limitações do nosso estudo devem ser levadas em consideração. A não inclusão de pacientes com FVE gravemente reduzida (FEVE <30%) não nos permite inferir se as mesmas respostas autonômicas diante da RC ocorreriam em pacientes com FVE gravemente comprometida. Outra importante limitação deste estudo foi a ausência do controle das variáveis respiratórias, frequência respiratória e volume corrente, bem como, a ausência de parâmetros adicionais para avaliação da intensidade do exercício proposto (como por exemplo, escala de Borg). Finalmente, a presença de um grupo controle composto de pacientes não inseridos na RC poderia trazer contribuições aos nossos achados, assim, pesquisas futuras devem ser conduzidas utilizando um desenho randomizado controlado.

### *Implicação clínica*

A relevância deste estudo relaciona-se ao fato de que a DAC permanece como a principal causa de mortalidade e incapacitação no mundo, sendo a CRM o procedimento de escolha das formas mais severas desta patologia, entretanto, resultando em danos à função autonômica cardiovascular, o que torna o paciente mais suscetível a instabilidade elétrica e eventos adversos. Neste contexto, é de extrema importância a melhor compreensão das respostas autonômicas cardíacas elicitadas pelos exercícios físicos, para pacientes com diferentes características clínicas, sendo que a intervenção fisioterapêutica deve ser enfaticamente recomendada e com prescrição adequada nesta fase crítica em que estes pacientes se encontram.

Finalmente, podemos concluir que para os pacientes submetidos a CRM que apresentaram FVE normal, o exercício físico (deambulação) realizado na fase de RC hospitalar desencadeou resposta autonômica cardíaca mais atenuada quando comparados aos pacientes com função ventricular reduzida. Desta maneira, as intensidades dos exercícios prescritos nesta fase devem ser revistos considerando as diferentes funções ventriculares dos pacientes envolvidos.

### **AGRADECIMENTOS**

*Os autores agradecem a equipe do Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar (UFSCar) e do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Araraquara pela participação entusiástica neste projeto. Agradecemos os cirurgiões cardíacos: Sérgio Luzzi, Othon Amaral Neto e Luiz Ricardo P. Dutra e a secretária Joselene Levada pela competente assistência. Agradecemos a todos os pacientes pelo esforço e colaboração entusiástica em todo o estudo. Este estudo foi apoiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, São Paulo - FAPESP , Processo*

*N ° 05/59427-7, 09/54194-5 pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brasil - CNPq.*

**REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS – ESTUDO III**

1. Williamson JW, Fadel PJ, Mitchell JH. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Exp Physiol* 2006;91(1):51-8.
2. 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(5):342-62.
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;25:320–6.
4. Wu Z-K, Vikman S, Laurikka J, et al. Nonlinear heart rate variability in CABG patients and the preconditioning effect. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:109–13.
5. 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):R124-31.
6. 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(4):1026-31.
7. Birand A, Akgul F, Bozkurt A, Kudaiberdieva GZ, Saliu S, Topcuoglu MS. Serial changes of heart rate variability after coronary artery bypass surgery. *Journal of Clinical and Basic Cardiology* 1999; 2(1), 69-72.

8. Dao TK, Youssef NA, Gopaldas RR, et al. Autonomic cardiovascular dysregulation as a potential mechanism underlying depression and coronary artery bypass grafting surgery outcomes. *J Cardiothorac Surg* 2010;5:36.
9. 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;93:69–80.
10. Laitio TT, Mäkikallio TH, Huikuri HV, et al. Relation of heart rate dynamics to the occurrence of myocardial ischemia after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2002;89(10):1176-81.
11. 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):1320-7.
12. 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):720-7.
13. Santos-Hiss MD, Melo RC, Neves VR, 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(10):835-42.
14. 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(5):342-62.

15. Perini R, Veicsteinas A. Heart rate variability and autonomic activity at rest and during exercise in various physiological conditions. *Eur J Appl Physiol* 2003;90(3-4):317-25.
16. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification. *J Echocardiogr* 2006; 7: 79-108.
17. Florindo AA, Latorre MRDO. Validação do questionário de Baecke de avaliação da atividade física habitual em homens adultos. *Rev Bras Med Esp* 2003;9:121-8.
18. 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;93:1043–65.
19. 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.
20. Viola AU, Tobaldini E, Chellappa SL, Casali KR, Porta A, Montano N. Short-term complexity of cardiac autonomic control during sleep: REM as a potential risk factor for cardiovascular system in aging. *PLoS One* 2011;6(4):e19002.
21. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Jun;278(6):H2039-49.
22. Piskorski J, Guzik P. Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas* 2007;28: 287–300.

