GUILHERME BUZON GREGORES

Efeitos hemodinâmicos de duas estratégias de ventilação mecânica protetora em um modelo suíno de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

São Paulo

2011

GUILHERME BUZON GREGORES

Efeitos hemodinâmicos de duas estratégias de ventilação mecânica protetora em um modelo suíno de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Doutor em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de Concentração:

Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres

Orientador:

Profa. Dra. Maria Angélica Miglino

São Paulo

2011

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

2433
FMVZ

Gregores, Guilherme Buzon
Efeitos hemodinâmicos de duas estratégias de ventilação mecânica protetora em um modelo suíno de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo / Guilherme Buzon Gregores. -- 2011.
96 f. : il.

Tese (Doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2011.

Programa de Pós-Graduação: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.
Área de concentração: Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres.

Orientador: Profa. Dra. Maria Angélica Miglino.

1. Ventilação mecânica. 2. Estratégia ventilatória protetora. 3. Avaliação hemodinâmica. 4. Tomografia por impedância elétrica. 5. Modelo experimental suíno. I. Título.

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: GREGORES, Guilherme Buzon

Título: Efeitos hemodinâmicos de duas estratégias de ventilação mecânica protetora em um modelo suíno de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências

Data: ____ /____ /_____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____Instituição:_____

Assinatura:_____Julgamento:_____

Prof. Dr. _____Instituição:_____

Assinatura:_____Julgamento:_____

Prof. Dr. _____Instituição:_____

Assinatura:_____Julgamento:_____

Prof. Dr. _____Instituição:_____

Assinatura:_____Julgamento:_____

Prof. Dr. _____Instituição:_____

Assinatura:_____Julgamento:_____

DEDICO

À Deus, pela fé que me mantém vivo e fiel à vida honesta de trabalho e de estudo, a Ti Toda Honra e toda Glória agora e sempre.

À minha Mãe, Rosângela, mãe zelosa e amorosa, presente em todos os momentos da minha vida, a quem tudo devo.

Ao meu Pai, Orlando, tal Pai tal Filho, tenho certeza que este trabalho só pode chegar até aqui por sua ajuda, a quem tudo devo.

À minha Esposa, Leandra, a quem eu dedico toda a paciência, companheirismo, acertos e discussões, da vida da tese.

Às minhas irmãs, Ana Laura e Maria Gabriela, é mais uma conquista para nossa família.

Aos meus sobrinhos, Gabriel e Rafael, e ao meu cunhado Ricardo.

À minha Avó, Vó Cida, adorável, Vózinha de tantas receitas.

À minha Avó, Deli, tenho muito carinho, gratidão.

Ao Yang Lord, meu irmãozinho, “cão”, pelos grandes momentos de prazer e ausência, e a tarta “jaboti”.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Profª. Drª. Maria Angélica Miglino,

Orientadora, por depositar toda a sua experiência em meu pequeno grande potencial, na liberdade e escolha do tema, em me aceitar como pós graduando que com pequenas lições me fizeram conhecer melhor mais esta etapa da vida, minhas gratidões são enormes.

Ao Prof. Dr. Mauro Roberto Tucci,

Ao ser humano notável, que com muita paciência, co-orientou e deu suporte intelectual e emocional para a elaboração deste trabalho. Ao depositar em mim a confiança e o desafio necessário para que eu seguisse em frente, necessário para continuar mais este trabalho, meu profundo agradecimento.

A pesquisadora Susimeire Gomes,

Serei eternamente grato. A oportunidade de fazer parte deste grupo de pesquisa foi trilhada por sua indicação e confiança. Agradeço a você ter me indicado, pelo meu profissionalismo e dedicação.

Ao Prof. Dr. Marcelo Amato,

Sou muito agradecido, tendo me aceito, fazendo parte deste grupo de pesquisa, sendo o que é (um intelectual esplendoroso) uma das pessoas mais simples que já conheci.

Ao Prof. Dr. Carlos Carvalho,

Excelentíssimo, seu profissionalismo é inquestionável. Fiquei muito lisonjeado em acreditar em mim.

AGRADECIMENTOS

Esta pesquisa é uma parte de um estudo maior. Verifiquei sendo o projeto de pesquisa mais complexo que participei até o momento. De fato as dificuldades não foram poucas e demandaram esforço e sacrifício para serem vencidas. Todavia, mesmo que o caminho percorrido tenha sido longo, sinuoso e repleto de encruzilhadas, obtive a colaboração de todos envolvidos no projeto de pesquisa e no curso de pós-graduação. Cada gesto de ajuda está anotado na minha memória, aumentando o meu sentimento e gratidão.

Este trabalho é fruto de empenho acadêmico e profissional de muitas pessoas.

A todos que fazem parte do LIM 09 e participaram do estudo: Marcelo Beraldo, Raquel Belmiro, Adriana Hirota, Eduardo Leite, Ricardo Cordioli, Vinícios Torsani, entre outros.

À Professora Érika Branco, por ter aceitado o convite e fazer parte da minha vida na pós graduação com muita dedicação e sempre em alto astral.

À Professora Rosa Cabral, acho que se não fosse a confiança depositada em mim para anestesiar seus animais não teria conhecido o LIM 09 (em 2006), pois foi a responsável por ter me levado até onde estou hoje.

À todos os Professores do departamento Anatomia Veterinária e Cirurgia, que com os seus ensinamentos pude verificar a dedicação plena que exercem sua profissão.

Aos meus irmãos que conheci e fazem parte da minha vida e história em São Paulo, Vandeco, Thiago Aloia e Samentinho, que sem eles não teria chegado até aqui, pois a torcida foi grande.

À todos os outros amigos que fiz na pós-graduação da Veterinária, meus agradecimentos.

A secretária do LIM 09, Neide Ribeiro, pelo trabalho, dedicação e profissionalismo.

A técnica bióloga, do laboratório, Otília Batista, pela dedicação que exerce no LIM 09.

Aos amigos Maicon Silva e Jaqueline Martins, secretários do Setor de Anatomia dos Animais Domésticos e Silvestres da FMVZ-USP, por toda a prestatividade e paciência que dispuseram, durante esses anos que tiveram seus serviços muito bem prestados.

Aos funcionários da secretaria de Pós-Graduação da FMVZ-USP, em especial a Cláudia Lima pela dedicação e profissionalismo.

Aos funcionários da Biblioteca Virginie Buff D'Ápice, pela prestatividade, profissionalismo, paciência e amizade, especialmente à Elza Faquim.

Agradeço aos animais que cederam com a vida, os ensinamentos para que melhor sejam os tratamentos para os animais e humanos.

A todos aqueles que, de uma maneira ou outra, compartilharam para que esta tese se tornasse realidade, o meu ilustre profundo agradecimento.

RESUMO

GREGORES, G. B. Efeitos hemodinâmicos de duas estratégias de ventilação mecânica protetora em um modelo suíno de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. [Hemodynamic effects of two strategies of protective ventilation in porcine model of Acute Respiratory Distress Syndrome]. 2011. 96 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) cursa com insuficiência respiratória e necessidade de ventilação mecânica invasiva (VMI). A mortalidade desta síndrome é elevada, mas pode ser reduzida com o uso de estratégias protetoras de ventilação mecânica que usam baixo de volume corrente (VC), geralmente 6ml/Kg ou menos, para minimizar a lesão causada pelo ventilador. Algumas destas estratégias de ventilação protetora utilizam valores elevados de PEEP que podem produzir instabilidade hemodinâmica. O objetivo deste estudo foi comparar, em um modelo experimental suíno de SDRA, os efeitos hemodinâmicos causados por duas estratégias de ventilação mecânica protetora: uma que utiliza PEEP ajustado pela Tomografia de Impedância Elétrica (OLA) e a outra, a mais comumente utilizada na prática clínica (ARDSNET), em que a PEEP é ajustada através de uma tabela. Foram utilizados 17 animais após randomização (8 no grupo OLA; 9 no grupo ARDSNET) que foram ventilados por 42 horas. As variáveis foram analisadas utilizando ANOVA de medidas repetidas. Antes da radomização, os grupos não apresentavam diferenças nos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios. Considerando o período de 42 horas de estudo: 1) o grupo OLA utilizou valores maiores de PEEP, obteve uma melhor oxigenação, mas com valores de $PaCO_2$ mais elevado; não houve diferença entre os grupos para o platô de pressão, mas o delta de pressão foi menor no grupo OLA o que pode minimizar o risco de lesão pulmonar induzida pelo ventilador; 2) o grupo OLA apresentou valores de índice cardíaco (IC) menores durante o estudo, mas não houve um comprometimento aos órgãos alvos conforme pode ser constatado pelos valores normais do lactato arterial e pelos valores de saturação do sangue venoso misto maiores do que no grupo ARDSNET; 3) pela análise de regressão múltipla pode se observar que o aumento da PEEP esteve associado com aumento da pressão média de artéria pulmonar (PMAP), mas redução do IC e da pressão arterial média, enquanto que o aumento da $PaCO_2$ esteve associado com um aumento da PMAP e do IC. Concluímos que uma estratégia ventilatória protetora para SDRA cujo ajuste de PEEP é guiado por TIE, quando comparada com outra estratégia protetora comumente utilizada na prática clínica por um período de 42 horas, determina uso de valores maiores de PEEP, o que melhora a oxigenação e minimiza o delta de pressão, mas causa redução do IC que não resulta em isquemia tecidual.

Palavras-chave: Ventilação mecânica. Estratégia ventilatória protetora. Avaliação hemodinâmica. Tomografia por impedância elétrica. Modelo experimental suíno.

ABSTRACT

GREGORES, G. B. Hemodynamic effects of two strategies of protective ventilation in porcine model of acute respiratory distress syndrome. [Efeitos hemodinâmicos de duas estratégias de ventilação mecânica protetora em um modelo suíno de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo]. 2011. 96 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2011.

The Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) is associated with respiratory failure and need for invasive mechanical ventilation (IMV). The mortality of this syndrome is high, but can be reduced with the use of protective strategies of mechanical ventilation using low tidal volume (V_T), usually 6ml/Kg or less, to minimize the damage caused by the ventilator. Some of these strategies of protective ventilation use high levels of PEEP that can produce hemodynamic instability. The aim of this study was to compare, in an experimental pig model of ARDS, the hemodynamic effects caused by two strategies of protective ventilation: one strategy adjusts PEEP values using Electrical Impedance Tomography (EIT-OLA) and the other, the most commonly used in clinical practice (ARDSNET), in which PEEP is adjusted through a table. Seventeen animals were randomized (8 in OLA group; 9 in ARDSNET group) that were ventilated for 42 hours. The variables were analyzed using repeated measures ANOVA. Before randomization, the groups had no difference in hemodynamic and respiratory parameters. Considering the period of 42 hours of study: 1) OLA group used higher values of PEEP, had a better oxygenation but with higher values of $PaCO_2$; there was no difference between groups for the plateau pressure, but the delta pressure was lower in OLA group which can minimize the risk for ventilator-induced lung injury; 2) the OLA group showed lower values of cardiac index (CI) during the study, but there was no damage to target organs as showed by normal blood lactate values and values of mixed venous blood saturation greater than in ARDSNET; 3) multiple regression analysis revealed that, increasing PEEP was associated with increasing in mean pulmonary artery pressure (MPAP), but reduction CI and mean arterial pressure, while increasing in $PaCO_2$ was associated with an increase in MPAP and CI. We conclude that a protective ventilatory strategy for ARDS whose setting of PEEP is guided by EIT, when compared with other protective strategy commonly used in clinical practice for a period of 42 hours requires the use of higher values of PEEP, which improves oxygenation and minimizes delta pressure, but causes reduction of CI that does not result in tissue ischemia.

Keywords: Mechanical ventilation. Protective strategy ventilation. Hemodynamic evaluation. Electrical impedance tomography. Experimental pig model.

LISTA DE ABREVIATURAS

ARDSNET	Acute Respiratory Distress Syndrome Network
ATI	Anestesia total intravenosa
bpm	batimentos por minuto
Cm	centímetros
cmH_2O	centímetros de água
CO_2	dióxido de carbono
CP	complacência Pulmonar
DC	débito cardíaco
DP	delta de pressão de pulso
ECG	eletrocardiograma
AEP	água extravascular pulmonar
FC	Frequência Cardíaca
FiO_2	Fração Inspirada de Oxigênio
FM	Faculdade de Medicina
FR	Frequência respiratória
g/dL	gramas por decilitro
G1	grupo ARDSNET
G2	grupo OLA
H	hora
HC	hospital das clínicas
IAEP	índice da água extravascular pulmonar
IC	índice cardíaco
L/min	Litros por minuto
LBA	Lavado Bronco Alveolar
LIM 09	Laboratório de Investigação Médica 09
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
Ltda	limitada
µg/kg/h:	microgramas por quilograma por hora
mEq/L	miliequivalente por litro
mg/dL	miligramas por decilitro
mg/kg/h	miligramas por quilograma por hora
mg/kg	miligramas por quilograma
ml/Kg	mililitros por quilograma
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio

mmol/L	milimol por litro
MPA	Medicação Pré Anestésica
MRA	manobra de recrutamento alveolar
Mrpm	movimentos respiratórios por minuto
OLA	“Open Lung Aprouch”
P/V	Pressão/Volume
$PaCO_2$	Pressão Parcial Arterial de Dióxido de Carbono
PAM	Pressão Arterial Média
PaO_2	Pressão Parcial Arterial de Oxigênio
PAP	Pressão da Artéria Pulmonar
Pava	Pressão de abertura da via aérea
PEEP	Positive and-expiratory pressure
PEFP	Pressão expiratória final positiva
pH	potencial de hidrogênio
PMAP	Pressão Média da Artéria Pulmonar
PMN	Polimorfonucleares
PoAP	Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar
Pt	Perfusão tecidual
PVC	Pressão Venosa Central
SaO_2	saturação arterial de oxigênio
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SP	São Paulo
SVO_2	saturação venosa de oxigênio
TI	tempo inspiratório
TIE	Tomografia por Impedância Elétrica
USP	Universidade de São Paulo
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VC	volume corrente
LPIV	lesão pulmonar induzida pelo ventilador
VM	Ventilação Mecânica
VMI	Ventilação Mecânica Invasiva
VSIT	Volume de sangue intratorácico
VPC	ventilação por pressão controlada
VPP	variação de pressão de pulso
VVS	variação do volume sistólico

LISTA DE SIMBOLOS

%	porcentagem
±	mais ou menos
<	menor
>	maior
≤	igual ou menor
≥	igual ou maior
®	registro
ºC	graus Celsius
ΔP	delta de pressão
ΔPP	delta de pressão de pulso

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Distribuição da cinta de eletrodos ao redor da caixa torácica de um suíno em 3D.....38

Figura 2 – Cópia da tela do software mostrando uma titulação decremental da PEEP, onde se evidencia uma diminuição progressiva da hiperdistensão pulmonar (em branco) bem como o aumento progressivo do colapso pulmonar (em azul) 39

Figura 3 – O gráfico demonstra uma titulação decremental da PEEP, hiperdistensão pulmonar (em azul), colapso pulmonar (em verde) e a curva de complacência dinâmica do sistema respiratório (laranja). 39

Figura 4 – Fotografia da imagem de tomografia computadorizada de um corte sagital em modo de visualização na janela de mediastino. a: imagem de pulmão de suíno saudável. b: imagem de pulmão de suíno com presença de colapso...40

Figura 5 – Esquema de manobra de recrutamento e titulação da PEEP.....43

Figura 6 – Evolução da relação PaO_2/FiO_2 ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica.....57

Figura 7 – Evolução da PEEP ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica 58

Figura 8 – Evolução da pressão de platô ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica.....59

Figura 9 – Evolução delta de pressão ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica 60

Figura 10 – Evolução do volume corrente ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica.....61

Figura 11 – Evolução da pressão parcial de gás carbônico ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica 62

Figura 12 – Evolução do Índice cardíaco ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica.....63

Figura 13 – Evolução do Índice do volume sistólico ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica.....64

Figura 14 – Evolução da pressão arterial média ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica.....65

Figura 15 – Evolução da pressão média da artéria pulmonar ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica 66

Figura 16 – Evolução da frequência cardíaca ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica.....67

Figura 17 – Evolução da pressão de oclusão da artéria pulmonar ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica 68

Figura 18 – Evolução do lactato ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica 69

Figura 19 – Evolução da saturação venosa mista de oxigênio ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica 70

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Tabela com descrição das variáveis hemodinâmicas.....45

Quadro 2 – Tabela com descrição das variáveis respiratórias.....46

Quadro 3 – Tabela com descrição das variáveis gasométricas.....46

Quadro 4 – Tabela com descrição das variáveis sanguíneas (Hemograma e Bioquímico).....47

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Tabela com descrição das variáveis respiratórias, hemodinâmicas e gasométricas dos grupos ARDSNET e OLA no inicio do protocolo de ventilação mecânica protetora.... 50

Tabela 2 – Tabela com descrição das variáveis respiratórias e gasométricas dos grupos ARDSNET e OLA nos tempos 0 hora e 42 horas de ventilação mecânica protetora.....51

Tabela 3 – Tabela com descrição das variáveis hemodinâmicas dos grupos ARDSNET e OLA nos tempos 0 hora e 42 horas de ventilação mecânica protetora.... 53

Tabela 4 – Tabela com descrição de uso de drogas vasoativas entre a 0 hora e 42 horas do protocolo de.... 54

Tabela 5 – Tabela com descrição das variáveis laboratoriais dos grupos ARDSNET e OLA nos tempos 0 hora e 42 horas de ventilação mecânica protetora.... 55

Tabela 6 – Tabela com descrição das variáveis associadas com a variação do índice cardíaco.... 71

Tabela 7 – Tabela com descrição das variáveis associadas com a variação da pressão arterial média.... 71

Tabela 8 – Tabela com descrição das variáveis associadas com a variação da pressão média da artéria pulmonar.... 72

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 20
2 OBJETIVOS 23
3 REVISÃO DE LITERATURA 24
3.1 O QUE É SDRA? 24
3.1.1 Tratamento 25
3.2 ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS PROTETORAS 25
3.3. MODELOS ANIMAIS DE SDRA 27
3.4 ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS ASSOCIADAS À PEEP E A HIPERCAPNIA DURANTE PRESSÕES INTRATORÁCIAS ELEVADAS ... 28
3.5 MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA 30
3.6 TOMOGRAFIA POR IMPEDÂNCIA ELÉTRICA (TIE) 32
4 MATERIAL E MÉTODOS 34
4.1 LOCAL DO ESTUDO 34
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO 34
4.3 GRUPOS DE ESTUDO 34
4.4 PREPARO E MEDICAÇÃO PRÉ ANESTÉSICA (MPA) 36
4.5 VENTILAÇÃO MECÂNICA (FASE DE PREPARO) 37
4.5.1 Tomografia por Impedância Elétrica (TIE) 37
4.6 INDUÇÃO DA LESÃO 40
4.6.1 Lavagem com solução salina 40
4.6.2 Ventilação lesiva 41
4.7 RANDOMIZAÇÃO 41
4.7.1 Grupo G1 – ARDSNET 42
4.7.2 Grupo G2 – OLA 42
4.8 VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS E RESPIRATÓRIAS 44
4.8.1 As variáveis foram obtidas em momentos específicos do protocolo .. 47
4.9 OTIMIZAÇÃO HEMODINÂMICA DURANTE O PROTOCOLO 47
4.9.1 Analise estatística 48
5 RESULTADOS 49
5.1 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS NO PERÍODO PÓS LESÃO 49
5.2 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS NO INICIO E FINAL DO PROTOCOLO 50
5.3 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS NO TEMPO 55

5.4 FATORES DETERMINANTES DAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS 71
6 DISCUSSÃO 73
6.1 MODELO DE LESÃO PULMONAR.....73
6.2 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS RESPIRATÓRIAS 74
6.3 ANÁLISES DAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS 76
6.4 LIMITAÇÕES.....77
6.5 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DE NOSSOS ACHADOS.....78
7 CONCLUSÃO 79
REFERÊNCIAS.....80
ANEXOS 88

1 INTRODUÇÃO

Aproximadamente 250.000 pacientes/ano são submetidos à ventilação artificial prolongada, em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) espalhadas pelo nosso país. Apesar dos avanços tecnológicos nos dias atuais, o médico ainda não dispõe de ferramentas para lidar com uma das principais causas de mortalidade nestes pacientes: as complicações pulmonares decorrentes do trauma mecânico imposto pela própria ventilação artificial e do colapso pulmonar frequentemente associado. Antigamente a ventilação era conhecida como uma mera medida de suporte, uma ponte até a recuperação plena do pulmão. Mas de 10 a 15 anos para cá a ventilação mecânica passou a ser vista como um dos fatores mais importantes no prognóstico de pacientes graves (AMATO, 2007).

Uma das patologias mais graves observadas nestes pacientes é a Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) de causa multifatorial que cursa com insuficiência respiratória de graus variados, sendo que a maioria dos pacientes necessitam de ventilação mecânica invasiva (VMI). Esta síndrome é responsável por elevada mortalidade (30,7%) nos pacientes internados em UTI que necessitam de Ventilação Mecânica (VM) (ESTEBAN et al., 2002). A insuficiência respiratória é causada por dano pulmonar que determina colapso importante de unidades alveolares, com perda de áreas funcionais responsáveis pelas trocas gasosas, levando a hipoxemia.

Durante aproximadamente 30 anos, diversos tratamentos farmacológicos (corticoides, surfactante, óxido nítrico etc.) foram avaliados na SDRA sem mostrar resultados efetivos em relação à redução da mortalidade (TOBIN, 2000).