23. Porta A, Guzzetti S, Montano N, Furlan R, Pagani M, Malliani A, Cerutti S. Entropy, entropy rate, and pattern classification as tools to typify complexity in short heart period variability series. *IEEE Trans Biomed Eng* 2001;48(11):1282-91.
24. Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 514–22.
25. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, 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.
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. Lahiri MK, Kannankeril PJ, Goldberger JJ. Assessment of autonomic function in cardiovascular disease: physiological basis and prognostic implications. *J Am Coll Cardiol* 2008;51(18):1725-33.
28. 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;79:175–82.
29. 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.
30. 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;19:843–9.

31. Castello V, Simões RP, Bassi D, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A. Impact of Aerobic Exercise Training on Heart Rate Variability and Functional Capacity in Obese Women After Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg* 2010 .[Epub ahead of print].
32. Camillo CA, Laburu Vde M, Gonçalves NS, et al. Improvement of heart rate variability after exercise training and its predictors in COPD. *Respir Med* 2011;105(7):1054-62.
33. Herdy AH, Marcchi PL, Vila A, et al. Pre- and postoperative cardiopulmonary rehabilitation in hospitalized patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2008;87(9):714-9.
34. Iellamo F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. *Auton Neurosci* 2001;90(1-2):66-75.
35. Yamamoto Y, Hughson RL, Peterson JC. Autonomic control of heart rate during exercise studied by heart rate variability spectral analysis. *J Appl Physiol*. 1991;71(3):1136-42.
36. Brown CA, Wolfe LA, Hains S, Ropchan G, Parlow J Heart rate variability following coronary artery bypass graft surgery as a function of recovery time, posture, and exercise. *Can J Physiol Pharmacol* 2004;82(7):457-64.
37. Kamath MV, Fallen EL, McKelvie R. Effects of steady state exercise on the power spectrum of heart rate variability. *Med Sci Sports Exerc* 1991;23(4):428-34.

38. Alonso DO, Forjaz CLM, Rezende LO, et al. Comportamento da frequência cardíaca e da sua variabilidade durante as diferentes fases do exercício físico progressivo máximo. *Arq Bras Cardiol* 1998;71(6):787-92.
39. Beckers F, Verheyden B, Ramaekers D, Swynghedauw B, Aubert AE. Effects of autonomic blockade on non-linear cardiovascular variability indices in rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2006;33(5-6):431-9.
40. Hagerman I, Berglund M, Lorin M, Nowak J, Sylvén C. Chaos-related deterministic regulation of heart rate variability in time- and frequency domains: effects of autonomic blockade and exercise. *Cardiovasc Res* 1996;31(3):410-8.
41. Porta A, Gnechchi-Ruscione T, Tobaldini E, Guzzetti S, Furlan R, Montano N. Progressive decrease of heart period variability entropy-based complexity during graded head-up tilt. *J Appl Physiol* 2007;103(4):1143-9.
42. Kirkeby-Garstad I, Sellevold OF, Stenseth R, Skogvoll E, Karevold A. Marked mixed venous desaturation during early mobilization after aortic valve surgery. *Anesth Analg* 2004;98(2):311-7.
43. Kirkeby-Garstad I, Sellevold OF, Stenseth R, Skogvoll E. Mixed venous oxygen desaturation during early mobilization after coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49(6):827-34.
44. ACSM Position Stand. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness, and flexibility in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1998;30:975-91.

45. Brown CA, Wolfe LA, Hains S, Ropchan G, Parlow J. Spontaneous baroreflex sensitivity after coronary artery bypass graft surgery as a function of gender and age. *Can J Physiol Pharmacol.* 2003;81(9):894-902.
46. Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration. *Auton Neurosci* 2001;90(1-2):47-56.
47. Williamson JW, Fadel PJ, Mitchell JH. New insights into central cardiovascular control during exercise in humans: a central command update. *Exp Physiol* 2006;91(1):51-8.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS**

---

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

O presente estudo trouxe importantes considerações com relação as adaptações e respostas da modulação autonômica cardíaca frente a intervenção fisioterapêutica aplicada aos pacientes na fase I da reabilitação cardíaca após a realização da cirurgia de revascularização do miocárdio, bem como, contribuições relacionadas a influência que a função ventricular exerce nos ajustes e adaptações autonômicas cardíacas:

- Demonstramos a eficácia de um programa fisioterapêutico supervisionado de exercícios físicos em curto período, realizado durante a internação pós-CRM, na melhora da função autonômica cardíaca, sugerindo assim que a RC pode ser uma ferramenta eficaz e não farmacológica para a melhora da modulação autonômica em pacientes após CRM.

- Desmonstramos que entre pacientes submetidos a CRM e engajados em um programa de RC hospitalar de curto período, aqueles com FVE reduzida estão mais propensos a melhor adaptação autonômica cardíaca frente a reabilitação composta de exercícios físicos.

- Concluimos também que para os pacientes submetidos a CRM que apresentaram FVE reduzida, o exercício físico realizado na fase de RC hospitalar desencadeou resposta autonômica cardíaca mais marcante quando comparados aos pacientes com função ventricular normal, sugerindo que as intensidades dos exercícios prescritos nesta fase devam ser analisadas considerando as diferentes funções ventriculares dos pacientes envolvidos.

Neste momento, diante dos resultados encontrados acreditamos que a continuidade do estudo é extremadamente válida diante dos vários questionamentos que ainda cercam nossa pesquisa. Assim, como desdobramentos dos achados do presente estudo, pesquisas futuras devem ser conduzidos considerando:

- Avaliação de pacientes submetidos a outros procedimentos cardíacos cirúrgicos como as cirurgias de troca ou plastia valvares, para avaliar a ocorrência ou não dos mesmos efeitos benéficos encontrados neste estudo.

- Avaliação de protocolos de exercícios com diferentes abordagens como a dissociação entre exercícios respiratórios e mobilização precoce e intensificação do protocolo aplicado, para determinar a real contribuição de cada componente do programa para os resultados observados bem como a relação dose-resposta.

- Inclusão de pacientes com FVE gravemente reduzida (FEVE <30%) para determinar se os mesmos efeitos benéficos da RC sobre a VFC ocorreriam nestes pacientes.

- Avaliação de um grupo controle na investigação da influência da função ventricular, pois embora nossos achados prévios suportem o impacto benéfico da reabilitação sobre a VFC, um desenho randomizado controlado

- A análise dos componentes respiratórios (frequência respiratória e volume corrente) para determinar a influência que exercem nos resultados obtidos principalmente nas avaliações durante o exercício físico.

## **6. APÊNDICES**

---

## APÊNDICE A

---

**Versão em inglês do estudo I:** “Short-term supervised inpatient physiotherapy exercise protocol improves cardiac autonomic function after coronary artery bypass graft surgery – a randomised controlled trial.”

*Artigo publicado na revista Disability and Rehabilitation. 2010;32(16):1320-7.  
Autores: Mendes RG, Simões RP, De Souza Melo Costa F, Pantoni CB, Di Thommazo L, Luzzi S, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A.*

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 MENDES<sup>1</sup>, RODRIGO POLAQUINI SIMÕES<sup>1</sup>,  
FERNANDO DE SOUZA MELO COSTA<sup>1</sup>, CAMILA BIANCA FALASCO PANTONI<sup>1</sup>,  
LUCIANA DI THOMMAZO<sup>1</sup>, SÉRGIO LUZZI<sup>2</sup>, APARECIDA MARIA CATAI<sup>1</sup>,  
ROSS ARENA<sup>3</sup> & AUDREY BORGHI-SILVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Physiotherapy, Federal University of Sao Carlos, São Carlos, SP, Brazil, <sup>2</sup>Irmandade Santa Casa Misericórdia Hospital, Araraquara, SP, Brazil, and <sup>3</sup>Department 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) $\alpha$ 1, DFA $\alpha$ 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  $\sim 2$  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  $\pm 20$  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 ( $\leq 11$  beats per box, DFA $\alpha$ 1), and long-term ( $\geq 11$  beats per box, DFA $\alpha$ 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  $\sim 10$  bpm and a variability of 12 bpm. The estimated sample size was determined to be  $\sim 22$  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.