Os tratamentos mais eficazes estudados nestes últimos 40 anos, para redução da mortalidade na SDRA são os estudos que avaliaram estratégias ventilatórias para proteger os pulmões da lesão desencadeada e perpetuada pela VMI inadequada (TOBIN, 2000). Estas estratégias trazem em comum o uso de valores baixos de volume corrente (VC), geralmente 6 mL/Kg ou menos.

Atualmente a estratégia ventilatória protetora mais utilizada na prática clínica internacional é a estratégia publicada pelo grupo Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDSNET) (ARDSNET, 2000), composto de vários pesquisadores de diferentes hospitais dos Estados Unidos da América, que associa

o uso de baixo VC com o ajuste de valores de Fração Inspirada de Oxigênio (FiO_2) e Pressão Expiratória Final Positiva (PEEP) baseados em uma tabela obtida por consenso de especialistas (Anexo C).

No entanto, existem outras estratégias ventilatórias protetoras para pacientes com SDRA que buscam individualizar o tratamento para cada paciente utilizando manobras de recrutamento pulmonar e ajuste da PEEP baseado em parâmetros fisiológicos para reduzir ao mínimo as unidades alveolares colapsadas. Esta abordagem, além de melhorar as trocas gasosas, pode minimizar ainda mais o dano pulmonar durante a fase de recuperação dos pulmões causado pela abertura e fechamento cíclico dos alvéolos e melhorar o prognóstico para esses pacientes. Essa estratégia ventilatória denominada *"Open lung approach"* (OLA) tem por objetivo manter os pulmões totalmente "abertos", isto é, com um colapso mínimo, que é o que ocorre nos pulmões saudáveis. No entanto, os benefícios da estratégia OLA e o modo de implementá-la ainda são motivo de debate entre os pesquisadores (LACHMANN, 1992; AMATO et al., 1998; ARDSNET, 2000; BORGES, 2002; OKAMOTO et al., 2003; RUBENFELD et al., 2004; YOUNG et al., 2004; BARBAS et al., 2005).

A estratégia OLA pode ser ajustada utilizando valores derivados da mecânica pulmonar (através da realização de uma curva pressão-volume dos pulmões ou através de uma curva de PEEP *versus* complacência) ou da oxigenação. O Laboratório Experimental de Pneumologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Laboratório de Investigação Médica 9 - LIM 09) vem trabalhando nos últimos 15 anos em busca de ferramentas que possibilite um ajuste mais fino da ventilação mecânica com o mínimo de estresse para o parênquima pulmonar (BARBAS et al., 2005; BORGES, 2002; BORGES et al., 2006; COSTA; AMATO, 2007; AMATO et al., 2007; CARAMEZ et al., 2009). Nos últimos anos, o LIM 09 esta avaliando o uso de um novo dispositivo (Tomógrafo de Impedância Elétrica - TIE) na otimização da ventilação protetora tanto em animais como em humanos (COSTA et al., 2009).

Como a estratégia OLA utiliza valores de PEEP mais elevados, acredita-se que isso determine o uso de pressões torácicas mais elevadas (efeito do aumento da PEEP) influenciando as pressões em átrio direito e artéria pulmonar por consequência do efeito mecânico (FESSLER et al., 1991) causando prejuízos hemodinâmicos que podem comprometer, nesses pacientes já criticamente doentes,

a perfusão de oxigênio para os diversos tecidos, levando a falência de órgãos e prejudicando a sua recuperação.

O risco de deterioração hemodinâmica causado pelo uso de pressões intratorácicas elevadas pode, também, ser potencializado pela hipercapnia (aumento da pressão parcial de gás carbônico - $PaCO_2$) que pode estar presente nos pacientes que são ventilados com baixo volume corrente. A hipercapnia, entre outros efeitos, causa aumento na pressão de artéria pulmonar podendo, quando em associação com PEEP elevada, levar a falência do ventrículo direito (DESSAP et, al., 2009).

Neste contexto, para a utilização de novas estratégias OLA na prática clínica, como o uso do Tomógrafo de Impedância Elétrica na otimização da ventilação protetora, é importante avaliar o grau de alterações hemodinâmicas causadas por esta estratégia quando comparada com outras estratégias ventilatórias protetoras já frequentemente utilizadas na prática clínica. Sendo assim, neste estudo estaremos comparando as alterações hemodinâmicas causadas pela estratégia ARDSNET e por uma nova estratégia ventilatória protetora “OLA” ajustada por TIE em um modelo de SDRA grave em suínos.

2 OBJETIVOS

- Comparar duas estratégias de ventilação mecânica protetora, ARDSNET e OLA, avaliando os seguintes parâmetros:
    - Diferenças na mecânica ventilatória e nas trocas gasosas causadas pelas duas estratégias.
    - Efeito das estratégias sobre as variáveis hemodinâmicas.
    - Identificar que variáveis respiratórias determinam alterações no índice cardíaco, pressão de artéria pulmonar e pressão arterial média.

3 REVISÃO DA LITERATURA

Segue abaixo uma revisão de literatura do assunto abordado nessa tese.

3.1 O QUE É SDRA?

A SDRA é uma síndrome clínica marcada por significativa resposta inflamatória a um insulto local (pulmonar) ou distante (sistêmico) que resulta, invariavelmente, em hipoxemia e marcada alteração da mecânica pulmonar. Por definição, quatro critérios clínicos devem estar presentes para que se estabeleça o diagnóstico de SDRA: (1) doença de acometimento agudo, (2) infiltrados pulmonares bilaterais na radiografia de tórax, (3) pressão oclusão de artéria pulmonar (POAP) menor do que 18 mmHg ou ausência de evidência clínica de insuficiência cardíaca esquerda, e (4) razão entre a pressão parcial arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) menor do que 200 mmHg. Pacientes que preenchem critérios 1 a 3, mas apresentam uma razão PaO_2/FiO_2 entre 200 e 300, são considerados como tendo lesão pulmonar aguda (LPA), um processo patofisiológico semelhante à SDRA, mas de menor gravidade clínica (PETTY et al., 1971; WARE; MATTHAY, 2000).

A SDRA é caracterizada clinicamente por quadro de insuficiência respiratória hipoxêmica grave, de inicio rápido. Ocorre lesão difusa da membrana alvéolo capilar, com extravasamento de fluido rico em proteínas para o espaço alveolar. A lesão epitelial alveolar envolve a membrana basal e os pneumócitos tipo I e tipo II, levando à redução da quantidade e à alteração da funcionalidade do surfactante, com o consequente aumento da tensão superficial alveolar, ocorrência de atelectasias e redução da complacência pulmonar (CP). A lesão do endotélio capilar está associada à numerosos eventos inflamatórios, como recrutamento, sequestro e ativação de neutrófilos, ativação do sistema de coagulação, levando à trombose microvascular e recrutamento de células mesenquimais, com a produção de procolágeno e mediadores antiinflamatórios (WARE; MATTHAY, 2000). A lesão

pulmonar inicial é seguida por reparação, remodelamento e alveolite fibrosante (WARE, 2006).

Devido à sua complexidade e alta taxa de mortalidade, a SDRA vem sendo alvo de atenção mundial desde a sua descrição em 1967 (ASHBAUGH, 1967). Ainda hoje, apesar dos avanços em termos de conhecimento fisiopatológico, diagnóstico e tratamento, a mortalidade permanece em torno de 30% (ESTEBAN et al., 2002).

3.1.1 **Tratamento**

Diversos tratamentos farmacológicos para SDRA foram avaliados nos últimos 30 anos sem resultados efetivos (TOBIN, 2000). Por exemplo, o uso de corticóides, surfactante, oxido nítrico ou prostaciclina na SDRA grave com hipoxemia refratária, podem melhorar a oxigenação, mas essas intervenções não diminuem a taxa de mortalidade (CEPKOVA et al., 2006). Os resultados mais efetivos em termos para redução de mortalidade nesta síndrome foram obtidos com o uso de estratégias ventilatórias protetoras (AMATO et al., 1998; ARDSNET, 2000).

3.2 ESTRATÉGIAS VENTILATÓRIAS PROTETORAS

O uso primário da VM é normalizar os valores dos gases arteriais (TOBIN, 2000). Desde a década de 70 se sabia que o uso da PEEP poderia melhorar a oxigenação para pacientes com SDRA (PETTY et al., 1971). Em 1990, Hickling e colaboradores, observaram que, em pacientes com SDRA, a redução do volume corrente (VC) e consequentemente da pressão ao final da inspiração poderia reduzir, substancialmente, a mortalidade nesses pacientes.

Portanto, evidências experimentais (TREMBLAY et al., 1997; TAKEUCHI et al., 2002; MUSCEDERE et al., 1994) juntamente com dados de alguns estudos clínicos (OKAMOTO et al., 2003) determinaram um aumento no interesse em utilizar uma estratégia de “abrir o pulmão e mantê-lo aberto” (ou “open lung approach” - OLA) (LACHMANN, 1992) no manejo de pacientes com SDRA. Nesta abordagem a

ênfase é estabelecer e manter a patência de todas as vias aéreas potencialmente recrutáveis durante todo o ciclo respiratório. O objetivo principal é a proteção dos pulmões; pois apesar de pressões elevadas intratorácicas serem um fator independente para lesão pulmonar induzida pelo ventilador, seus efeitos são atenuados pela PEEP (MARINI; AMATO, 2000; KACMAREK, 2001).

O efeito deletério do colapso alveolar e suas consequências foram documentados em diversos níveis de observação:

a) Áreas colapsadas ou firmemente atelectasiadas criam tensões amplificadas em suas fronteiras com regiões de expansão normal (MEAD et al., 1970; MACKLEM; MURPHY, 1974).

b) Ao se colapsar, o alvéolo "expulsa" o seu conteúdo líquido de revestimento, depletando-se de surfactante e aumentando as tensões superficiais da interface ar/líquido ao longo de algumas respirações (WYSZOGRODSKI et al., 1975).

c) Quando duas paredes alveolares ou bronquiolares se colabam por ocasião do colapso, a sua reabertura pode ser traumática, principalmente quando as forças de tensão superficial são elevadas: não raramente, a reabertura resulta no "descolamento" das células de revestimento, com exposição da matriz extracelular (MUSCEDERE et al., 1994; TASKAR et al., 1997; BILEK et al., 2003).

Entretanto, para alguns autores, o papel nocivo do colapso alveolar resume-se simplesmente em gerar hiperdistensão nas regiões pulmonares não dependentes. Para esses, bastaria aliviar essa hiperdistensão (reduzindo a pressão inspiratória), que o pulmão já estaria protegido. Não haveria, portanto, necessidade de recrutar o pulmão – suficiente seria deixá-lo "em repouso" (WARE; MATTHAY, 2000). Este conceito foi implementado no estudo conduzido pelo grupo ARDSNET (2000) que evidenciou redução de mortalidade com o uso de uma estratégia usando baixo VC e PEEP baseado em uma tabela obtida por consenso de especialistas.

Um dos problemas da estratégia OLA é que existe um conflito entre reduzir a hiperdistensão e reduzir o colapso, pois existe um inevitável compromisso prático: quando se eleva a PEEP, as pressões inspiratórias quase sempre se elevam, causando mais hiperdistensão pulmonar e mais lesão induzida pela ventilação mecânica. Quanto maior a PEEP, mais estreita se torna a janela de pressões para uma ventilação mecânica segura. Definir um compromisso ótimo entre estas duas tendências opostas é um dos desafios da pesquisa na área de ventilação mecânica.

Apesar do conceito de “abrir o pulmão e mantê-lo aberto” ser atraente, ainda não foi plenamente aplicado em estudos clínicos com amostras numerosas de pacientes com SDRA / LPA por vários motivos, entre eles a dificuldade em se determinar, à beira do leito, se o pulmão está recrutado ou não (OKAMOTO, 2003). Além disso, existe o temor das complicações causadas pela PEEP, principalmente colapso cardiovascular e maior risco de barotrauma.

Sendo assim, apesar dos avanços para definir estratégias ventilatórias adequadas para pacientes com SDRA, no presente momento ainda existem várias questões controversas no manuseio da VM desses pacientes: o papel da “pressão expiratória final positiva” e como ajustá-la; a importância do uso de manobras de recrutamento alveolar; e até quanto devemos reduzir as pressões inspiratórias (e volume corrente) visando melhorar o prognóstico dos pacientes, isto é, não existe uma definição se existe um limite (mínimo e máximo) seguro de pressão inspiratória de platô para esses pacientes.

3.3 MODELOS ANIMAIS DE SDRA

Para estudar a fisiopatologia e melhorar o tratamento da SDRA é importante o desenvolvimento de modelos animais de SDRA. Existem vários modelos de SDRA publicados em diversas espécies animais (MATUTE-BELLO, 2008; ROSENTHAL, 1998). Alguns modelos, não simulam o tipo de lesão histológica que observamos em pacientes de UTI. Além disso, em alguns modelos ocorre a melhora da função pulmonar em algumas horas como, por exemplo, no modelo usando lavagem com solução salina onde há recuperação de surfactante durante o tempo. Para melhor investigação de estratégias ventilatórias protetoras por tempo prolongado (dias) em casos de SDRA grave foi desenvolvido, no LIM 09, um novo modelo de SDRA em suínos baseado em lavagens repetidas com solução salina seguido de uma ventilação lesiva, por no mínimo 1h30, até atingir os limites estabelecidos de deterioração da mecânica pulmonar e da gasometria arterial (GOMES et al., 2009).

A escolha por esses animais deve-se a grande semelhança morfológica de seus pulmões com os pulmões humanos (HEDENSTIERNA et al., 2000), além de os

mesmos apresentarem um comportamento hemodinâmico bem próximo ao dos humanos (SWINDLE, 1984; HANNON et al., 1990).

O modelo de SDRA grave desenvolvido em nosso laboratório é comparável ao da SDRA em humanos e exibe características inflamatórias e funcionais compatíveis com as dos humanos ou permanecem presentes por longo tempo (GOMES et al., 2009).

3.4 ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS ASSOCIADAS A PEEP E A HIPERCAPNIA DURANTE PRESSÕES INTRATORÁCICAS ELEVADAS

Pacientes humanos que necessitam de ventilação mecânica, tanto aqueles internados em UTI ou os submetidos à anestesia, podem apresentar diversas alterações hemodinâmicas, seja tanto pelo aumento da pressão intratorácica determinada pela VM quanto pelo uso de anestésicos ou sedativos. Neste contexto, a monitorização hemodinâmica é fundamental para garantir que a oferta de oxigênio aos tecidos e a perfusão tecidual estejam adequadas evitando isquemia e danos aos órgãos.

Morgan e colaboradores, em 1966, relataram pela primeira vez que a ventilação mecânica com pressão positiva induz mudanças cíclicas do fluxo sanguíneo da veia cava, no fluxo sanguíneo da artéria pulmonar e no fluxo de sangue da aorta. Durante a inspiração, diminui o fluxo de sangue da veia cava (por compressão mecânica do coração e da veia cava, levando, respectivamente, a aumento da pressão em átrio direito e aumento da resistência na veia; e expansão da parede torácica que comprime o abdome e aumenta a pressão intra-abdominal), seguido por uma diminuição no fluxo da artéria pulmonar e no fluxo sanguíneo da aorta. De acordo com o mecanismo de Frank-Starling, na inspiração a redução na pré-carga ventricular direita resulta em uma diminuição do débito do ventrículo direito e do fluxo sanguíneo da artéria pulmonar, que finalmente leva a uma diminuição no enchimento e ejeção do ventrículo esquerdo (reduz o DC).

Uso de PEEP não tão elevadas causam pouco distúrbio em situações de normovolemia e quando não se usa VC elevados, isto é, quando não usa valores de pressões inspiratórias (pressão de platô) elevadas (PINSKY, 1984). O uso de VC

elevado aumenta a pressão pleural e isso pode determinar queda do DC (KUMAR et al., 1970); mas uso de PEEP alto pode causar aumento das pressões de retorno venoso, aumento da PMAP (DEMARZO, 2000).

Além do aumento da pressão intratorácica, a hipercapnia, elevação do dióxido de carbono arterial, pode determinar alterações hemodinâmicas. A hipercapnia pode ocorrer por alterações no pulmão causada por diversas doenças ou pelo modo como é ajustado o ventilador, como em algumas estratégias ventilatórias protetoras para pacientes com SDRA que usam volumes correntes baixos para proteger o pulmão, tolerando-se um aumento da $PaCO_2$.

A hipercapnia geralmente causa aumento da pressão de artéria pulmonar (PAP) e aumento do DC (DESSAP et, al., 2009). O aumento da PAP se deve a um efeito vasoconstritor na circulação pulmonar causado pelo CO_2 (WINBERGER et al., 1989). Apesar da diminuição da contratilidade do músculo cardíaco (TANG et al., 1991), o DC aumenta pela estimulação do sistema nervoso autônomo simpático com liberação de catecolaminas aumentado frequência cardíaca (FC), (WALLEY et al., 1990) e pelo efeito direto do dióxido de carbono (CO_2) na circulação sistêmica causando vasodilatação da musculatura lisa das arteríolas e redução da resistência vascular sistêmica (WEINBERGER et al., 1989).

Um estudo realizado na UTI respiratória do HC FM/USP (DEMARZO, 2000) estudou isoladamente o efeito da hipercapnia em pacientes sobre ventilação mecânica, observando um grande aumento da pressão média da artéria pulmonar, do índice cardíaco (IC) e FC, e do índice de resistência vascular pulmonar, mas o volume sistólico do ventrículo esquerdo diminuiu. O uso de uma estratégia ventilatória protetora (OLA), que associa PEEP elevada com hipercapnia permissiva devido ao uso de VC baixo, determinou aumento do IC, mostrando que os efeitos depressores da PEEP foram suplantados pelo efeito hiperdinâmico da hipercapnia permissiva.

No entanto, efeitos a médio e longo prazo (dias) da hipercapnia ainda não foram bem estudados experimental ou clinicamente. Um estudo realizado pelo mesmo grupo da UTI respiratória do HC FMUSP (CARVALHO et al., 1997) avaliou os efeitos da hipercapnia permissiva determinada por uma estratégia ventilatória protetora que consistia no uso de PEEP ideal titulada pela curva pressão-volume em 25 pacientes versus 23 pacientes submetidos a ventilação convencional (VC de 12 ml/kg). Foi observado que os efeitos agudos hiperdinâmicos estavam relacionados à

acidose respiratória, sem efeitos diretos dos níveis altos de PEEP. Em contrapartida altas pressões de platô estavam associadas à depressão cardiovascular. Os autores concluíram que a hipercapnia permissiva associada à PEEP ideal induz um estado transitório hiperdinâmico e hipertensão pulmonar sem consequências danosas para esses pacientes.

3.5 MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA EM PACIENTES EM VM

Para evitar que os efeitos deletérios da VM prejudiquem o paciente é importante monitorizar se a oferta de oxigênio aos tecidos e a pressão de perfusão tecidual (pressão arterial média) estão adequadas. Quando se observa alteração desses parâmetros é possível com a monitorização definir a melhor abordagem para corrigir esses distúrbios.

A oferta de oxigênio aos tecidos depende do débito cardíaco, da concentração de hemoglobina sérica e da saturação arterial (BOLDT, 2002).

O débito cardíaco (DC) é o volume de sangue, em litros, bombeado para a circulação sistêmica e pulmonar a cada minuto. O DC é determinado, entre outros fatores, pelo desempenho da bomba cardíaca e pelo volume de sangue disponível (HUG, 1989). Ele pode ser obtido por diversos métodos, invasivos e não invasivos: método de Fick (consumo de oxigênio), ecocardiografia, termodiluição (ARAÚJO, 1992) e análise do contorno do pulso (MICHARD, 2005). Em UTI, quando o débito cardíaco é analisado, geralmente é utilizado o cateter de artéria pulmonar ou um equipamento para medida contínua do débito cardíaco através da análise do contorno do pulso arterial.

O cateter de artéria pulmonar (cateter de Swan-Ganz) permite ainda a monitoração direta da pressão arterial pulmonar (PAP); da pressão de oclusão da artéria pulmonar (PoAP), também chamada pressão capilar pulmonar e que reflete a pressão atrial esquerda; da pressão venosa central (PVC) ou atrial; além da coleta de sangue venoso misto (na artéria pulmonar, com o balão desinflado) e sangue venoso (na veia cava ou átrio direito) (ARAÚJO, 1992; MASON; BROWN, 1997).

Quando ocorre redução da pressão de perfusão (da pressão arterial média - PAM) ou do débito cardíaco é importante primeiro definir se a volemia está

adequada, para depois se considerar outras intervenções ou o uso de drogas inotrópicas (para melhorar a contratilidade cardíaca) ou uso de drogas vasopressoras (para aumentar a pressão arterial). Para avaliar se a volemia está adequada pode se fazer um “teste” com infusão de volume e observar se ocorre aumento do DC ou da PAM. Outra abordagem é se utilizar de variáveis hemodinâmicas capazes de predizer que a volemia está inadequada e que a infusão de fluidos será benéfica.

Diversas variáveis e índices podem ser utilizados para predizer resposta a volume em VM. Para isto pode ser utilizado o cateter de artéria pulmonar e/ou um cateter intra arterial conectados a monitores especializados, e, mais recentemente, ecocardiografia transtorácica e transesofágica (TERAI et al., 1985). As variáveis mais usualmente utilizadas na prática clínica são a PVC e a PoAP (quando se dispõe de cateter de artéria pulmonar). Nos últimos anos tem se mostrado que essas variáveis estáticas (PVC, PoAP e outras) não são boas preditoras de resposta a volume (MICHARD; TEBOUL, 2002). Por isso, nos últimos anos vem se dando mais ênfase a variáveis dinâmicas, como a variação da pressão de pulso (MICHARD et al., 2000).