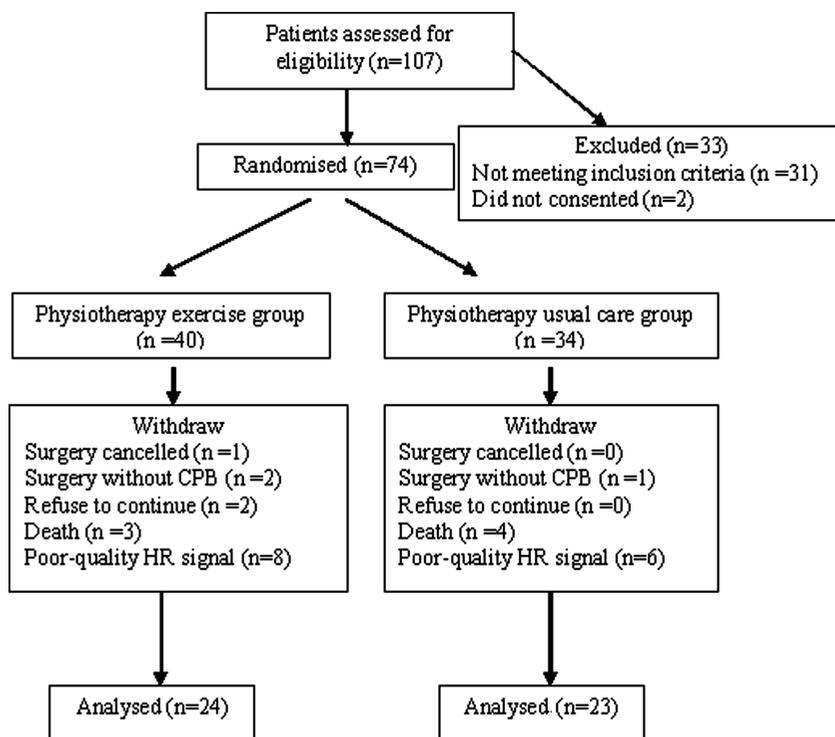


Figure 1. Flowchart of patients through the study period.

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  $\beta$ -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 $\alpha$ 1 and DFA $\alpha$ 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 <sup>2</sup>	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.

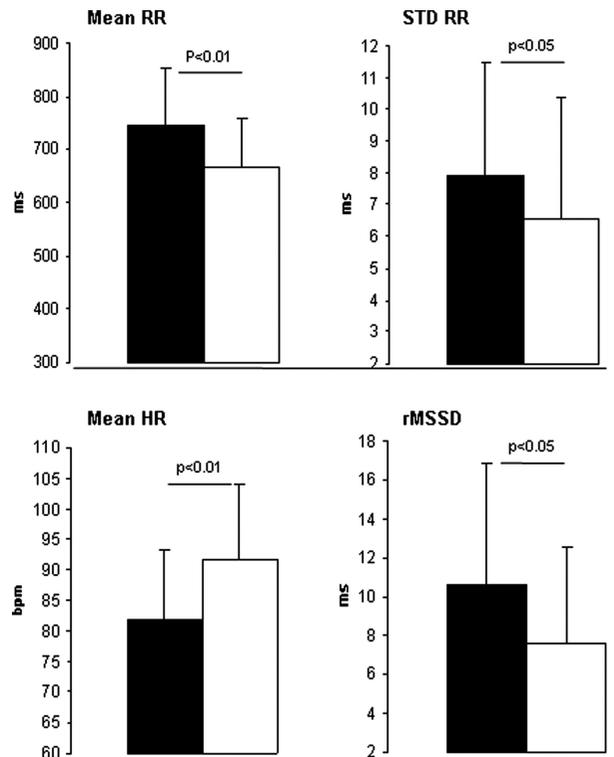


Figure 2. Post-operative time domain heart rate variability outcomes in physiotherapy exercise group (black bars) and physiotherapy usual care group (white bars).

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

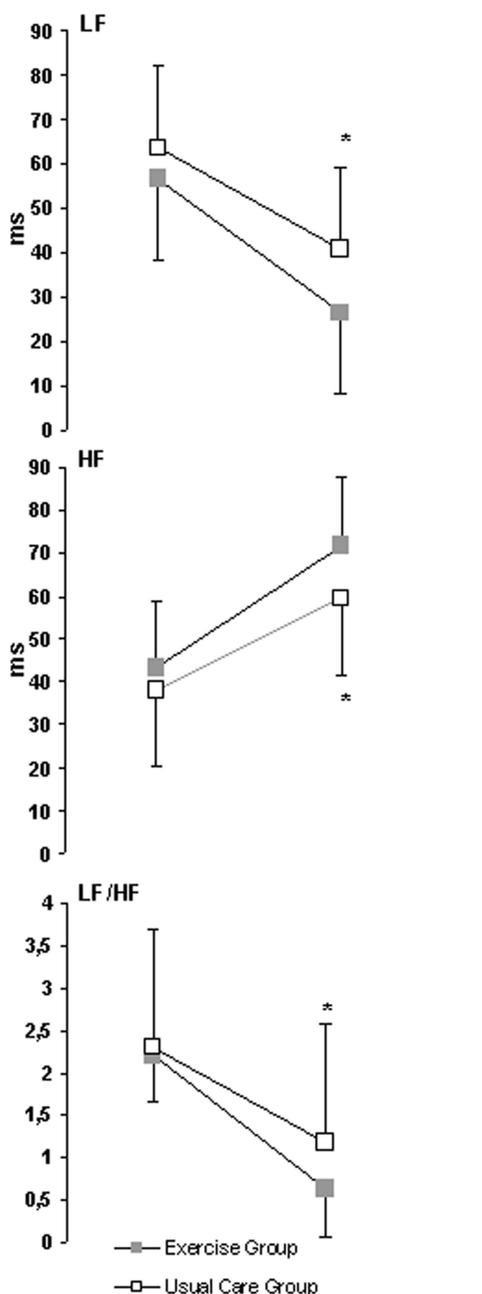


Figure 3. Pre- and post-operative frequency domain heart rate variability parameters in physiotherapy exercise group (closed square) and physiotherapy usual care group (opened square).

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  $\beta$ -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.

## APÊNDICE B

---

**Versão em inglês do estudo II:** “Left-ventricular function and autonomic cardiac adaptations after short-term inpatient cardiac rehabilitation: A prospective clinical trial.”

*Artigo publicado no Journal of Rehabilitation Medicine 2011 Jul;43(8):720-7.  
Autores: Mendes RG, Simões RP, de Souza Melo Costa F, Pantoni CB, Di Thommazo L, Luzzi S, Amaral-Neto O, Catai AM, Arena R, Borghi-Silva A.*

ORIGINAL REPORT

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

Renata Gonçalves Mendes, MSc<sup>1</sup>, Rodrigo Polaquini Simões, MSc<sup>1</sup>, Fernando de Souza Melo Costa, MSc<sup>1</sup>, Camila Bianca Falasco Pantoni, PT<sup>1</sup>, Luciana Di Thommazo, PT<sup>1</sup>, Sérgio Luzzi, MD<sup>2</sup>, Othon Amaral-Neto, MD<sup>2</sup>, Aparecida Maria Catai, PhD<sup>1</sup>, Ross Arena, PhD<sup>3</sup> and Audrey Borghi-Silva, PhD<sup>1</sup>

From the <sup>1</sup>Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Nucleus of Research in Physical Exercise, Federal University of Sao Carlos, <sup>2</sup>Irmadade Santa Casa Misericordia Hospital, Araraquara, Sao Paulo, Brazil, and <sup>3</sup>Physical 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 <sup>a</sup>	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).

<sup>a</sup>Each 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/m<sup>2</sup>, but none of the subjects were > 35 kg/m<sup>2</sup>. 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