A pressão de pulso é a diferença entre a pressão sistólica e a pressão diastólica do batimento cardíaco imediatamente anterior. A variação da pressão de pulso (ΔPP) expressa, percentualmente, a variação da pressão de pulso entre a fase inspiratória e expiratória do ciclo respiratório sob ventilação mecânica controlada, independentemente da pressão arterial basal, ou seja, estando o paciente hipotenso ou normotenso. O cálculo é simples e consiste em se dividir a diferença entre a pressão de pulso inspiratória (fisiologicamente maior) e a pressão de pulso expiratória (fisiologicamente menor) pela média das duas pressões de pulso, isto é:

$$DPP\% = \frac{(PP\ máxima - PP\ mínima)}{(PP\ máxima + PP\ mínima)/2}$$

Segundo estudos publicados (MICHARD et al., 2000), quando esta variação da pressão de pulso for maior ou igual a 13%, têm-se um paciente com grande probabilidade de responder à expansão volêmica (sensibilidade de 94% e uma especificidade de 96%), isto é, de ocorrer elevação do índice cardíaco em resposta a infusão de fluidos.

Para avaliar se a oferta de oxigênio aos tecidos está adequada, podemos nos utilizar dos valores da saturação de oxigênio do sangue venoso misto (SVO_2) e do lactato arterial. Sabemos que a saturação da hemoglobina no sangue arterial que é bombeado para os tecidos é, num animal saudável, maior do que 90%, sendo que os tecidos irão consumir parte desse oxigênio. Quando o sangue retorna ao coração, normalmente a saturação na artéria pulmonar, que contém o sangue venoso misturado de várias partes do corpo (a saturação nesse local é denominada "Saturação de oxigênio venosa mista") é maior do que 70% em humanos (em suínos maior do que 45%). Quando a oferta de oxigênio é baixa em relação ao consumo, a SVO_2 estará baixa (BOLDT, 2002). Sendo assim, genericamente, se a SVO_2 for menor do que 70% no ser humano (em suínos menor do que 45%) existe um risco de a oferta estar insuficiente. No entanto, mesmo que a SVO_2 esteja normal, como o sangue venoso misto é uma mistura do sangue venoso de vários locais do corpo, ainda pode ocorrer que alguns tecidos possam estar em hipóxia – caso isso ocorra, poderemos observar um aumento do lactato sérico. O aumento do lactato (hiperlactatemia) ocorre como consequência do metabolismo anaeróbico da glicose nos tecidos devido a uma hipóxia/hipoperfusão tecidual (BOLDT, 2002).

3.6 TOMOGRAFIA POR IMPEDÂNCIA ELÉTRICA (TIE)

Os métodos atuais para ajustar uma estratégia OLA ou são de difícil realização (como curva PV a beira leito) ou necessitam de transporte para a radiologia (realização de Tomografia Computadorizada do Tórax). Seria muito importante dispormos, na prática clínica, de um monitor capaz de auxiliar na otimização da ventilação para os pacientes com SDRA.

A TIE é uma ferramenta de monitoração não invasiva da imagem de ventilação pulmonar, adquirida em tempo real e a beira do leito, sem uso de radiação, cujas imagens permitem investigar a ventilação pulmonar e sua distribuição, detectando diferenças na distribuição de gás em pacientes sob VM e em ventilação espontânea (STENQVIST, 2003).

Trata-se de uma nova técnica de monitoração em tecidos biológicos, que vem sendo desenvolvida e aprimorada nos últimos 10-15 anos (BROWN, 1993). A

técnica consiste na geração de imagens bidimensionais, representando um plano transverso de qualquer seção do corpo humano (cabeça, tórax, coxa, etc.), no qual cada “pixel” na imagem representa a sua impedância ou resistividade elétrica estimada (FRERICHS, 2000).

O pulmão parece ser um órgão privilegiado para o uso da TIE, uma vez que a presença de mais ou menos ar altera significantemente a condutividade do tecido pulmonar (VICTORINO et al., 2004). Na inspiração, a entrada de ar leva a um grande aumento da impedância elétrica do tórax por ser um isolante elétrico. Ao contrário, na expiração, com a saída do ar, a impedância elétrica do tórax se reduz. A magnitude dessa oscilação é grande, em termos da voltagem medida, otimizando a relação ruído/sinal (FRERICHS, 2000).

No Brasil, o grupo do Laboratório de Pneumologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (USP) em conjunto com a Escola Politécnica da USP e Dixtal Biomédica Ltda (São Paulo, Brasil) desenvolveram um tomógrafo de impedância elétrica com ferramentas de software que podem ser utilizadas na detecção do colapso alveolar, na determinação da PEEP mais adequada em pulmões acometidos por SDRA, na quantificação da ventilação regional durante a ventilação artificial e na detecção de pneumotórax (COSTA et al., 2008).

4 MATERIAL E MÉTODO

A seguir serão descritos as metodologias utilizadas para a execução da proposta em questão.

4.1 LOCAL DE ESTUDO

O estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Médica – LIM 09, Pneumologia Experimental, localizado na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram considerados para o estudo os animais que apresentaram uma relação entre pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FiO_2) superior a 400 mmHg sob ventilação mecânica com Delta de pressão (ΔP) de 10 cmH_2O; Fração inspiratória de oxigênio (FiO_2) de 1,0; PEEP de 10 cmH_2O, após manobra de recrutamento alveolar (MRA) com ΔP de 15 cmH_2O, Frequência Respiratória (FR) de 20 mrpm, Tempo Inspiratório (I) de 1,5 segundos e PEEP de 25 cmH_2O por 2 minutos (vide anexo B parte 1).

4.3 GRUPOS DE ESTUDO

Tratou-se de um projeto prospectivo em modelo animal de SDRA.

Os animais foram procedentes da granja R.G. (localizada em Suzano, SP), transportados para o laboratório no dia do estudo, sob jejum sólido de 12 horas e líquido de 4 a 6 horas. Este projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética

para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesp da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo protocolo nº 003/06 (Anexo G), e pelo Parecer da Bioética da FMVZ/USP com número e protocolo n°2009/2010 (Anexo H).

Foram utilizados suínos, fêmeas da raça Landrace, pesando em média 30,74 ± 2,83 kg de peso corpóreo, em um total de 23 animais, divididos em 2 grupos:

G1 – grupo ARDSNET = 13 animais (animais randomizados para a estratégia protetora ARDSNET)

G2 – grupo OLA = 10 animais (animais randomizado para a estratégia protetora OLA)

Foram analisados somente os animais que terminaram o protocolo, sendo excluídos os animais que morreram durante o estudo por eventos agudos, possivelmente associados a pneumotórax hipertensivo (quatro animais) ou arritmia (um animal), e um animal que se encontrava na hora zero com alteração significativa da função renal e elevação do lactato sérico. Sendo assim foram analisados nove animais do grupo G1 e oito animais do grupo G2.

O projeto constou das seguintes fases (vide anexo A, B e C):

- Fase Pré-Randomização:
  - Preparo do animal (cerca de 5 horas)
  - Lavagem (cerca de 45 minutos)
  - Ventilação Lesiva (1,5 a 5 horas)
- Randomização (envelope selado com 4 casos, sendo 2 do grupo G1 e 2 do grupo G2) e otimização hemodinâmica
- Fase Pós-Randomização (42 horas)
- Eutanásia e coleta de órgãos (cerca de 2 horas)

4.4 PREPARO E MEDICAÇÃO PRÉ ANESTÉSICA – MPA

Os animais foram pesados individualmente para obtenção de seu peso corpóreo para ajuste das doses das medicações anestésicas. Para o preparo inicial administrou-se por via intramuscular (no músculo semimenbranoso e/ou semitendinoso) uma única aplicação contendo os seguintes fámacos: acepromazina (0,1 mg/kg), quetamina (5 mg/kg) e midazolam (0,5 mg/kg).

Após a correta contenção química, o animal foi posicionado em decúbito dorsal na mesa cirúrgica, monitorizado através de ECG e oximetria de pulso utilizando o monitor multiparametrico Dixtal® Portal DX 2020 (Dixtal, São Paulo, Brasil) e oxigenado com auxílio de máscara nasal conectado a uma fonte de oxigênio a 100% com um fluxo de 4 L/min. Foi puncionado acesso venoso auricular (veia marginal auricular) e realizada a indução da anestesia com propofol na dose de 3 mg/kg. Após indução foi realizada intubação orotraqueal com tubo traqueal 7,5 mm (com “cuff”) para a ventilação mecânica.

Após intubação, foi iniciada a infusão da anestesia total intravenosa (ATI) utilizando-se bombas de infusão (B.Braun®) com os seguintes fármacos: cetamina na dose de 1 a 2 mg/kg/h e midazolam na dose de 0,5 mg/kg/h, em conjunto com a associação de fentanil na dose de 3 a 5 µg/kg/h e 0,06 mg/kg/h de brometo de pancurônio.

Foi realizada tricotomia do tórax (em toda sua circunferência) entre o 3º e 6º espaço intercostal, na região pré-púbica e na região cervical ventral. Foi feita antissepsia da pele nos locais onde foram realizados os procedimentos cirúrgicos sob técnica asséptica com solução degermante de polivinilpirrolidona-iodo (Povedine Degermante®) seguida de álcool.

Por punção da veia jugular interna direita foi introduzido cateter de artéria pulmonar com fibra-óptica (Swan Ganz - modelo 744HF75, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, EUA*)* cuja extremidade foi locada em ramo da artéria pulmonar para a determinação contínua da saturação de oxigênio venosa mista e da pressão de artéria pulmonar através do aparelho *Vigilance (Baxter Edwards)* e do monitor multiparametrico Dixtal® Portal DX 2020.

Através da punção da artéria femoral esquerda foi introduzido o cateter Pulsiocath 4F (Pulsion Medical Systems AG, Munique, Alemanha) conectado ao

equipamento PiCCO® plus (Pulsion Medical Systems AG, Munique, Alemanha) para monitorização da pressão arterial e demais variáveis hemodinâmicas. Através desse cateter também foram coletadas amostras de sangue para análise dos gases sanguíneos e exames laboratoriais.

Através de incisão medial na região hipogástrica do abdômen foi realizada cistostomia para introdução de sonda do tipo Foley na bexiga para controle do débito urinário.

A seguir foi realizado traqueostomia, com inserção de tubo traqueal 7,5 mm (com "cuff") para a ventilação mecânica com ventilador mecânico Newport E500 (Califórnia, EUA). Entre o tubo traqueal e o peça em Y do circuito do ventilador foi conectado o sensor de fluxo e pressão do monitor NICO (Respironics-Philips, EUA) calibrado (foi realizado a acoplamento do sensor de CO_2 e posteriormente aquecido) para monitorização da pressão, fluxo e volume na via aérea.

As citações anatômicas referenciadas estão de acordo com a Nomenclatura anatômica veterinária ilustrada (SCHALLER, 1999).

4.5 VENTILAÇÃO MECÂNICA (FASE DE PREPARO)

Durante toda a fase de preparo (antes da randomização), o animal ficou sobre ventilação mecânica no modo pressão controlada (VPC), sendo a pressão inspiratória ajustada para obter um volume corrente de (VC) 10 mL/Kg contanto que a pressão de platô fosse menor que 35 cmH_2O, FiO_2 de 1,0, PEEP de 5 cmH_2O, FR entre 20 a 40 mrpm visando obter uma pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) entre 35 a 45 mmHg (vide anexo II parte 1).

4.5.1 **Tomografia de impedância elétrica (TIE)**

Os dados de TIE foram adquiridos através de um tomógrafo de impedância desenvolvido no LIM 09 em conjunto com a Faculdade de Engenharia da Poli/USP

unida USP (FAPESP, Brasil) capaz de produzir 50 imagens relativas por segundo, reproduzindo ao vivo a imagem da ventilação pulmonar.

Trinta e dois eletrodos foram dispostos ao redor do tórax (igualmente espaçados) imediatamente abaixo do nível do 5º espaço intercostal (Figura 1). Para aquisição das imagens, correntes elétrica inócuas (5-8 mA; 125 KHz) são injetadas através de pares de eletrodos numa sequência rotatória. Durante cada padrão de injeção, diferenças de potencial são medidas entre os 23 pares de eletrodos que não estavam injetando corrente.

Através das análises da ventilação e complacências regionais, com o uso de software desenvolvido para o aparelho foi possível, através de manobras respiratórias, identificar o grau de colapso e a PEEP mais adequada para o animal durante um procedimento de titulação da PEEP, através da análise da hiperdistensão e complacência do sistema respiratório (Figuras 2 e 3).

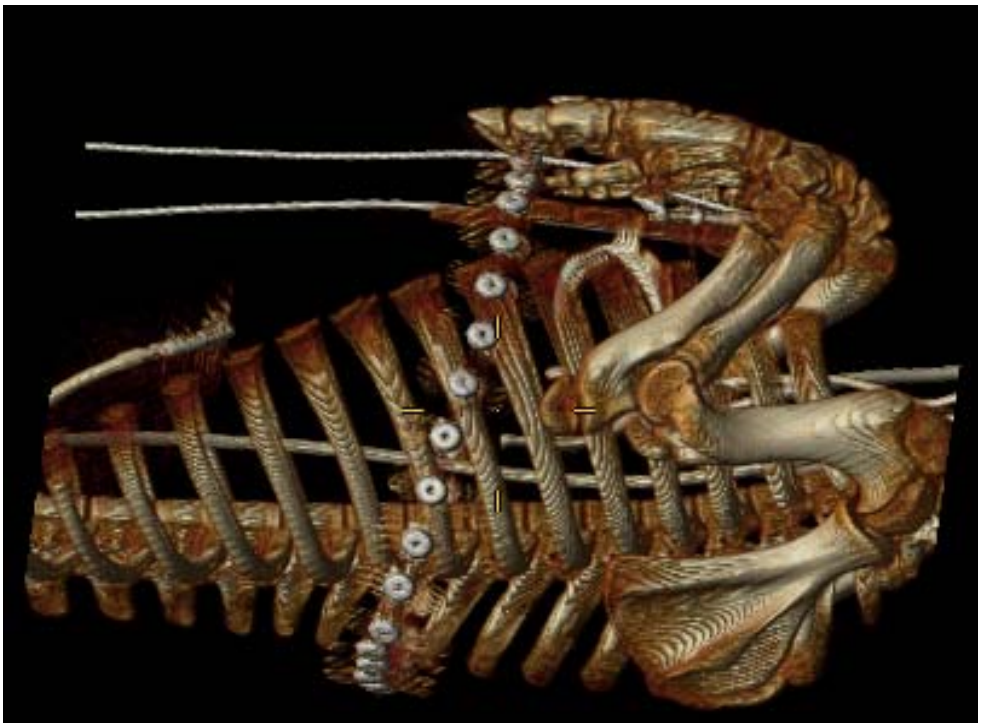


Figura 1 - Distribuição da cinta de eletrodos ao redor da caixa torácica de um suíno em 3D

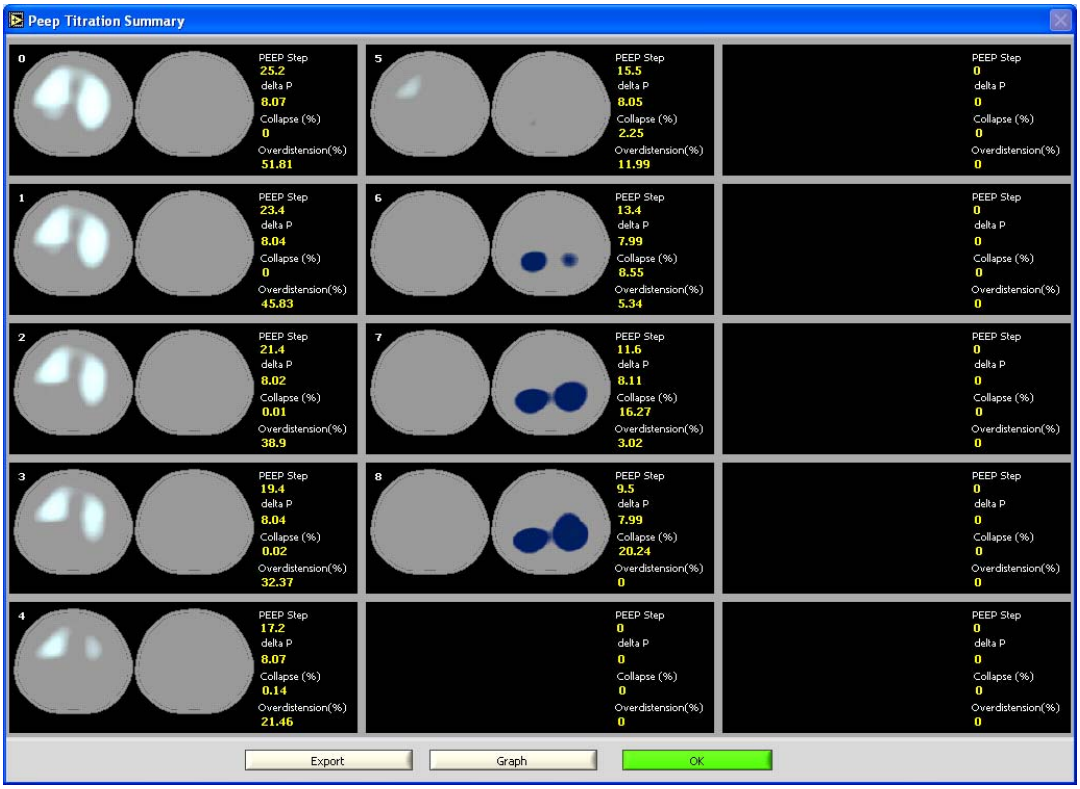


Figura 2 - Cópia da tela do software mostrando uma titulação decremental da PEEP, onde se evidencia uma diminuição progressiva da hiperdistensão pulmonar (em branco) bem como o aumento progressivo do colapso pulmonar (em azul)

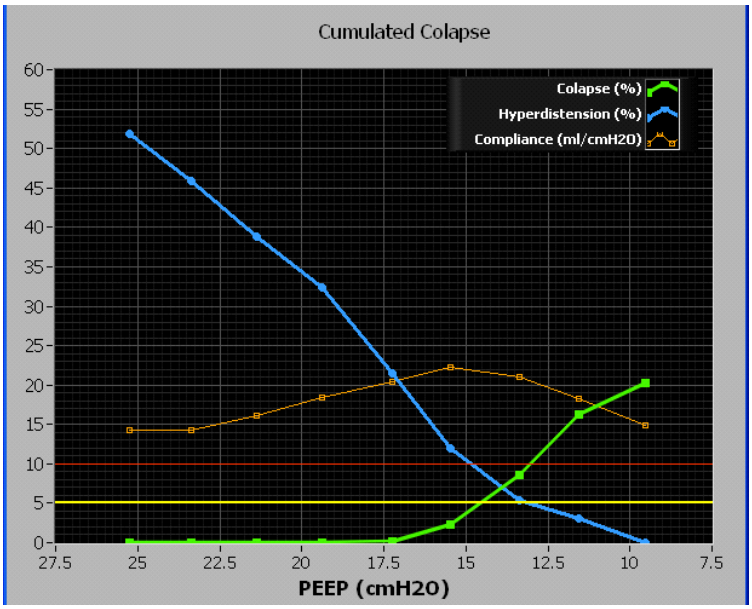


Figura 3 - O gráfico demonstra uma titulação decremental da PEEP, hiperdistensão pulmonar (em azul), colapso pulmonar (em verde) e a curva de complacência dinâmica do sistema respiratório (laranja).

4.6 INDUÇÃO DA LESÃO

Logo após o preparo do animal foi realizado a lavagem pulmonar.

4.6.1 **Lavagem com solução salina**

Após estabilização hemodinâmica dos animais e avaliação da adequada anestesia geral e analgesia (através de parâmetros fisiológicos – frequência cardíaca e pressão arterial), foi induzida a lesão pulmonar por meio do método de lavagem do surfactante pulmonar com solução salina 0,9% aquecida a 37°C no volume de 30 ml/kg de peso corpóreo para cada lavagem (vide anexo II, parte 1). Com os animais em posição supina, o tubo traqueal foi desconectado do ventilador e realizou-se a instilação de solução salina através de uma mangueira de 25 cm conectada a um funil. Após 1 minuto de apnéia, o líquido foi drenado por gravidade. Foram realizadas lavagens com solução salina repetidas vezes (intervalos de até 5 minutos) até que se obteve lesão pulmonar, definida como PaO_2 menor do que 100 mmHg estável por no mínimo 10 minutos e presença de infiltrado pulmonar bilateral (Figura 4) (GOMES et al., 2009).

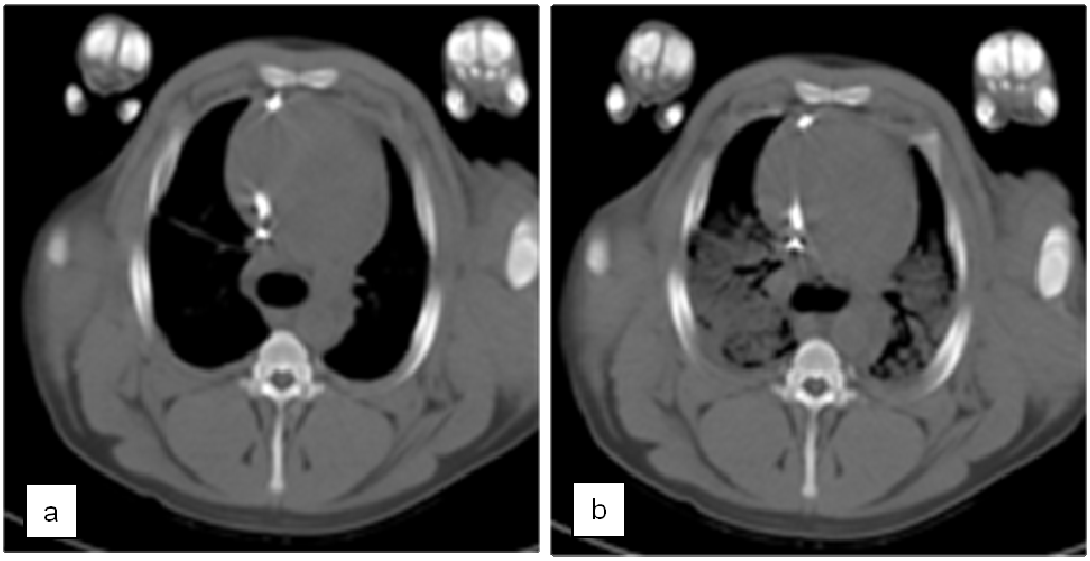


Figura 4: Fotografia da imagem de tomografia computadorizada de tórax em corte sagital em modo de visualização na janela de mediastino. a: imagem de pulmão de suíno saudável. b: imagem de pulmão de suíno após indução de lesão pulmonar (presença de colapso e infiltrado pulmonar)

Após as lavagens iniciou-se uma lesão pulmonar induzida pelo ventilador (LPIV) por 30 minutos (descrita a seguir). Seguido da realização de uma única nova lavagem, com o mesmo volume de soro utilizado anteriormente (este passo é realizado para que se remova o surfactante que estava armazenado nas células e é liberado nos alvéolos, geralmente após 20-30 minutos de ventilação com altos volumes correntes).

4.6.2 **Ventilação lesiva**

Após as lavagens, os animais foram submetidos à ventilação lesiva com alta pressão de platô (entre 42 e 48 cmH_2O) e baixa PEEP (3 a 19 cmH_2O) (vide Tabela no anexo B parte 2) por um tempo mínimo de 1h30, até que se obtenha uma PaO_2 com PEEP de 15 cmH_2O menor do que 150 mmHg (Anexo B).

A LIPV exerce importante papel no modelo de lesão pulmonar, pois reforça a semelhança com a SDRA em humanos, levando a um intensivo estresse ao parênquima pulmonar, resultando edema pulmonar com infiltrado inflamatório e presença de membrana hialina.

4.7 RANDOMIZAÇÃO

Após o final da ventilação lesiva, os animais foram submetidos a uma nova manobra de recrutamento alveolar com PEEP de 35 cmH_2O e pressão inspiratória de 15 cmH_2O, com TI de 1,5 segundo, e FR de 20 mrpm por um total de dois minutos. Após a MRA, a PEEP foi reduzida para 15 cmH_2O e foram coletados, após 10 minutos de ventilação, dados de controle após a lesão (dados respiratórios, gasométricos, hemodinâmicos e de TIE). Após a coleta desses dados de controle, os animais foram randomizados para um dos grupos a seguir.

4.7.1 **Grupo G1 – ARDSNET (vide Anexo C)**

Os animais foram ventilados em modo volume controlado (VCV). O volume corrente foi ajustado inicialmente em 6 mL/Kg e os parâmetros do ventilador ajustados conforme protocolo da estratégia ARDSNET publicado em 2000 (ARDSNET, 2000) (vide Anexo C). Inicialmente foi ajustada uma PEEP de 10 cmH_2O e uma FiO_2 de 0,6. A FiO_2 e a PEEP foram ajustados em conjunto, de acordo com tabela (vide Anexo C) a fim de obter uma PaO_2 entre 55 – 80 mmHg ou uma $SatO_2$ entre 88 – 95 %. A freqüência respiratória foi ajustada para manter uma $PaCO_2$ entre 35 – 45 mmHg.

4.7.2 **Grupo G2 – OLA (Vide Anexo D)**

Para o ajuste da ventilação para o grupo G2, inicialmente foi realizada uma manobra de recrutamento alveolar (MRA) utilizando-se o modo PCV, com FR 10 mrpm, I:E de 1:1, FiO_2 de 1,0, com uma Delta de pressão (ΔP) de 15 cmH_2O e PEEP de 25 cmH_2O por um período de 2 minutos. Após esta manobra inicial, caso a soma da PaO_2 com a $PaCO_2$ não fosse superior a 400 mmHg, uma nova manobra era realizada com uma PEEP 5 cmH_2O maior, até um máximo de 45 cmH_2O (o que corresponde a uma pressão de platô de 60 cmH_2O) conforme a figura 5. Após a MRA foi iniciada a titulação da PEEP.

A titulação da PEEP se iniciava na PEEP de 25 cmH_2O (Figura 5), sendo progressivamente diminuída de dois em dois cmH_2O a cada 4 minutos, utilizando modo PCV, com FR de 20mrpm, I:E de 1:1, FiO_2 de 1,0, com um Delta de pressão (ΔP) de 6 cmH_2O.

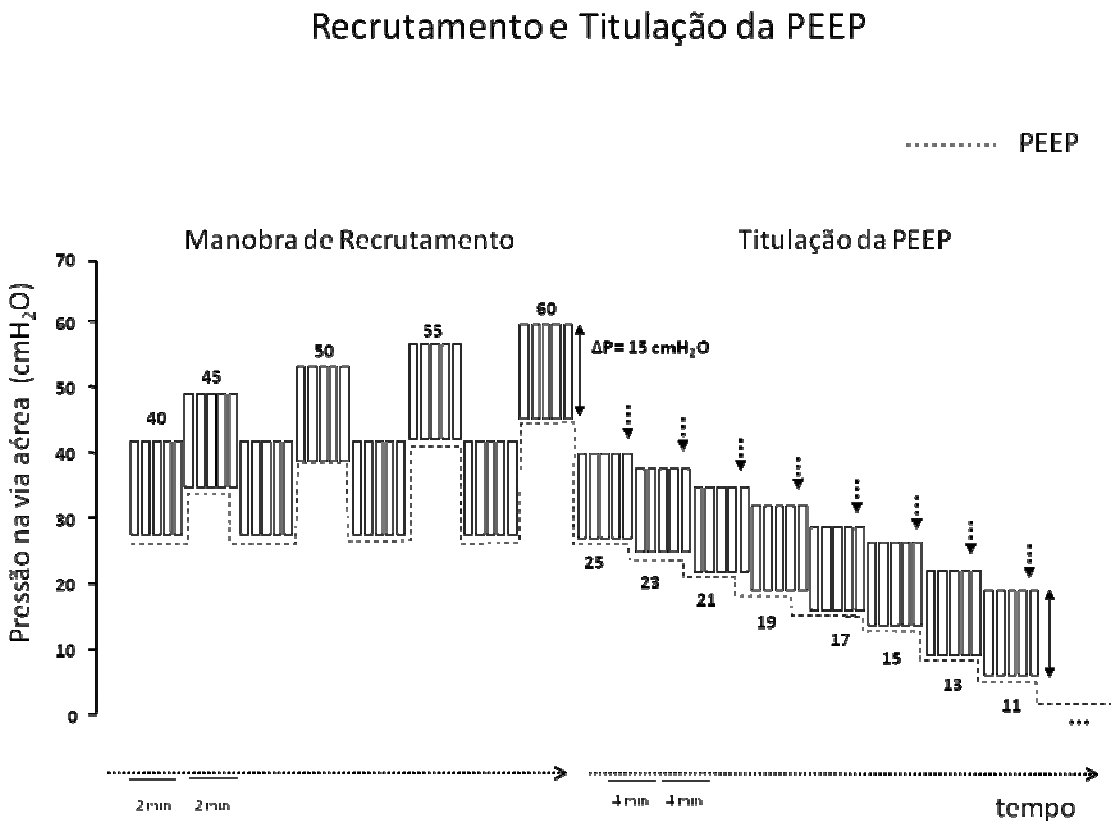


Figura 5 - Esquema de manobra de recrutamento e titulação da PEEP

Através de um aplicativo do software do Tomográfo de Impedância Elétrica os dados de impedância pulmonar eram gravados durante a redução da PEEP e as complacências pulmonares regionais eram calculadas permitindo-se identificar o grau de alívio de hiperdistensão e a quantidade de colapso pulmonar (COSTA, 2009). Através destes parâmetros era possível identificar a PEEP mais adequada para o animal (Figuras 2 e 3).

Depois de identificada a melhor PEEP para o animal, a ventilação se iniciava conforme o protocolo no Anexo IV. A redução da PEEP e da FiO_2 também eram realizados conforme o mesmo protocolo.

4.8 VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS E RESPIRATÓRIAS

Diversas variáveis foram coletadas para análise (Quadros 1, 2, 3 e 4). As variáveis respiratórias foram obtidas através do monitor Nicco®, do aparelho de Tomografia de Impedância Elétrica e da coleta de gasometrias arteriais e venosas.

A monitoração gasométrica foi realizada a partir de amostras de sangue arterial (aproximadamente 0,5 ml, coletada em seringa heparinizada) e analisada através do aparelho ABL800FLEX™ (© Radiometer Medical Aps, Dinamarca), onde foi medido a PaO_2, $PaCO_2$, SaO_2, pH e excesso de base.

Os exames laboratoriais foram obtidos por coleta de sangue arterial por meio do cateter introduzido na artéria femoral.

O aparelho PiCCO® foi utilizado para obtenção contínua da pressão arterial média (PAM), índice cardíaco contínuo por contorno de pulso (IC), variação de pressão de pulso (VPP), variação de volume sistólico (VVS). Este aparelho calcula o débito cardíaco continuamente, utilizando um avançado algoritmo de análise do contorno do pulso arterial. Para isto é necessário calibrar o equipamento obtendo-se a medida do débito cardíaco por termodiluição. A calibração foi obtida com uso de solução salina a 0,9% (solução fisiológica) com temperatura menor do que 10°C injetada através de um cateter venoso central. No momento desta calibração, além do débito cardíaco, também são obtidas outras variáveis, entre elas a medida da água extravascular pulmonar (AEP).

O monitor Vigilance® foi utilizado para obtenção da saturação venosa mista de oxigênio de modo contínuo através do cateter de Swan-Ganz com fibra óptica. A calibração *in vitro* do cateter foi realizada antes da inserção. Após a inserção e a cada 24 horas, foi realizada a calibração in vivo através da medição da saturação do sangue venoso misto colhido do ramo distal do cateter de Swan-Ganz.

Também foram monitorizadas, através do monitor Dixtal conectado ao cateter de Swan Ganz, as pressões de artéria pulmonar média (PMAP) e de oclusão de artéria pulmonar (PoAP).

As calibrações e coletas das variáveis (quadros 2, 3, 4 e 5) foram realizadas nos tempos descritos no item 4.8.1.

Quadro 1 - Variáveis hemodinâmicas

Frequência Cardíaca (FC)	Número de contrações ventriculares por minuto.
Pressão Arterial Média (PAM)	Pressão media ao longo do sistema arterial durante a sístole e a diástole.
Pressão Média da Artéria Pulmonar (PMAP)	Pressão média da artéria pulmonar durante a sístole e a diástole
Pressão de Oclusão da Artéria Pulmonar (PoAP)	Pressão em artéria pulmonar após a sua oclusão por um balão na ponta do cateter de Swan-Ganz
Índice Cardíaco (IC)	Débito cardíaco normalizado à área de superfície corporal.
Índice de Volume Sistólico (IVS)	Volume sistólico normalizado à área de superfície corporal.
Variação do Volume Sistólico (VVS)	Apresenta a mudança do volume sistólico (em porcentagem) calculado pela diferença média entre o volume sistólico mais altos e mais baixos, divididos pela média calculada do volume sistólico ao longo de 30 segundos.
Índice de Água Extravascular Pulmonar (IAEP)	Água Extravascular Pulmonar (AEP) normalizada à área de superfície corporal.
Índice de Resistência Vascular Sistêmica (IRVS)	Resistência vascular sistêmica normalizada à área de superfície corporal.
Variação da Pressão do Pulso (VPP)	Apresenta a alteração da pressão do pulso (em porcentagem) calculada pela diferença média entre a pressão do pulso mais alta e a mais baixa, dividida por uma média calculada da pressão do pulso durante 30 segundos.

Quadro 2 - Variáveis respiratórias

Frequência respiratória (FR)	Número de movimentos respiratórios por minuto
Pressão expiratória final positiva (PEEP)	Pressão positiva durante a fase expiratória ajustada no ventilador (em cmH_2O)
Pressão de Platô	Pressão medida ao final da inspiração no modo PCV; no modo VCV é a pressão no final da inspiração após uma pausa de 0,5 segundo. Valor em cmH_2O
Delta de pressão (ΔP)	Diferença entre a pressão de Platô e a PEEP
Volume corrente (VC)	Volume expirado após um ciclo respiratório em mL
Fração inspirada de oxigênio (FiO_2)	Fração de oxigênio fornecido pelo ventilador mecânico

Quadro 3 - Variáveis gasométricas

Pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2)	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial em mmHg
Pressão parcial arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$)	Pressão parcial de dióxido carbônico no sangue arterial em mmHg
Potencial de hidrogênio (pH)	pH no sangue arterial
Bicarbonato (BIC)	Valor de bicarbonato medido no sangue arterial
Excesso de base (BE)	Valor medido no sangue arterial
Hemoglobina (Hb)	Concentração de hemoglobina no sangue (em g/dL)
Potássio (K)	Valor do K medido no sangue através do aparelho ABL800FLEX em mEq/L
Sódio (Na)	Valor do sódio medido no sangue através do aparelho ABL800FLEX em mEq/L
Lactato	Lactato medido no sangue arterial através do aparelho ABL800FLEX em mmol/L (valor normal para suínos 0,5-1,8)
Glicose	Valor de glicose no sangue arterial medido pelo aparelho ABL800FLEX em mg/dL

Quadro 4 - Variáveis sanguíneas (Hemograma e Bioquímico)

Hemoglobina (g/dL)	Concentração de hemoglobina no sangue (em g/dL)
Creatinina (mg/dL)	Concentração sérica de creatinina no sangue arterial

4.8.1 As variáveis foram obtidas em momentos específicos do protocolo:

1. Basal (após o critério de inclusão);
2. Pós lesão pulmonar (gasometria padrão com PEEP de 15 cmH_2O);
3. Tempos: 0h,1h, 2h, 3h, 4h, 5h, 6h, 9h, 12h, 15h, 18h, 21h, 24h, 27h, 30h, 33h, 36h, 39h 40h e 42h;
4. Tempos de coleta de sangue: basal, 6h, 12h, 24h, 36h, 42h.

4.9 OTIMIZAÇÃO HEMODINÂMICA DURANTE O PROTOCOLO

Para evitar queda da pressão arterial ou queda do índice cardíaco que pudesse comprometer a perfusão tecidual do animal foi estabelecido um protocolo de otimização hemodinâmica (vide Anexo E) e outro de ressuscitação hemodinâmica (vide Anexo F). A “otimização” (Anexo E) era realizada antes dos passos do protocolo onde o animal seria submetido a altas pressões inspiratórias (antes da ventilação lesiva e MRAs – vide Anexo E). O protocolo de “ressuscitação” (Anexo F) era observado durante todo o protocolo.

Os objetivos da estratégia de “otimização” eram (Anexo E):

- Manter VPP ≤ 10 %
- Manter uma SvO_2 ≥ 45 %
- Manter PAM ≥ 65 mmHg

Os objetivos da estratégia de “ressuscitação” (Anexo F) eram:

- Manter VPP < 13 %
- Manter SVO_2 ≥ 45 %
- Manter PAM ≥ 65 mmHg

A “otimização” e “ressuscitação” foram realizadas conforme fluxograma (anexos V e VI). Conforme necessário foi infundido colóide (Voluven®). Nas situações definidas no fluxograma foram utilizadas drogas inotrópica (Dobutamina - 5 a 20µg/Kg/min) ou vasopressora (noradrenalina - até dose máxima de 200µg/min).

4.9.1 **Análise estatística**

Os dados das variáveis respiratórias, hemodinâmicas, mecânica pulmonar, balanço hídrico foram digitados em planilha do Microsoft Excel 2007 (Microsoft Corporation). As diversas variáveis nos tempos “pós ventilação lesiva”, “zero horas” e “42 horas” foram testadas para normalidade, e dependendo da distribuição paramétrica ou não paramétrica foram utilizados o teste T ou teste de Mann-Whitney para comparar os grupos ARDSNET com o grupo OLA nesses tempos. Também foi utilizado um teste pareado (teste T pareado ou Wilcoxon, conforme o caso) para comparar as variáveis no tempo “zero hora” com o tempo “42 horas” nos dois grupos. Dados expressos em média ± desvio padrão (DP) ou mediana (percentil 25 e 75).

O comportamento de algumas variáveis contínuas dos dois grupos foi avaliado nos diversos tempos através de uma análise multivariada - “ANOVA de medidas repetidas”.

Para analisar o efeito das variáveis respiratórias (PEEP, Delta de pressão, $PaCO_2$) sobre o índice cardíaco, PMAP e PAM, utilizou-se uma análise de regressão linear múltipla.

Para análise estatística foi utilizado o software estatístico SPSS versão 13. Foram definidos como significantes os valores de P menores do que 0,05.

Para realização dos gráficos foi utilizado o software Sigma Plot 9.0.

5 RESULTADOS

O Grugo G1 (ARDSNET), inicialmente composto por 13 animais foi reduzido para um total de 9 animais, em decorrência de pneumotórax. Três animais morreram no tempo 15 horas de protocolo e outro no tempo 33h. O grupo G2 (OLA), que era constituído por 10 animais, passou a contar com apenas oito após um animal morrer na hora zero do protocolo por consequência de uma arritmia (fibrilação ventricular) e outro animal ser excluído da análise por apresentar trombocitopenia e valores elevados de glicemia e lactato na hora zero.

Por se tratarem de animais com pulmões muito doentes e devido ao uso de estratégias protetoras com valores de PEEP alto a ocorrência de pneumotórax era uma complicação esperada. A detecção do pneumotórax nem sempre é imediata. Pode ser sugerida através de mudanças na oxigenação e na hemodinâmica (IC, PAM etc.). As consequências podem ser fatais (falência cardíaca e morte) se o tratamento não for realizado no tempo adequado. Após recebermos os resultados de exames hematológicos e bioquímicos, um animal foi excluído, pois apresentava desde o início do estudo alterações sugestivas de doença comprometendo diversos sistemas orgânicos (trombocitopenia, lactato arterial elevado e insuficiência renal).

Apresentamos os resultados mostrando, inicialmente, uma comparação dos animais no período pós-lesão antes do momento da randomização, seguido da análise univariada das diversas variáveis no início (hora zero, após randomização) e final do estudo. A seguir apresentamos a evolução de algumas variáveis no tempo. Por fim mostramos os resultados de regressão múltipla, que visa identificar quais variáveis respiratórias explicam as mudanças de algumas variáveis hemodinâmicas (índice cardíaco, pressão de artéria pulmonar e pressão arterial média).

5.1. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS NO PERÍODO PÓS-LESÃO

Após o final da randomização, foram coletados os dados das variáveis hemodinâmicas e respiratórias. Na tabela 1, mostramos alguns dados coletados para comparação dos grupos no final da ventilação lesiva (LPIV) com PEEP de 15

cmH_2O. Foi observada diferença significativa entre os grupos somente para a variável lactato arterial.

Tabela 1 – Variáveis respiratórias, hemodinâmicas e gasométricas dos grupos ARDSNET e OLA após a lesão pulmonar

	ARDSNET (N=9)	**OLA (N=8)**
VC (mL/Kg)	7,9 ± 3,1	7,2 ± 4,3
Complacência Pulmonar (CP)	11,5 ± 3,1	12,2 ± 2,9
pH	7,27 ± 0,10	7,21 ± 0,09
PaO_2/FiO_2 (mmHg)	66 (60-245)	106 (72-170)
$PaCO_2$ (mmHg)	53 ± 15	69 ± 23
FC (bpm)	118 ± 29	113 ± 15
SVO_2 (%)	54 ± 19	55 ± 15
PAM (mmHg)	103 ± 20	103 ± 17
PMAP (mmHg)	40 ± 8	33 ± 5
IC ($L/min/m^2$)	5,2 ± 1,3	5.3 ± 1,5
PoAP (mmHg)	8,8 ± 3,1	6,8 ± 1,6
Hb (g/dL)	9,2 ± 1,8	8,6 ± 2,3
Lactato (mmol/L)	1,1 ± 0,4	0,7 ± 0,2 *

Parâmetros coletados com FIO_2 100%, PEEP 15 cmH_2O, Delta de pressão de 15 cmH_20

* P<0,05 (diferença entre OLA e ARDSNET – usado teste T ou teste Mann-Whitney)

Resultados expressos em média ± DP ou mediana (intervalo interquartil).

5.2 ANÁLISE DAS VARIÁVEIS NO INÍCIO E FINAL DO PROTOCOLO

Ventilação Mecânica e Oxigenação

A PaO_2/FiO_2 foi muito mais elevada no grupo OLA tanto na hora zero quanto no fim do protocolo (Tabela 2). No grupo OLA houve uma queda não significante do início para o final do estudo, enquanto que no grupo ARDSNET houve um aumento significativo.

Na hora zero, não houve diferença entre os grupos em relação à PEEP, mas ela foi significante maior no grupo OLA no final do estudo (Tabela 2). No grupo

ARDSNET a PEEP foi reduzida da hora zero para o final do estudo, enquanto que no grupo OLA os valores de PEEP no início do estudo não foram diferentes dos valores no final.