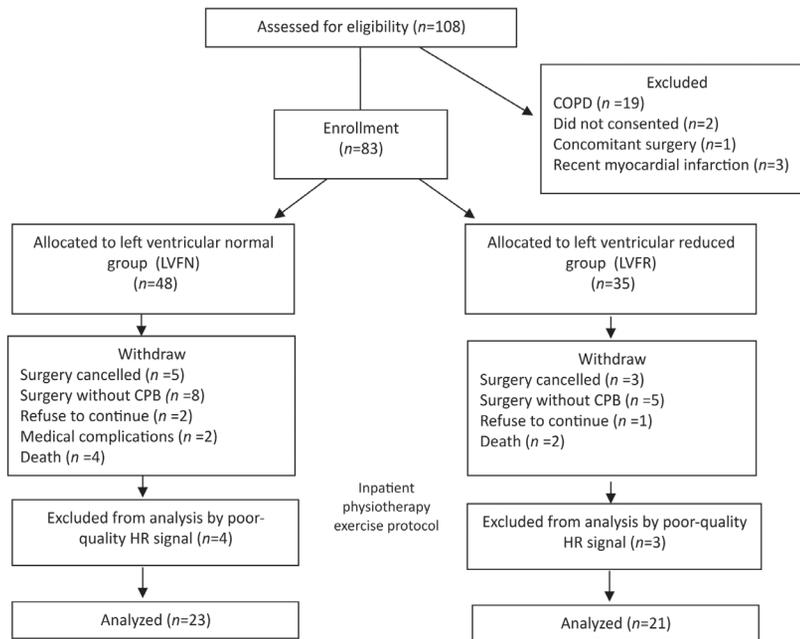


Fig. 1. Patient's participation.

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 <sup>2</sup> , 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.

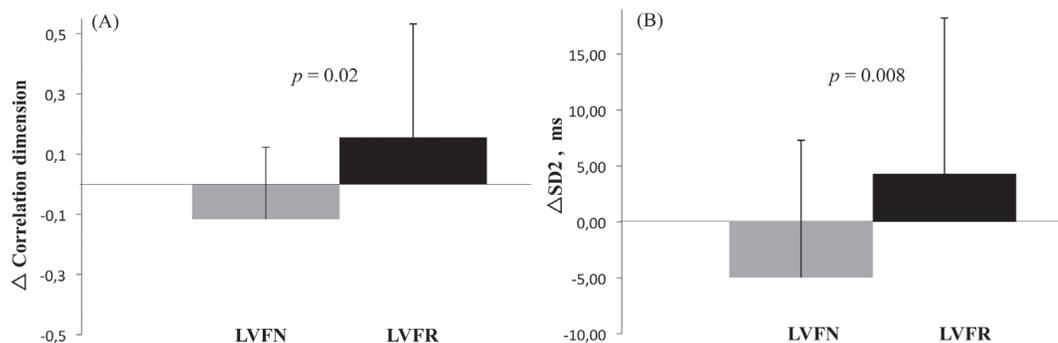


Fig. 2. Changes in heart rate variability parameters between left ventricular function normal (LVFN) and reduced (LVFR) group. (A) Correlation dimension. (B): SD2. LVFN (grey bars); LVFR (black bars). Changes were calculated as (post-rehabilitation (discharge) – pre-rehabilitation (first post-operative)). 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
<b>Non-linear HRV</b>							
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**
<b>Linear HRV</b>							
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 LVEF 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, Tupek 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, Mäkikallio 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 Thommaso 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.

## **7. ANEXOS**

---

## **ANEXO A**

---

Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFSCar



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  
 progg@power.ufscar.br - www.progg.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.3.2), 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.

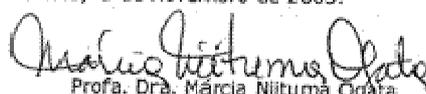
#### 2. Avaliação do projeto

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 Nilumã Ogata  
 Coordenadora do CEP/UFSCar

**ANEXO B**

---

Termo de consentimento livre e esclarecido

**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 :Pr<sup>fa</sup>.Dr<sup>a</sup>. Audrey Borghi Silva e orientanda: Renata Gonçalves Mendes

Eu, \_\_\_\_\_, \_\_\_\_\_ anos de idade, portador do  
 RG nº \_\_\_\_\_ residente a Rua (Av) \_\_\_\_\_  
 nº: \_\_\_\_\_ 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 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

\_\_\_\_\_  
 Prof<sup>fa</sup>. Dr<sup>a</sup>. Audrey Borghi Silva

\_\_\_\_\_  
 Renata Gonçalves Mendes

Núcleo de Pesquisa em Exercício Físico – NUPEF

Telefone para contato do laboratório: (16) 3351-8705 Renata Gonçalves Mendes e Audrey Borghi-Silva