Os valores de pressão de platô foram significantemente menores no grupo OLA do que no grupo ARDSNET na hora zero, mas não houve diferença expressiva no final do estudo (Tabela 2). No grupo ARDSNET a pressão platô foi reduzida no tempo 42h em relação ao início do estudo. No grupo OLA não houve diferença entre os valores de pressão de platô na hora zero em relação à hora 42.

Tabela 2 – Variáveis respiratórias e gasométricas dos grupos ARDSNET e OLA nos tempos 0 hora e 42 horas de estratégia mecânica protetora

	Hora 0		**Hora 42**	
	ARDSNET (N=9)	**Protetora (N=8)**	**ARDSNET (N=9)**	**Protetora (N=8)**
FR (bpm)	40 (35-40)	38 (35-40)	40 (35-40)	40(40-40)
PEEP cmH_2O	16,4 ± 4,2	17,4 ± 3,1	9,0 ± 3,7 $	18,1 ± 1,8 #
Platô (cm/H_2O pressão	32 (28-33)	28 (27-30) §	26 (25-30) $	27,5 (36-28)
ΔP (cmH_2O)	14,8 ± 5,0	11,0 ± 2,2	18,7 ± 4,3 $	8,8 ± 1,7 * #
VC (mL/Kg)	5,3 ± 0,7	4,8 ± 0,9	4,8 ± 1,1	4,3 ± 0,6
FiO_2 (%)	0,9 (0,7-1,0)	1,0 (1,0-1,0)	0,6 (0,4-0,7) $	0,4 (0,4-0,45) *
PaO_2/FiO_2	109 (84-155)	437 (332-453) §	160 (127-217) $	369 (272-430) #
$PaCO_2$ mmHg	76 (70-94)	69 (63-88)	63 (46-87)	82 (68-104)
pH	7,14 ± 0,10	7,19 ± 0,15	7,34 ± 0,12 $	7,25 ± 0,13
BIC (mmol/L)	26,6 ± 2,5	28,2 ± 3,4	32,5 ± 4,3 $	34,3 ± 5,2 *
BE (mmol/L)	-1,3 ± 3,7	2,4 ± 3,0 §	7,4 ± 4,1 $	7,8 ± 6,0 *

$ P<0,05 (diferença entre ARDSNET hora 0 e hora 42)

* P<0,05 (diferença entre OLA hora 0 e hora 42)

§ P<0,05 (diferença entre ARDSNET hora 0 e OLA hora 0)

# P<0,05 (diferença entre ARDSNET hora 42 e OLA hora 42)

Resultados expressos em média ± DP ou mediana (intervalo interquartil).

O delta de pressão (Δ pressão) não foi diferente entre os grupos ARDSNET e OLA na hora zero, mas no final do protocolo ele foi significantemente menor no grupo OLA (Tabela 2). No grupo ARDSNET ocorreu um aumento do delta de

pressão do inicio para o final estudo. No grupo OLA houve redução significativa desta pressão.

Houve redução significante da FiO_2 do inicio para o fim do protocolo em ambos os grupos de estudo (Tabela 2).

Os valores de pH mostraram acidose no inicio do protocolo tanto no grupo OLA quanto no grupo ARDSNET, mas não houve diferença significativa entre os grupos seja no início como no fim do estudo (Tabela 2). Do inicio para o final do estudo houve aumento do pH nos dois grupos, mas este aumento somente foi significativo no grupo ARDSNET, no qual esta elevação foi maior,

Em relação ao bicarbonato não houve diferença significante entre os grupos na hora zero e na hora 42 (Tabela 2). Nos dois grupos o bicarbonato aumentou significantemente do inicio para o fim do estudo.

Os valores de excesso de bases foram demasiadamente menores no grupo ARDSNET do que no grupo OLA na hora zero; não houve diferença entre os grupos no final do estudo (Tabela 2). Os valores de excesso de bases aumentaram, de maneira expressiva, em ambos os grupos do inicio para o fim do protocolo.

Não houve diferença importante entre os grupos e entre a hora inicial (0 hora) e final (42 horas) para as variáveis frequência respiratória, volume corrente e $PaCO_2$ (Tabela 2).

Variáveis Hemodinâmicas

Os valores de frequência cardíaca se mantiveram altos do inicio ao fim do protocolo em ambos os grupo estudados (Tabela 3). Ocorreu uma considerável queda da FC no grupo ARDSNET do inicio para o fim do protocolo.

Em relação aos valores de pressão média de artéria pulmonar, em ambos os grupos ocorreram uma redução significativa do inicio para o fim durante o protocolo (Tabela 3).

O índice cardíaco aumentou em ambos os grupos da hora zero até o fim do estudo. Na hora zero o IC era mais baixo no grupo OLA em relação ao grupo ARDSNET (Tabela 3).

Não houve diferença significante entre os grupos e entre a hora inicial (zero hora) e final (42 horas) para as variáveis, SVO_2, PAM, PoAP, IVS, VVS, AEP, IRVS, VPP e balanço hídrico (Tabela 3).

TABELA 3 – Variáveis hemodinâmicas dos grupos ARDSNET E OLA nos tempos 0 hora e 42 horas de estratégia mecânica protetora.

	Hora 0		Hora 42	
	ARDSNET (N=9)	**Protetora (N=8)**	**ARDSNET (N=9)**	**Protetora (N=8)**
FC (bpm)	139 ± 22	128 ± 26	121 ± 19 $	125 ± 27
SVO_2 (%)	58 ± 10	66 ± 9	58 ± 14	69 ± 11
PAM (mmHg)	86 ± 18	84 ± 9	91 ± 15	87 ± 22
PMAP (mmHg)	44 (35-45)	28 (24,5-40)	29 (24,5-31,5) $	25 (22,2-27,7) *
PoAP (mmHg)	9,6 ± 3,3	11,5 ± 2,6	8,5 ± 3,5	11,0 ± 5,3
IC ($L/min/m^2$)	5,1 ± 1,6	3,7 ± 1,0 §	6,7 ± 1,1 $	5,4 ± 1,9
IVS (ml/m^3)	37 (26,5-47)	29 (24,0-39,0)	60 (46,5-64,5)	41 (30,8-54,3)
VVS (%)	8 (7-12,5)	8 (4,5-11,5)	8 (5-8,5)	7 (5-7,5)
AEP (ml/kg)	14 ± 3,8	13 ± 4,4	14 ± 2,8	13 ± 2,4
IRVS ($dyn.s/cm^5.m$)	1306 ± 458	1704 ± 384	980 ± 165	1394 ± 517
VPP (%)	9 ± 4,0	10 ± 4,8	8 ± 3,2	12 ± 6,5
Uso (µg/kg/h) Dobutamina	N= 0/9	N= 0/8	N= 0/9	N= 0/8
Uso (µg/kg/h) norepinefrina	N= 0/9	N= 0/8	N= 0/9	N= 0/8
Balanço Hídrico ¤ (ml)			2860 ± 2420	4630 ± 2820

$ P<0,05 (diferença entre ARDSNET hora 0 e hora 42)

* P<0,05 (diferença entre OLA hora 0 e hora 42)

§ P<0,05 (diferença entre ARDSNET hora 0 e OLA hora 0)

# P<0,05 (diferença entre ARDSNET hora 42 e OLA hora 42)

¤ balanço hídrico desde o inicio da anestesia até o final do protocolo

Resultados expressos em média ± DP ou mediana (intervalo interquartil)

Otimização hemodinâmica durante o protocolo

Em relação ao uso de drogas vasoativas, foi utilizado dobutamina no grupo ARDSNET em três dos nove animais, por uma mediana de três horas. No grupo OLA, não foi utilizado dobutamina em nenhum momento do protocolo (Tabela 4).

Em relação ao uso de noradrenalina, no grupo OLA cinco em oito animais necessitaram de vasopressor (por uma mediana de 9 horas), enquanto que no grupo ARDSNET foram três em nove animais (por uma mediana de 9 horas) (Tabela 4).

Tabela 4. Uso de drogas vasoativas entre a zero hora e 42 horas do protocolo de estudo

Droga vasoativa		**ARDSNET (N=9)**	**Protetora (N=8)**
Dobutamina	Número de animais	3/9	0/0
(µg/kg/h)	Mediana do tempo de uso (h)	3,0 (3,0-10,5)	
Noradrenalina	Número de animais	3/9	5/8
(µg/kg/h)	Mediana do tempo de uso (h)	9,0 (8,5-9,0)	9,0 (8,0-23,0)

Resultados expressos em mediana (intervalo interquartil)

Variáveis laboratoriais

Houve redução significativa dos valores de concentração de hemoglobina, tanto para o grupo ARDSNET quanto para o grupo OLA, do inicio para o fim do estudo (Tabela 5). Não houve diferença entre os grupos.

Em relação aos valores de potássio, notamos, de forma geral, importante diminuição do inicio para o fim do estudo no grupo ARDSNET (Tabela 5).

Os valores de sódio tiveram um aumento desde o tempo zero até 42h em ambos os grupos (Tabela 5).

O número de leucócitos avaliados pelo hemograma apresentou redução em ambos os grupos do inicio para o fim do estudo. O grupo OLA revelou um maior número de leucócitos na hora 42 que o grupo ARDSNET (Tabela 5).

Houve queda no número absoluto de neutrófilos do inicio para o fim do estudo em ambos os grupos (Tabela 5), não havendo diferença entre eles.

Houve aumento da creatinina da hora zero para a hora 42 em ambos os grupos (Tabela 5).

Por fim, no que tange a avaliação de variáveis de lactato e glicose, não registramos diferença respeitável entre os dois grupos, em nenhuma fase do experimento (Tabela 5).

TABELA 5 – Variáveis de resultados laboratoriais dos grupos ARDSNET E OLA nos tempos 0 hora e 42 horas de estratégia mecânica protetora

	Hora 0		Hora 42	
	ARDSNET (N=9)	**OLA (N=8)**	**ARDSNET (N=9)**	**OLA (N=8)**
Hb (g/dL)	11,1 ± 1,9	10,5 ± 2,0	7,5 ± 1,3 $	7,8 ± 0,9 *
K (mmol/L)	4,7 (4,2-5,6)	4,8 (3,6-4,3)	4,0 (3,9-4,1) $	4,0 (4,6-5,2)
Na (mmol/L)	137 ± 4	135 ± 3	141 ± 5 $	139 ± 3 *
Lactato mmol/L	0,50 (0,35-0,70)	0,45 (0,33-0,73)	0,60 (0,40-0,90)	0,40 (0,33-0,65)
Glicose mg/dL	128 ± 44	130 ± 63	99 ± 14	103 ± 10
Hb_hemogr	10,8 ± 1,8	9,9 ± 1,7	7,5 ± 1,0 $	7,6 ± 1,0 *
Leucócitos (mil/mm^3)	14,8 ± 6,8	23,1 ± 11,1	10,9 ± 4,4	16,6 ± 7,5 # *
Neutrófilos (mil/mm^3)	11,2 ± 6,6	17,7 ± 9,6	5,9 ± 4,6 $	11,8 ± 6,2 *
Creatinina (mg/dL)	0,57 ± 0,13	0,74 ± 0,20	0,84 ± 0,23 $	1,01 ± 0,45 *

$ P<0,05 (diferença entre ARDSNET hora 0 e hora 42)

* P<0,05 (diferença entre OLA hora 0 e hora 42)

§ P<0,05 (diferença entre ARDSNET hora 0 e OLA hora 0)

# P<0,05 (diferença entre ARDSNET hora 42 e OLA hora 42)

Resultados expressos em média ± DP ou mediana (intervalo interquartil)

5.3. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS NO TEMPO

A seguir analisamos a evolução dos diversos parâmetros durante as 42 horas de ventilação mecânica, utilizando ANOVA de medidas repetidas.

A relação PaO_2/FiO_2 foi significativamente maior no grupo OLA do que no grupo ARDSNET(Figura 6) durante o período de 42 horas..

No tempo zero hora os valores de PEEP não são expressivamente diferentes e permanecem estáveis no grupo OLA, enquanto no grupo ARDSNET os valores de PEEP foram reduzidos (Figura 7).

A pressão de platô não foi díspar entre os grupos durante as 42 horas. Em relação ao tempo, houve uma discreta, porém significativa, redução (Figura 8).

O delta de pressão foi maior no grupo ARDSNET do que no grupo OLA. No tempo zero hora os valores do delta de pressão não são significantemente diferentes, mas no grupo OLA ocorre um decréscimo e no grupo ARDSNET um aumento ao longo do tempo (Figura 9).

O volume corrente por quilo de peso foi menor no grupo OLA do que no grupo ARDSNET (Figura 10).

A pressão parcial arterial de dióxido de carbono foi significantemente maior no grupo OLA do que no grupo ARDSNET durante o período de estudo (Figura 11).

O índice cardíaco do grupo ARDSNET foi maior do que no grupo OLA, sendo que ao longo do tempo também houve aumento significativo do IC (Figura 12).

Os valores do índice do volume sistólico foram maiores no grupo ARDSNET. Houve aumento significativo do IVS com o tempo (Figura 13).

A pressão arterial média não foi diferente nas duas estratégias. Houve variação ao longo do tempo (Figura 14).

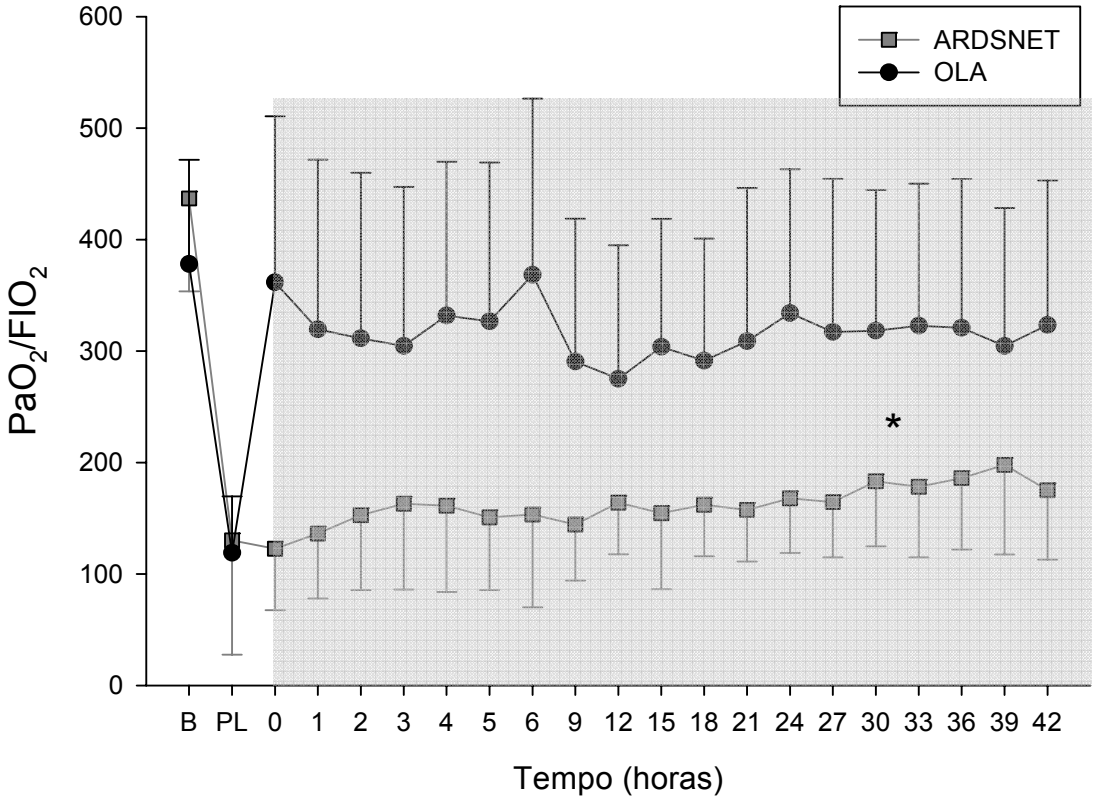
A pressão média da artéria pulmonar do grupo ARDSNET foi maior que a do grupo OLA. Houve redução significativa da PMAP ao longo do tempo nos dois grupos (Figura 15).

A frequência cardíaca não foi diferente entre as duas estratégias ventilatórias. Houve uma redução da FC em ambos os grupos ao longo das 42 horas de estudo (Figura 16).

A Pressão de oclusão da artéria pulmonar foi maior no grupo OLA ($P< 0,05$). Não houve diferença significativa ao longo do tempo (Figura 17).

Não houve diferença dos valores de lactato tanto no decorrer do tempo quanto entre as duas estratégias ventilatórias (Figura 18).

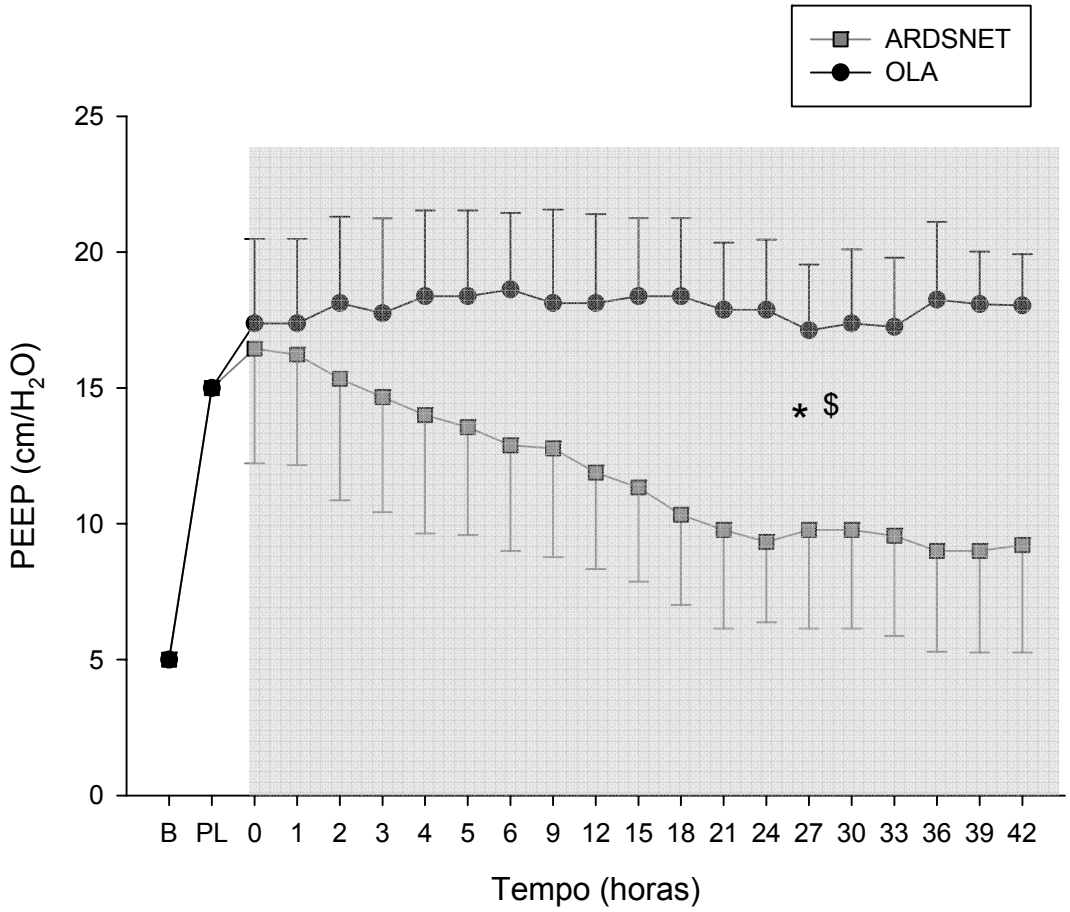
Os valores de saturação do sangue venoso misto foram significantemente maiores ($P<0,01$) no grupo OLA do que no grupo ARDSNET (Figura 19).



* P < 0,001 (para a diferença entre as estratégias - ANOVA de medidas repetidas).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

Figura 6 – Evolução da relação PaO_2/FiO_2 (média ± desvio padrão) ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica

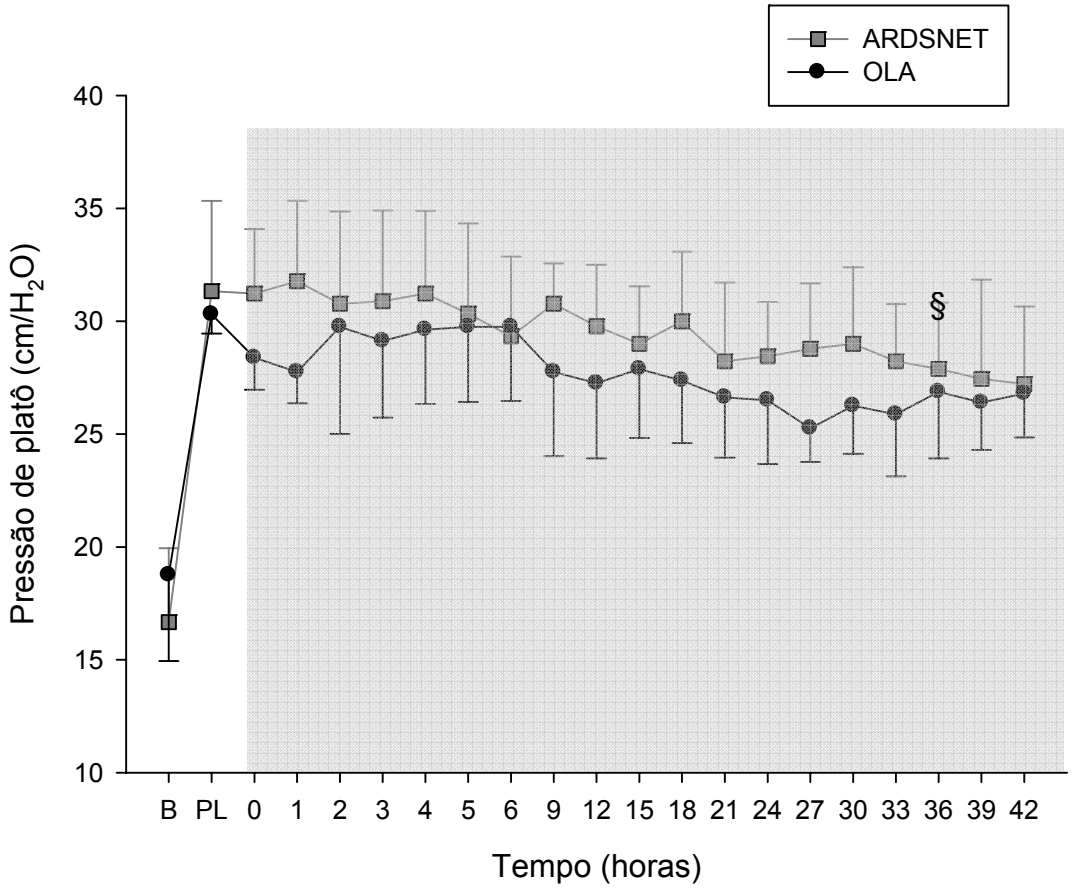


* P < 0,01 (para diferença entre as estratégias - ANOVA de medidas repetidas).

$ P < 0,01 (para interação entre o tempo e as duas estratégias).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

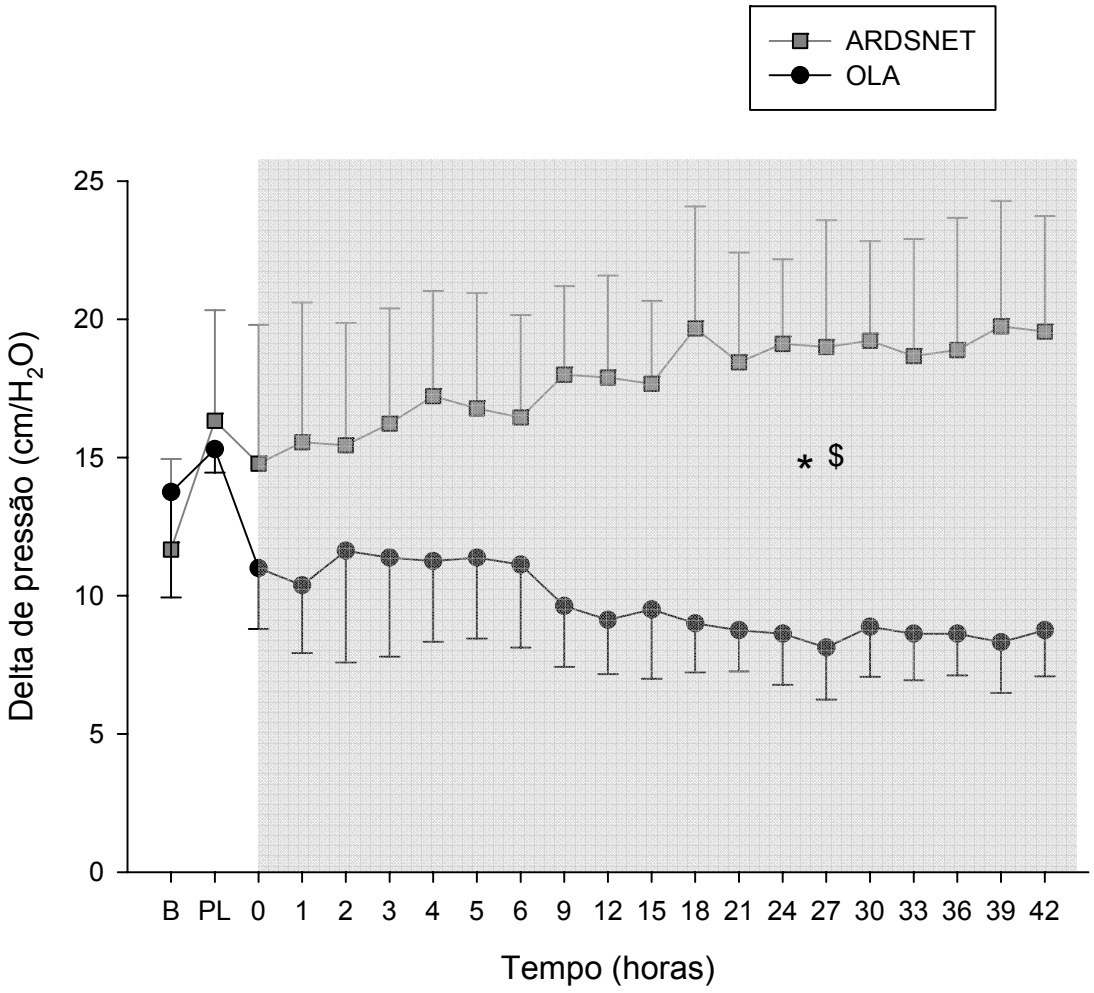
Figura 7 – Evolução da PEEP (média ± desvio padrão) ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica



§ P < 0,01 (diferença ao longo do tempo - ANOVA de medidas repetidas).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

Figura 8 – Evolução da pressão de platô (média ± desvio padrão) ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica

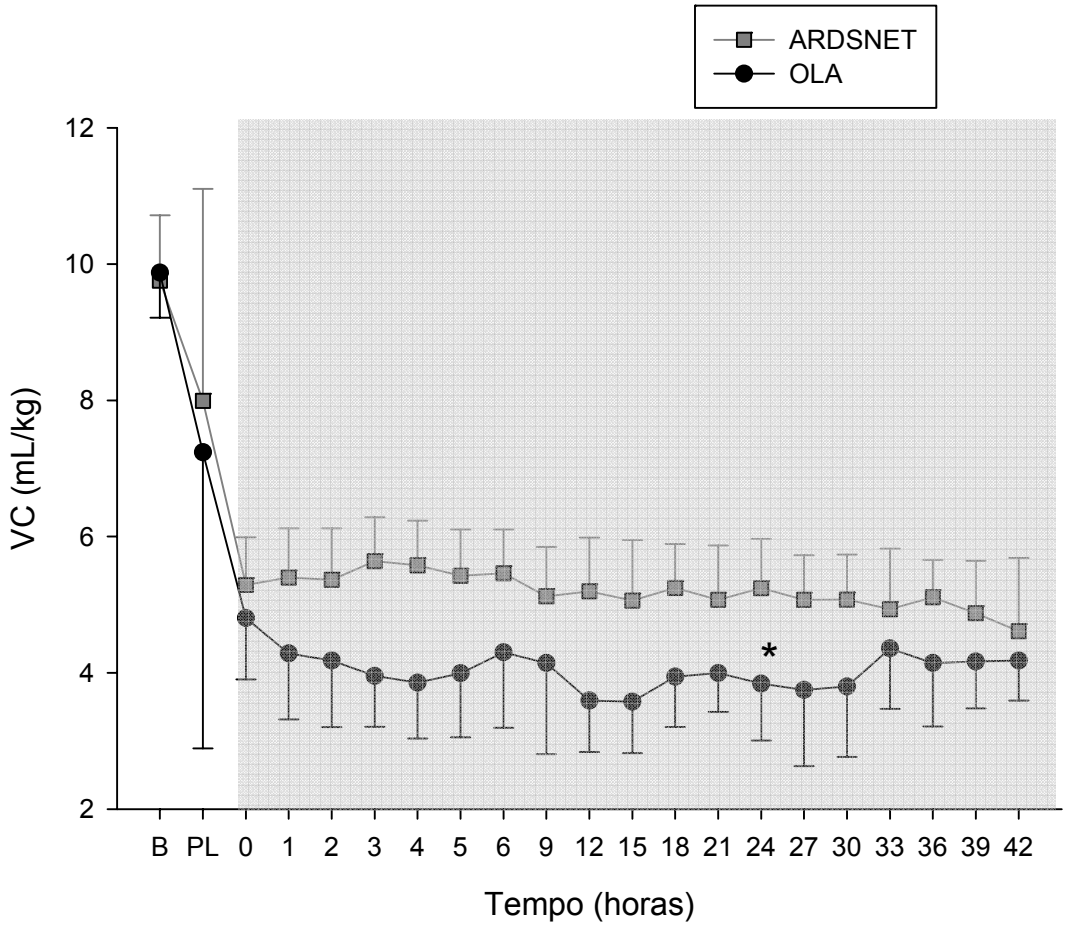


* P < 0,01 (para diferença entre as estratégias - ANOVA de medidas repetidas).

$ P < 0,01 (para interação entre o tempo e as duas estratégias).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

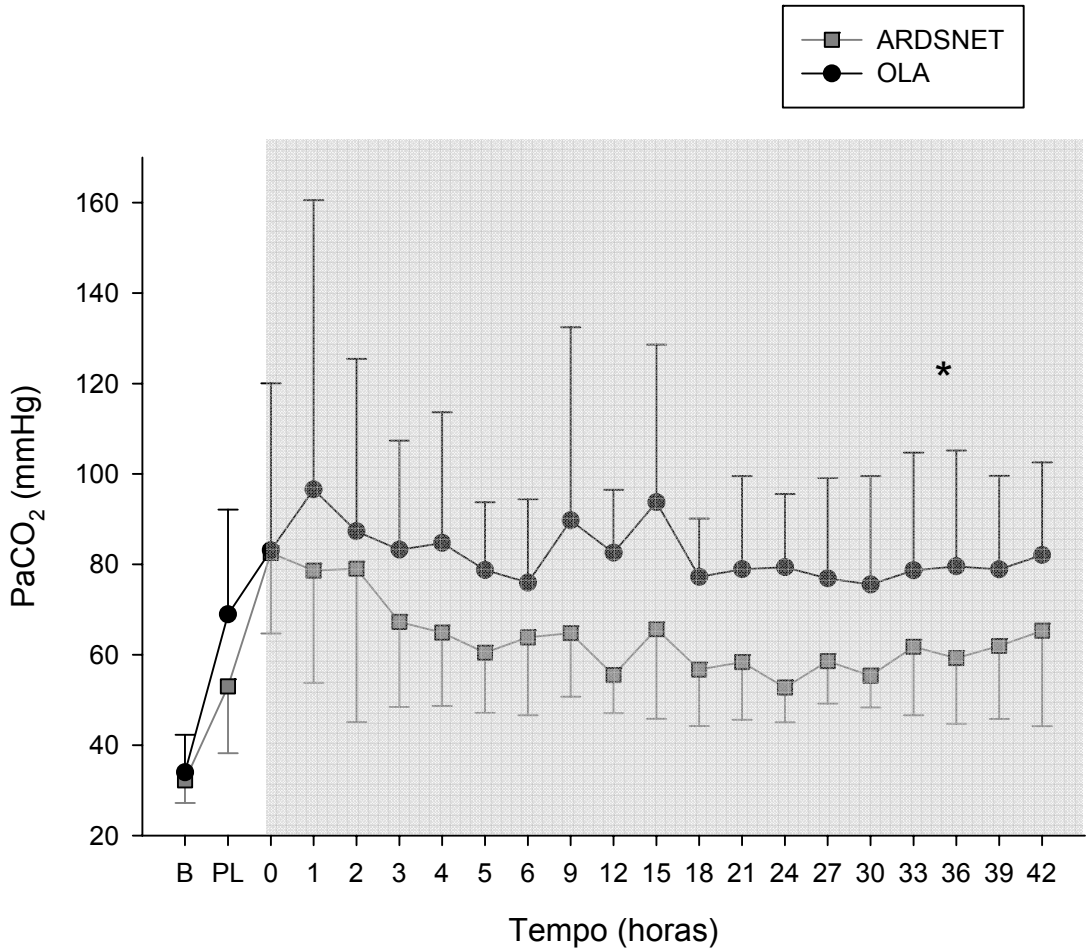
Figura 9 – Evolução do delta de pressão (média ± desvio padrão) ao longo do tempo (0 a 42 h) nas
duas estratégias protetoras de ventilação mecânica



* P < 0,01 (para diferença entre as estratégias - ANOVA de medidas repetidas).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

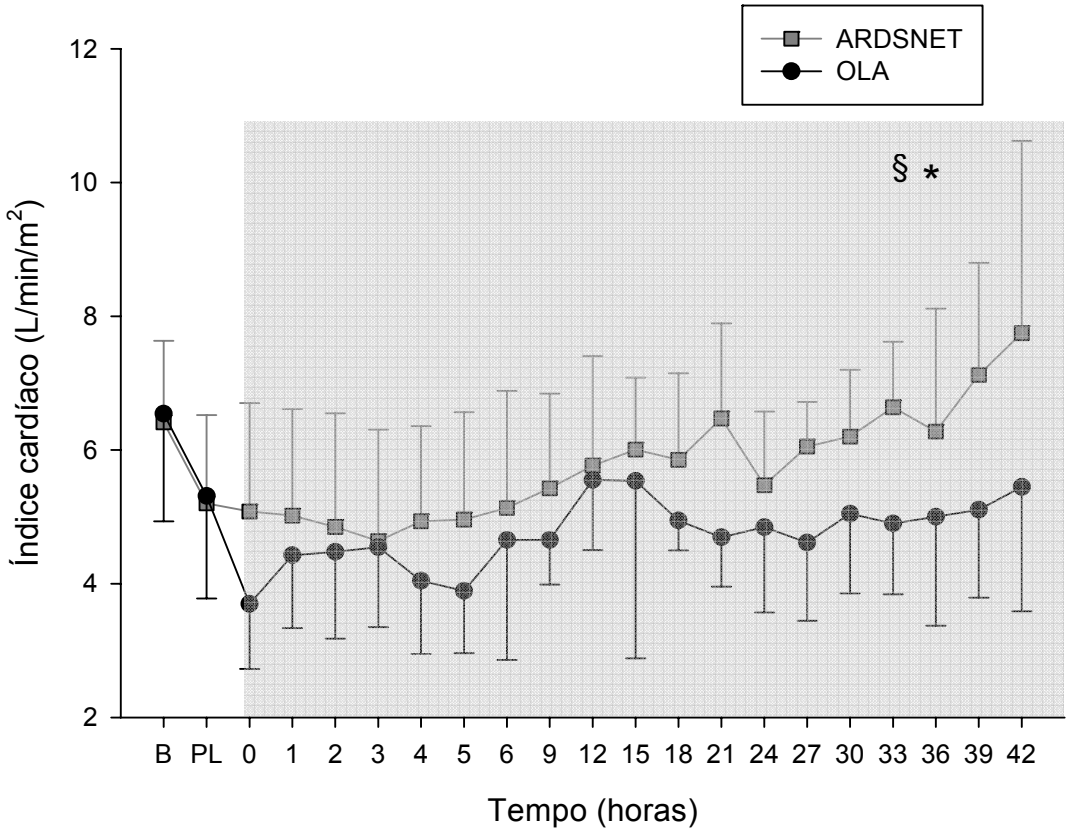
Figura 10 – Evolução do volume corrente por quilo de peso (média ± desvio padrão) ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica



* P < 0,01 (para diferença entre as estratégias - ANOVA de medidas repetidas).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

Figura 11 – Evolução da pressão parcial de gás carbônico (média ± desvio padrão) ao longo do tempo (0 a 42 h) nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica.

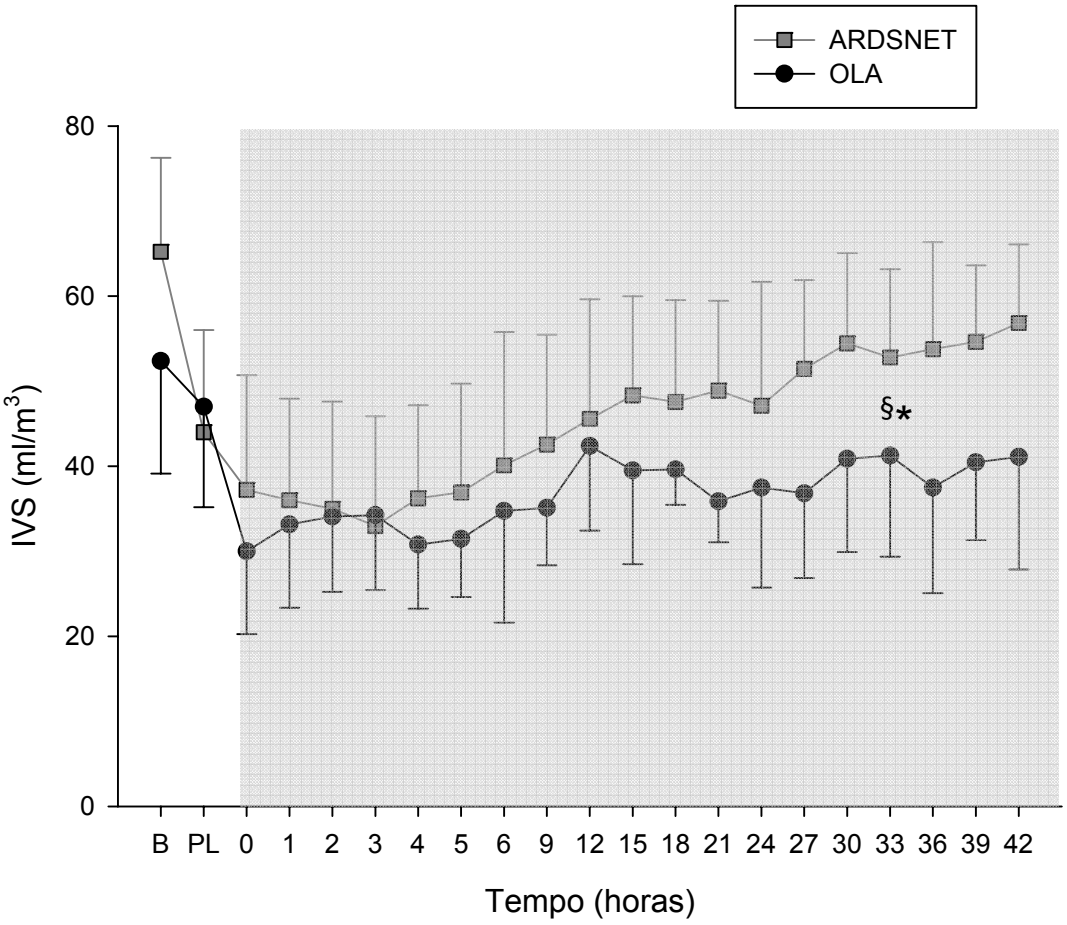


* P < 0,01 (para diferença entre as estratégias - ANOVA de medidas repetidas).

§ P < 0,01 (diferença ao longo do tempo - ANOVA de medidas repetidas).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

Figura 12 – Evolução do Índice cardíaco (média ± desvio padrão) dos grupos ARDSNET E OLA ao longo do tempo (0 a 42 h) das diferentes estratégias protetoras de ventilação mecânica

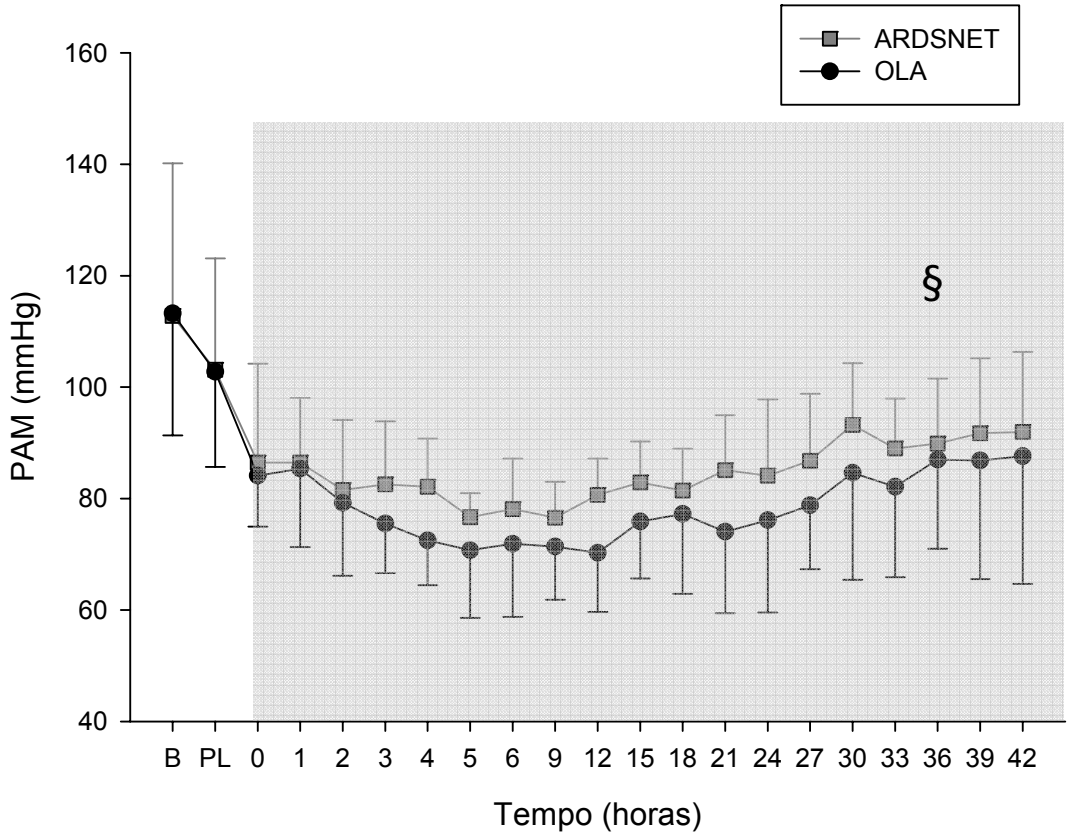


* P < 0,05 (para diferença entre as estratégias - ANOVA de medidas repetidas).

§ P < 0,01 (diferença ao longo do tempo - ANOVA de medidas repetidas).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

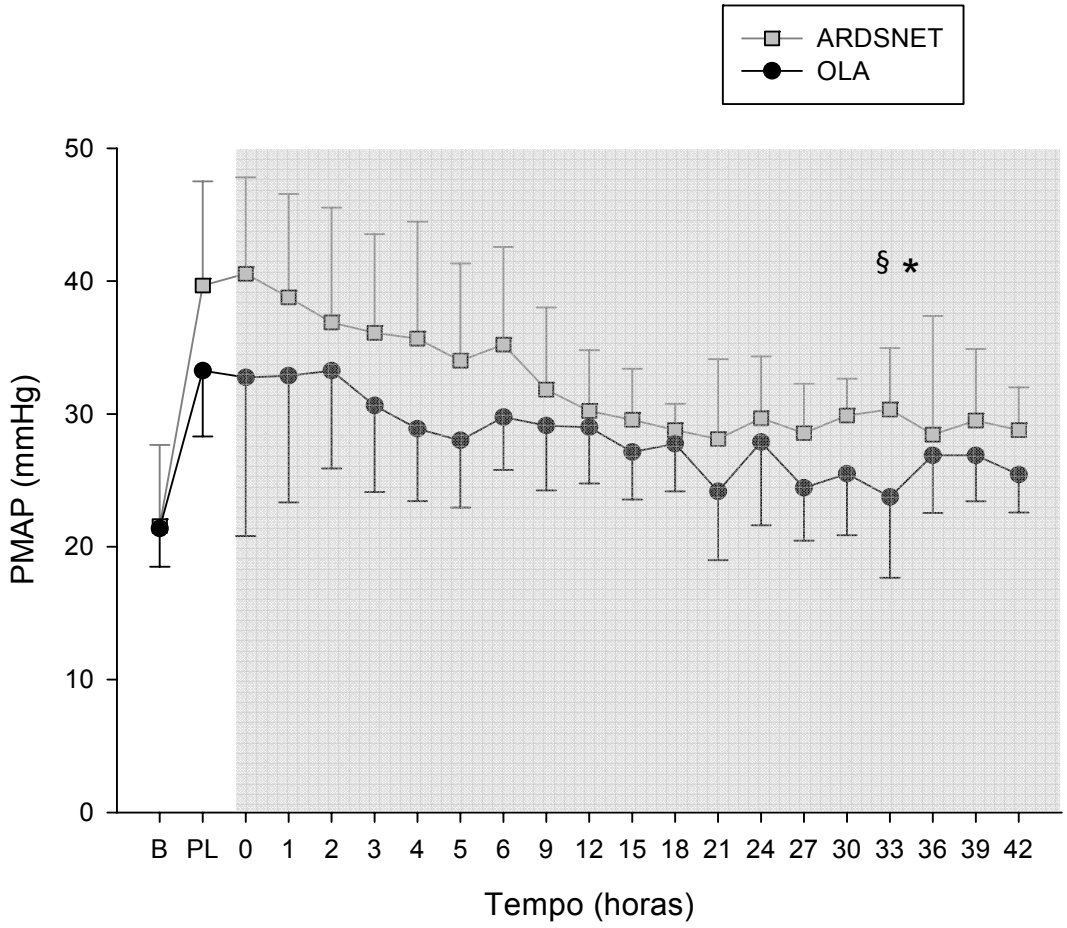
Figura 13 – Evolução do índice do volume sistólico (média ± desvio padrão) dos grupos ARDSNET e OLA ao longo do tempo (0 a 42 h) das diferentes estratégias protetoras de ventilação mecânica



§ P < 0,01 (diferença ao longo do tempo - ANOVA de medidas repetidas).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

Figura 14 – Evolução da pressão arterial média (média ± desvio padrão) ao longo do tempo nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica

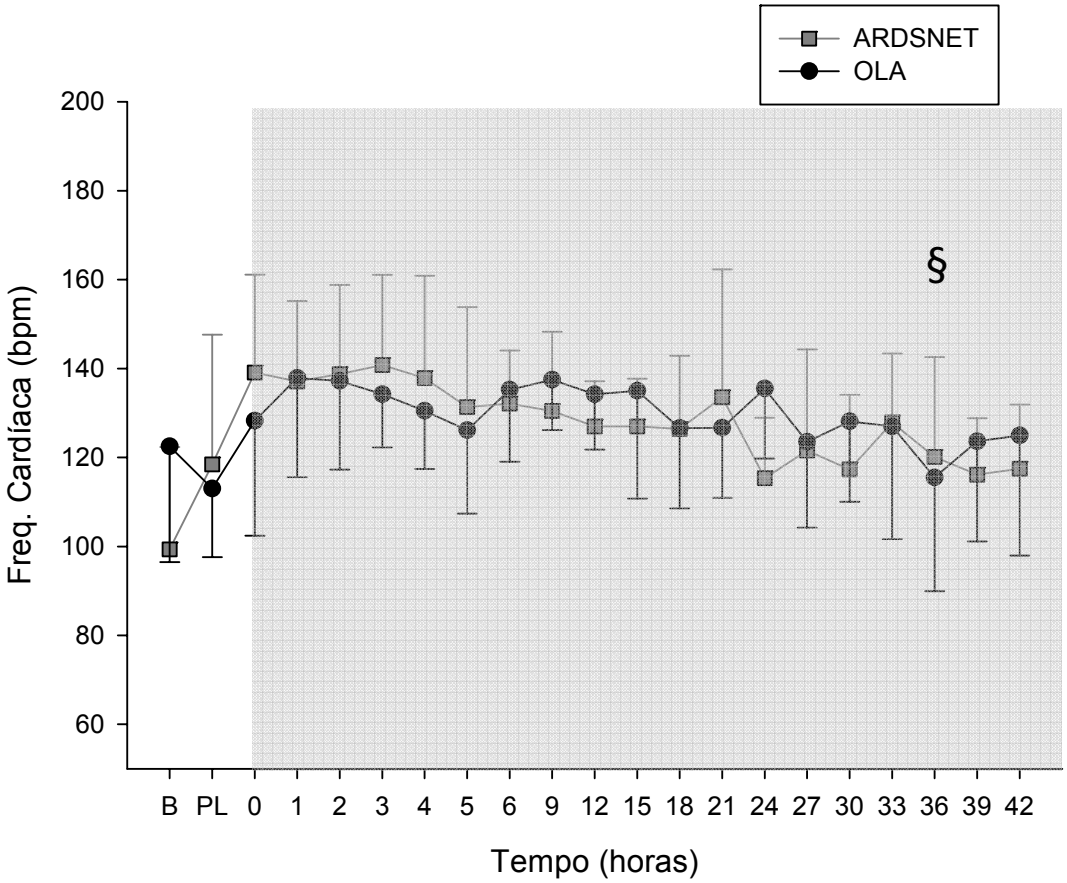


* P < 0,01 (para diferença entre as estratégias - ANOVA de medidas repetidas).

§ P < 0,01 (diferença ao longo do tempo - ANOVA de medidas repetidas).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

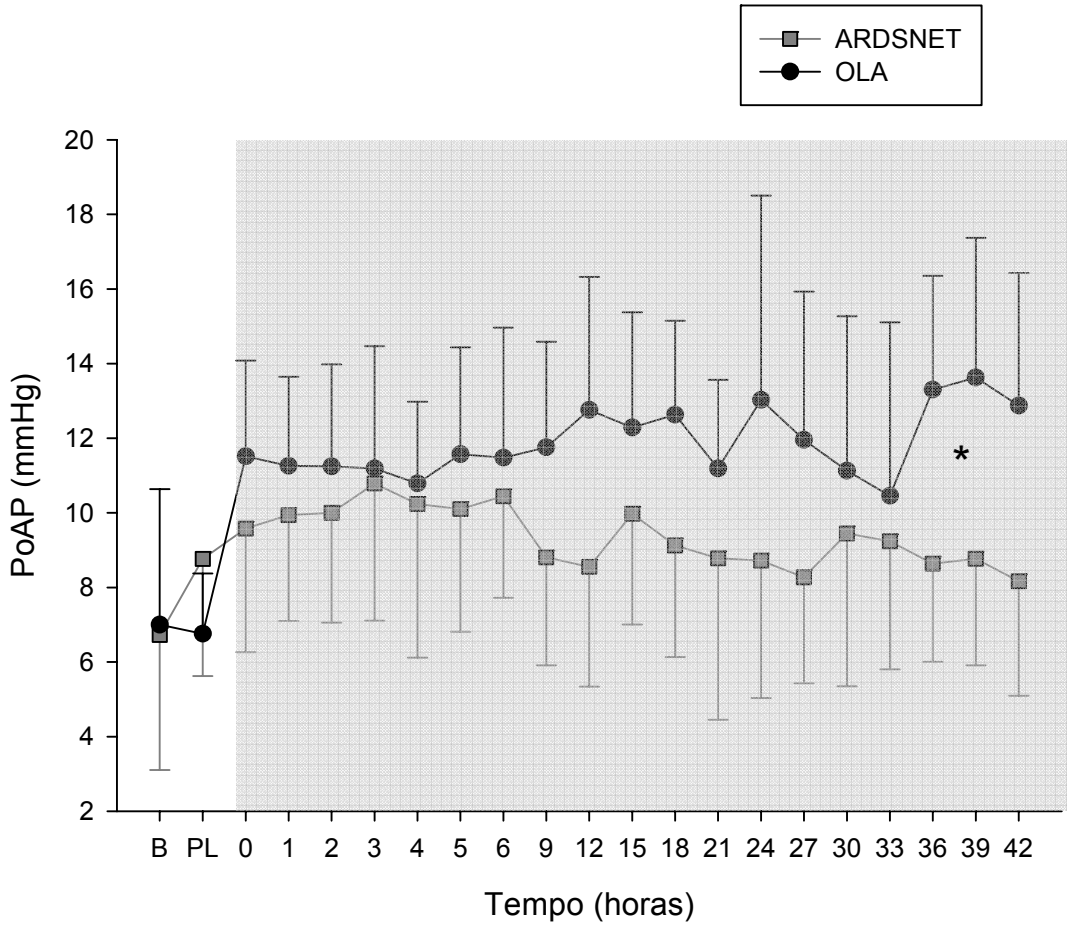
Figura 15 – Evolução da pressão média da artéria pulmonar (média ± desvio padrão) ao longo do tempo nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica



§ P < 0,01 (diferença ao longo do tempo - ANOVA de medidas repetidas).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

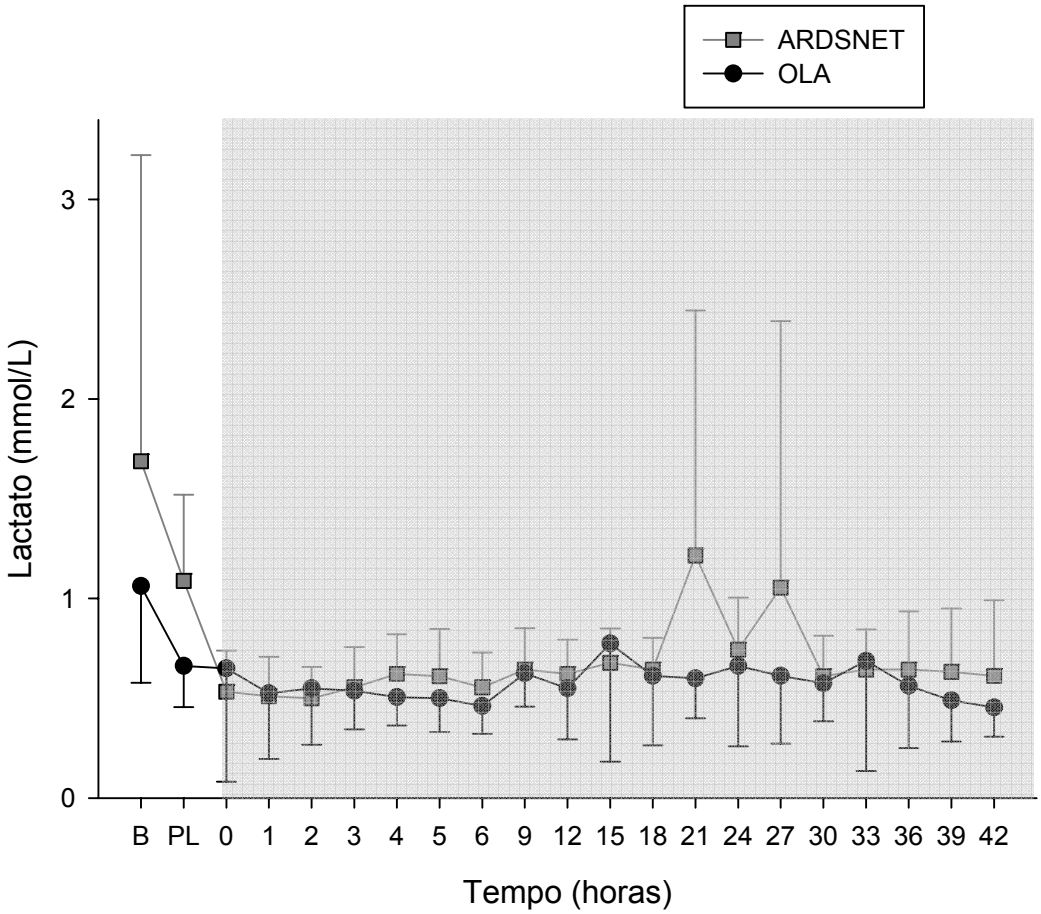
Figura 16 – Evolução da frequência cardíaca (média ± desvio padrão) ao longo do tempo nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica



* P < 0,01 (diferença entre as estratégias - ANOVA de medidas repetidas).

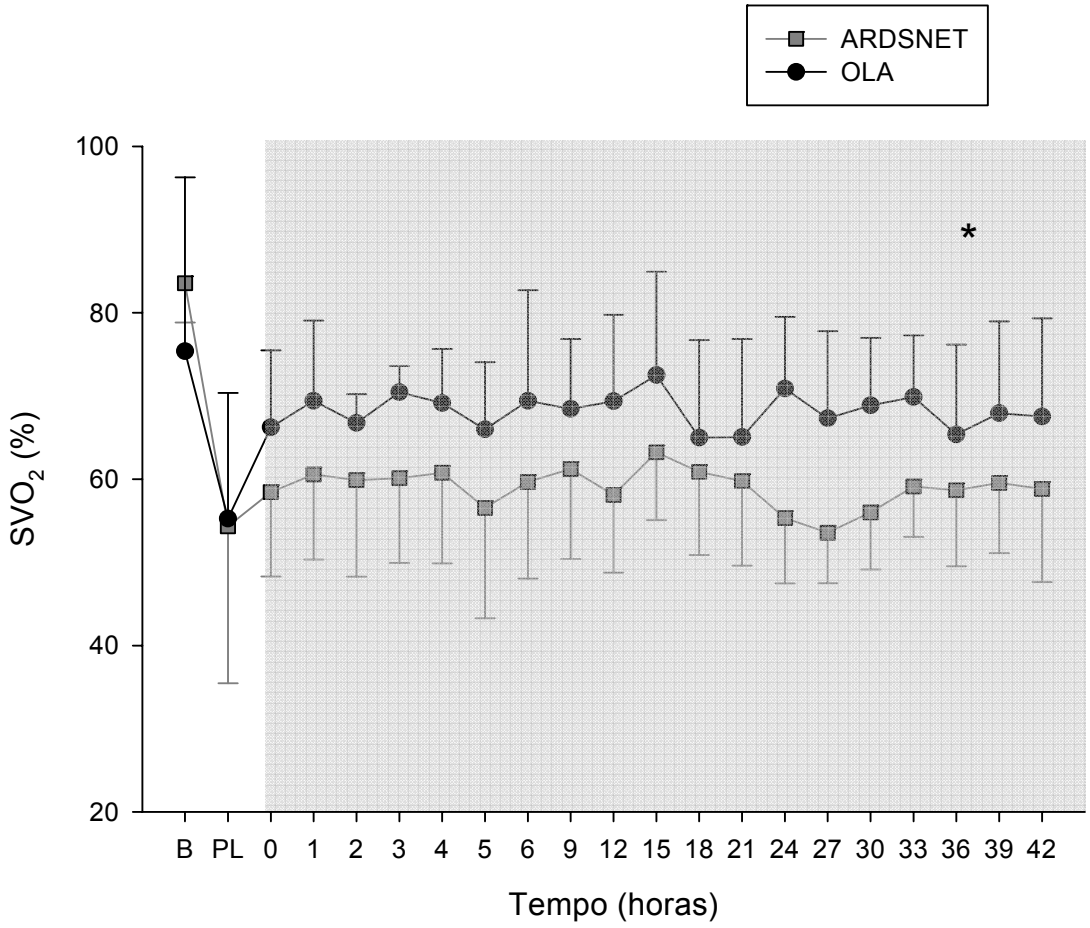
B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

Figura 17 – Evolução da pressão de oclusão da artéria pulmonar (média ± desvio padrão) ao longo do tempo nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica



B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

Figura 18 – Evolução do lactato (média ± desvio padrão) ao longo do tempo nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica



* P < 0,01 (diferença entre as estratégias - ANOVA de medidas repetidas).

B = basal; PL = pós ventilação lesiva.

Figura 19 – Evolução da saturação venosa mista de oxigênio (média ± desvio padrão) ao longo do tempo nas duas estratégias protetoras de ventilação mecânica

5.4. FATORES DETERMINANTES DAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS

Fizemos uma regressão linear múltipla visando identificar o efeito das variáveis respiratórias ($PaCO_2$, PEEP e delta de pressão) sobre o índice cardíaco, pressão arterial média e pressão média de artéria pulmonar.

O índice cardíaco (IC) esteve associado negativamente com a elevação da PEEP, enquanto que a elevação da $PaCO_2$ determinou aumento do IC (Tabela 6).

A elevação da PEEP esteve associada com a queda da PAM (Tabela 7).

Tanto o aumento da PEEP quanto o aumento da $PaCO_2$ determinaram aumento da pressão média de artéria pulmonar (Tabela 8).

Tabela 6 – Variáveis associadas com a variação do índice cardíaco

	Coeficiente B	**Erro padrão**	**Beta**	**P**
PEEP	-0,223	0,023	-0,720	<0,001
$PaCO_2$	0,019	0,003	0,313	<0,001

R^2=0,555 P<0.001

Tabela 7 – Variáveis associadas com a variação da pressão arterial média

	Coeficiente B	**Erro padrão**	**Beta**	**P**
PEEP	-0,765	0,184	-0,278	<0,001

R^2=0,486 P<0.001

Tabela 8 – Variáveis associadas com a variação da pressão média de artéria pulmonar

	Coeficiente B	**Erro padrão**	**Beta**	**P**
$PaCO_2$	0,079	0,018	0,286	<0,001
PEEP	0,734	0,138	0,517	<0,001
Delta de pressão	0,642	0,123	0,499	<0,001

R^2=0,428; P<0.001

6 DISCUSSÃO

Sumariamente os principais resultados encontrados em nosso trabalho, utilizando um modelo animal de SDRA grave para avaliar alterações hemodinâmicas em duas diferentes estratégias protetoras foram às seguintes: a) no grupo OLA, onde se fez uso de manobras de recrutamento alveolar e se manteve a PEEP mais elevada durante o tempo de estudo, mas sem elevação da pressão de platô em relação ao grupo ARDSNET, observamos melhora da oxigenação; b) o grupo OLA apresentou valores de IC menores durante o estudo, mas sem comprometimento aos órgãos alvos; c) na análise de regressão múltipla o aumento da PEEP esteve associado com aumento da PMAP e redução do IC e da PAM, enquanto o aumento da $PaCO_2$ esteve associado com um aumento da PMAP e do IC.

6.1 MODELO DE LESÃO PULMONAR

Existem diversos modelos para simular a SDRA em animais, seja através da instilação de substâncias no pulmão (por exemplo, lavagem pulmonar com soro para remoção de surfactante, instilação de ácidos e outras substâncias para causar lesão pulmonar direta), injeção intravenosa de substâncias que causam inflamação pulmonar (bleomicina, endotoxina, etc), ventilação pulmonar lesiva e produção de quadro de inflamação sistêmica associada a infecções (peritonite) (MUTETO-BELLO, 2008). Um modelo frequentemente utilizado para estudos em animais de médio porte, como os suínos, é o modelo de lavagem pulmonar com soro fisiológico para remoção de surfactante (LACHMANN et al., 1980). A raça suína é muita utilizada porque os mesmos apresentam uma semelhança fisiológica (HEDENSTIERNA et al., 2000), e um comportamento hemodinâmico próximo aos humanos (SWINDLE, 1984; HANNON et al., 1990).

No entanto, o modelo de lavagem pulmonar com soro fisiológico determina uma lesão pulmonar homogênea. Além disso, neste modelo, o distúrbio nas tocas gasosas começa a melhorar poucas horas após a lavagem, o que não torna este modelo adequado para estudos de longo prazo (GOMES et al., 2009), como é o

caso do nosso trabalho. Por isso, foi desenvolvido no LIM 09 um modelo de lesão pulmonar que exibe características inflamatórias e funcionais compatíveis com as dos humanos (WARE; MATTHAY, 2000) e que permanecem presentes por longo período de tempo (horas) (GOMES et al., 2009). Neste novo modelo experimental de lesão pulmonar aguda grave, são realizadas lavagens pulmonares com solução salina repetidas vezes até a relação PaO_2/FiO_2 ficar abaixo de 100 mmHg e estável por no mínimo 10 minutos. (GOMES et al., 2009). A seguir é realizado ventilação lesiva (com alta pressão de platô - entre 42 e 48 cmH_2O e baixa PEEP - 3 a 19 cmH_2O - vide Tabela no anexo B parte 2) por um período de horas.

Este modelo descrito acima também foi utilizado em nosso estudo. Nos dados colhidos após o final da lesão pulmonar, os parâmetros respiratórios e hemodinâmicos mostraram uma lesão grave e semelhante nos dois grupos antes da randomização. A única variável que mostrou diferença estatisticamente significante entre os grupos foi o lactato arterial. No entanto, apesar do lactato ser diferente entre os grupos, os valores nos dois grupos estão dentro do limite da normalidade fisiológica para a espécie (HANNON et al., 1990).

As alterações observadas ao final da lesão no modelo estudado eram muito graves, demonstradas pela relação PaO_2/FiO_2 baixa (125±80 mmHg) utilizando valores altos de PEEP (15 cmH_20) e FiO_2 100%. Em estudos clínicos, em humanos, a média da relação PaO_2/FiO_2 fica próxima a esses valores em alguns estudos com pacientes graves (AMATO et, al., 1998; ARDSNET, 2000), mas a PEEP em que esta relação é calculada é muito menor, o que mostra que a lesão produzida em nosso estudo é muito mais grave do que a observada em estudos clínicos.

6.2. ANÁLISE DAS VARIÁVEIS RESPIRATÓRIAS

As estratégias ventilatórias protetoras estudadas utilizaram VC baixo com o objetivo de reduzir a hiperdistensão e a lesão pulmonar induzida pelo ventilador.

Os ajustes da PEEP foram diferentes nas estratégias protetoras. Neste estudo estamos utilizando duas estratégias: uma que associa o uso de baixo VC com ajuste de PEEP baseado em uma tabela de valores de FiO_2 e PEEP criada por especialistas (Anexo C) (ARDSNET, 2000) e a outra que também usa baixo VC, mas

individualiza o tratamento para cada paciente, utilizando manobras de recrutamento pulmonar e ajuste da PEEP baseado em parâmetros fisiológicos (Anexo D) para reduzir ao mínimo as unidades colapsadas, seguindo os princípios da estratégia "Open Lung Approach" (AMATO et al., 1998)

Avaliando-se os valores da PEEP no tempo (Figura 7), pode se notar as diferenças entre as estratégias. Devido à gravidade da lesão, a PEEP inicial foi semelhante nas duas estratégias, mas no grupo OLA a PEEP foi mantida alta durante todo o estudo, enquanto que na estratégia ARDSNET a PEEP foi reduzida progressivamente no período de 42 horas. O uso de manobra de recrutamento inicial e os valores mais altos de PEEP mantidos grupo OLA determinaram menor colapso pulmonar (dados não mostrados, obtidos por TC de Tórax) e melhor oxigenação. A relação PaO_2/FiO_2 (Tabela 2 e Figura 6) foi mais elevada no grupo OLA durante todo o estudo.

Os valores de volume corrente utilizados (Tabela 6 e Figura 10) foram baixos ($\leq$ 6 ml/kg) em ambos os grupos. O VC utilizado no grupo OLA foi menor do que o usado no grupo ARDSNET (Figura 10). O objetivo foi reduzir o volume corrente para reduzir o risco de lesão pulmonar induzida pelo ventilador. Como citado anteriormente, altos volumes correntes, associados a altas pressões de platô, devem ser evitados em pacientes com SDRA. Diversos estudos comprovaram que volume corrente baixo (< que 6 ml/kg), juntamente com pressão de platô $\leq$ 30 cmH_20, reduzem a mortalidade em pacientes na UTI (AMATO et al., 1998; ARDSNET, 2000).

A pressão de platô não foi diferente entre os grupos durante o período de estudo, mas houve redução ao longo do tempo (Figura 8).

O delta de pressão foi menor no grupo OLA. Acredita-se que, em situações de pulmões doentes (com ALI/ARDS), valores menores de delta de pressão acarretem menos lesão pulmonar (VAZQUEZ DE ANDA et al., 2000).

As estratégias protetoras avaliadas em nosso estudo, ao utilizar um volume corrente mais baixo ($\leq$ 6 ml/kg) para limitar o valor de pressão de platô ($\leq$ 30 cmH_2O) podem determinar aumento da $PaCO_2$, como visto em nosso experimento. O valor do $PaCO_2$ no grupo OLA foi maior e permaneceu mais alto do que no grupo ARDSNET durante todo o experimento (Figura 11). Esta diferença pode ser explicada pelo menor VC utilizado na estratégia OLA.

Pela análise de regressão múltipla, a hipercapnia determinou aumento do IC e da PMAP. Esses achados vão ao encontro do observado por CARVALHO et al. (1997) e por DEMARZO (2000), que também verificaram esta mesma associação.

6.3 ANÁLISES DAS VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS

Conforme discutimos na introdução, enquanto o efeito isolado da hipercapnia causa aumento DC e aumento da PAP (DESSAP et, al., 2009), o aumento da PEEP causa queda do DC e aumento da PAP. A combinação de ambos pode determinar resultados diversos conforme a situação do estudo. Em um estudo realizado em humanos que associava uma estratégia OLA, usando PEEP titulada pela curva PV e permitindo hipercapnia, houve aumento da PAP, mas o DC manteve-se estável (DEMARZO, 2000).

Pela análise multivariada houve diferença de IC entre os grupos OLA ARDSNET. Após a ventilação lesiva o IC era igual nos dois grupos, mas na hora zero, após randomização e por algumas horas o IC foi ligeiramente menor no grupo OLA, diferença que se acentuou após a hora 12. Esse resultado é explicado parcialmente pela PEEP utilizada que permaneceu elevada no grupo OLA, enquanto foi reduzida drasticamente no grupo ARDSNET. Na regressão múltipla (Tabela 6) pudemos observar que valores elevados de PEEP estão associados com diminuição do IC, o que é concordante com os achados de DEMARZO (2000).

Apesar do IC ter sido menor no grupo OLA, aparentemente isso não determinou uma oferta de oxigênio inadequada para os tecidos, pois o lactato arterial (Figura 18) se manteve dentre da normalidade durante todo o tempo do protocolo. Além disso, os valores de saturação de oxigênio do sangue venoso misto no grupo OLA foram maiores do que no grupo ARDSNET durante todo o estudo (Figura 19).

Os valores de FC se elevaram em relação aos valores no tempo “basal”, e se mantiveram elevados durante quase todo o estudo, mas com uma progressiva e significativa queda com o tempo (Figura 16). O aumento da FC pode ser explicado como uma resposta fisiológica à queda do DC (com o objetivo de manter o débito cardíaco) (PINSKY, 2007) e pelo efeito direto da hipercapnia (DEMARZO, 2000).

Em nosso estudo os valores da PAM caíram nas primeiras horas (em relação aos valores basais), mas após esse período houve um discreto e progressivo aumento em ambos os grupos. Pela análise de regressão múltipla, pudemos ver que a PAM sofre influência da PEEP. Para cada aumento de um cmH_2O na PEEP há redução de 0,765 mmHg na PAM (Tabela 7 $p < 0,001$).

Os valores da PMAP, após a ventilação lesiva, aumentaram em ambos os grupos em relação ao tempo "basal". A mediana dos valores de PMAP na hora zero eram maiores no grupo ARDSNET, mas a diferença não foi significativa estatisticamente. Esta diferença, provavelmente ocorreu por desbalanço na randomização. Com o passar do tempo pode-se notar que PMAP caiu progressivamente (Figura 15).

Sabemos que PMAP aumenta em situações de lesão pulmonar por consequência da vasoconstrição das arteríolas pulmonares, secundariamente a hipoxemia (MCNEIL et al., 2003). Essa elevação da PMAP pode se agravar com o uso de PEEPs elevadas e hipercapnia (FISCHER et, al., 2003) levando a falência de ventrículo direito e arritmias. Na regressão múltipla pudemos observar que valores mais elevados de $PaCO_2$, PEEP e ΔP estão associados com uma PMAP maior (Tabela 12) o que está de acordo com estudos prévios (DEMARZO, 2000; WINBERGER et al., 1989).

6.4 LIMITAÇÕES

Nosso estudo apresenta algumas limitações. O período de estudo de 42h de estratégia ventilatória protetora pode não ser suficiente para refletir as alterações em humanos com SDRA que ficam em ventilação mecânica por vários dias até semanas. A lesão pulmonar gerada é muito grave e esse grau de insuficência respiratória corresponde a uma pequena parcela dos pacientes com SDRA/LPA avaliados em estudos clínicos. Além disso, os animais são jovens e saudáveis o que nem sempre é verdade na prática clínica onde encontramos pacientes idosos com diversos problemas clínicos (insuficiência cardíaca, insuficiência renal, insuficiência coronariana etc.). Alguns doentes idosos podem não ter uma resposta adequada a

aumentos agudos de pressão de artéria pulmonar e de frequência cardíaca como o observado em nossos animais.

6.5 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS DE NOSSOS ACHADOS

Em pacientes com SDRA o melhor modo de ajustar a PEEP durante a aplicação de uma estratégia ventilatória protetora ainda é motivo de debate. Em nosso estudo, a comparação de uma estratégia ventilatória protetora para SDRA, cujo ajuste de PEEP é guiado através de um aparelho de Tomografia de Impedância Elétrica do tórax, com uma outra estratégia protetora comumente utilizada na prática clínica (ARDSNET) por um período de 42 horas mostrou que a estratégia OLA guiada por TIE, que permite com uso de PEEP mais elevadas uma melhor oxigenação e uso de menores pressões de distensão, determina alterações hemodinâmicas (principalmente queda de IC) que não causaram lesões orgânicas. Nossos achados, podem dar suporte para mostrar a segurança de estratégias ventilatórias protetoras que usam PEEP elevada em seres humanos.

7 CONCLUSÃO

- O grupo OLA utilizou valores maiores de PEEP e obteve uma melhor oxigenação, atingindo platôs de pressão semelhantes ao do grupo ARDSNET;
- O grupo OLA apresentou valores de índice cardíaco menores durante o estudo, mas não houve um comprometimento aos órgãos alvos conforme pode ser constatado pelos valores normais do lactato arterial e pelos valores de saturação do sangue venoso misto maiores do que no grupo ARDSNET;
- O aumento da PEEP esteve associado com redução do índice cardíaco e da pressão arterial média. O aumento da $PaCO_2$ esteve associado com um aumento da pressão média de artéria pulmonar e do IC.

REFERÊNCIAS

AMATO, M. B. P. **Estresse pulmonar durante a ventilação artificial: como minimizar e como monitor.** 2007. 179 f. Tese (Livre-Docência)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

AMATO, M. B. P.; BARBAS, C. S.; MEDEIROS, D. M.; MAGALDI, R. B.; SCHETTINO, G. P.; LORENZI, G. F.; KAIRALLA, R. A.; DEHEINZELIN, D.; MUNOZ, C.; OLIVEIRA, R.; TAKAGAKI T. Y.; CARVALHO, C. R. R. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. **New England Journal of Medicine.** v. 338, p. 347-54, 1998.

AMATO, M. B. P.; CARVALHO, C. R. R.; ÍSOLA, A. I.; VIEIRA, S.; ROTMAN, V.; MOOCK, M.; ANDERSON, J.; FRANCA, S. Ventilação mecânica na lesão pulmonar aguda (LPA) síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). **Jornal Brasileiro de Pneumologia,** v. 33, p. 119-127, 2007.

ARAÚJO, S. Monitorização hemodinâmica invasiva à beira do leito. In: TERZI, R. **Técnicas básicas em UTI**, São Paulo: Manole, 1992. p.143-181.

ARDSNET. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 18, p. 1301-308, 2000.

ASHBAUGH, D. G.; BIGELOW, D. B.; PETTY, T. L.; LEVINE, B. E. Acute respiratory distress in adults. **Lancet,** v. 290, n. 7511, p. 319-323, 1967.

BARBAS, C. S. V.; MATOS, G.; PINCELLI, F. G.; PIMENTEL, M.; BORGES, R. E.; ANTUNES, T.; BARROS J. M.; OKAMOTO, V. N.; BORGES SOBRINO, J. B.; AMATO, M. B. P. CARVALHO, C. R. R. Mechanical ventilation in acute respiratory failure: Recruitment and high positive end-expiratory pressure are necessary. **Current Opin Critical Care**. v. 11, n. 1, p. 18-28, 2005.

BILEK, A. M.; DEE, K. C.; GAVER, D. P. 3rd. Mechanisms of surface-tension-induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. **Journal of Applied Physiology,** v. 94, p. 770-83, 2003.

BOLDT, J. Clinical review: hemodynamic monitoring in the intensive care unit. **Critical Care**, v. 1, p. 52-59, 2002.

BORGES SOBRINO, J. B.; AMATO, M. B. P. Is maximal lung recruitment wort it?. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 147, p. 1159, 2006.

BORGES SOBRINO, J. B.; CARVALHO, C. R. R.; AMATO, M. B. P. Lung recruitment in patients with ARDS. **The New England Journal of Medicine**, v. 355, n. 3, p. 319-322, 2006.

BORGES SOBRINO, J. B.; OKAMOTO, V. N.; MATOS, G. J. F.; CARAMEZ, M. P. R.; ARANTES P. R.; BARROS, F.; SOUZA, C. E.; VICTORINO, J. A.; KACMAREK, R. M.; BARBAS, C. S. V.; CARVALHO, C. R. R.; AMATO, M. B. P. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.** v. 174, n. 3, p. 268-278, 2006.

BORGES, J. B. **Recrutamento pulmonar na síndrome do desconforto trespiratório agudo: efeitos clínicos e fisiológicos.** 2002. 178 f. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

BROWN, B. H.; BARBER, D. C. **Electrical impedance tomography**. United States Patent and Trademark Office. USA: The University of Sheffield. 1993, p. 1-5.

CARAMEZ, M. P. R.; KACMAREK, R. M.; HELMY, M.; MUYOSHI, E.; MALHOTA, A.; AMATO, M. B. P. HARRIS, R. S. A comparison of methods to identify open-lung PEEP. **Intensive Care Medicine**, v. 35, p. 740-747, 2009.

CARVALHO, C. R. R.; BARBAS, C. S. V.; MEDEIROS, D. M.; MAGALDI, R. B.; LORENZI, F. G.; DEHEINZELIN, D.; KAIRALLA, R. A.; KAUFMANN, M.; MUNHOZ, C.; FERREIRA, M.; TAKAGAKI, T. Y.; AMATO, M. B. P. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal peep in ARDS. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 156, p. 1458-1466, 1997

CEPKOVA, M.; MATTHAY, M. A. Pharmacotheripy of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. Journal of **Intensive Care Medicine**, v. 21, v. 3, p. 119-143, 2006.

COSTA, E. L. V.; AMATO, M. B. P. Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and positive end-expiratory pressure titration during acute respiratory distress syndrome. **Critical Care Medicine,** v. 35, p. 1998-1999, 2007.

COSTA, E. L. V.; BORGES SOBRINO, J. B.; MELO, A.; SUAREZ-SIPMANN, F.; TOUFEN, C. J.; BÖHM, S. H. AMATO, M. B. P. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. **Intensive Care Medicine,** v. 35, p. 1132-1137, 2009.

COSTA, E. L. V.; CHAVES, C. N.; GOMES, S.; BERALDO, M. A.; VOLPE, M. S.; SCHETTINO, I. A.; TUCCI, M. R.; BOHM, S. H.; TANAKA, H.; LIMA, G. R.; CARVALHO, C. R. R.; AMATO, M. B. P. Real-time detection of pneumothorax at the bedside using electrical impedance tomography. **Critical Care Medicine**, v. 36, p. 1230-1238, 2008.

DEMARZO, S. E. Efeitos **Hemodinâmicos da Hipercapnia permissiva e da PEEP na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo**. 2000. 107 f. Tese (Doutorado)- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2000.

DESSAP, A. M.; CHARRON, C.; DEVAQUET, J.; ABOAB, J.; JARDIN, F.; BROCHARD, L.; VIEILLARD-BARON, A. Impact of acute hypercapnia and augmented positive end-expiratory pressure on right ventricle function in severe acute respiratory distress syndrome. **Intensive Care Medicine,** v. 35, p. 1850-1858, 2009.

ESTEBAN, A.; ANZUETO, A.; FRUTOS, F.; ALIA, I.; BROCHARD, L.; STEWART, T. E.; BENITO, S.; EPSTEIN, S. K.; APEZTEGUIA, C.; NIGHTINGALE, P.; ARROLIGA, A. C.; TOBIN, M. J. Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study. **The Journal of the American Medical Association**, v. 287, p. 345-355, 2002.

FISCHER, L. G.; AKEN, H. V.; BURKLE H. Management of Pulmonary Hypertension: Physiological and Pharmacological Considerations for Anesthesiologists. **Anesthesia and analgesia,** v. 96, p. 1603-1616, 2003.

FESSLER, H. E.; BROWER, R. G.; WISE, R. A.; PERMUTT, S. Effects of positive end-expiratory pressure on the gradient for venous return. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,** v. 143, n. 1, p. 19-24, 1991.

FRERICHS, I. Electrical impedance tomography (EIT) in applications related to lung and ventilation: a review of experimental and clinical activities. **Physiology Meas,** v. 21, n. 2, p. R1-21, 2000.

GOMES, S.; BELMIRO, R.; HIROTA A.; COSTA, E. L. V.; BARBEIRO, D. F.; NASCIMENTO, E. C. T.; TUCCI, M. R.; GREGORES, G. B.; BERALDO, M. A.; TIMENETSKY, K.; BORGES, J. B.; DOLHNIKOFF, M.; CARVALHO, C. R. R.; AMATO, M. B. P. A new experimental model of the acute lung injury [Abstract]. **American Thoracic Society,** 2009.

HANNON, J. P.; BOSSONE, C. A.; WADE, C. E. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. **Laboratory Animal Science,** v. 40, p. 293-298, 1990.

HEDENSTIERNA, G.; HAMMOND, M.; MATHIEU-COSTELLO, O.; WAGNER, P. D. Functional lung unit in the pig. **Respiratory Physiology**, v. 120, p.139-149, 2000.

HICKLING, K. G.; HENDERSON, S. J.; JACKSON, R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. **Intensive Care Medicine**, v. 16, p. 372-377, 1990.

HUG, C. J. Monitoramento. In: MILLER, R. D. **Tratado de anestesia**. 2. ed. São Paulo: Manole, 1989. p. 419-471.

KACMAREK, R. M. Strategies to optimize alveolar recruitment. **Current Opinion in Critical Care.** v. 7, p.15-20, 2001.

KUMAR, A.: FALKE, K.; GEFFIN B. Continuous pressure ventilation in acute respiratory failure. **The New England Journal of Medicine,** v. 283, p. 1430-1436, 1970.

LACHMANN, B. Open up the lung and keep the lung open. **Intensive Care Medicine**. v. 18, n. 6, p. 319-321,1992.

LACHMANN, B.; ROBERTSON, B.; VOGEL, J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**. v. 24, p. 231-236, 1980.

MACKLEM, P. T.; MURPHY, B. The forces applied to the lung in health and disease. **The American of Journal Medicine,** v. 57, p. 371-7, 1974.

MARINI, J. J.; AMATO, M. B. P. Lung recruitment during ARDS. **Minerva Anestesioly,** v. 66, p. 314-319, 2000.

MASON, D. E.; BROWN, M. J. Monitoring of anesthesia. In: KOHN, D. F. **Anesthesia and analgesia in laboratory animals**. London: Academic Press, 1997. p. 73-81.

MATUTE-BELLO, G.; FREVET, C. W.; MARTIN, T. R. Animal models of acute lung injury. **American Journal of Physiology Lung Cellular and Molecular Physiology,** v. 296, n. 3, p. 379-399, 2008.

MCNEIL, K.; DUNNING, J.; MORRELL, N. The pulmonary physician in critical care • 13: The pulmonary circulation and right ventricular failure in the ITU. **Thorax**. v. 58, n. 2, p. 157–162, 2003.

MEAD, J.; TAKISHIMA, T.; LEITH, D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. **Journal of Applied Physiology,** v. 28, p. 596-608, 1970.

MICHARD, F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. **Anesthesiology,** v. 103, p. 419–428, 2005.

MICHARD, F.; TEBOUL, J. L. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. **Chest**. Review. v. 121, n. 6, p. 2000-2008, 2002.

MICHARD, F.; BOUSSAT, S.; CHEMLA, D.; ANGUEL N., MERCAT, A.; LECARPENTIER, Y.; RICHARD, C.; PINSKY, M. R.; TEBOUL, J. L. Relation between Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure and Fluid Responsiveness in Septic Patients with Acute Circulatory Failure. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,** v. 162, p. 134–138, 2000.

MORGAN B. C.; MARTIN W. E.; HORNBEIN T. F.; CRAWFORD E. W.; GUNTHEROTH W. G. Hemodynamic effects of intermittent positive pressure ventilation. **Anesthesiology,** v. 27, p. 584-590, 1966.

MUSCEDERE, J. G.; MULLEN, J. B.; GAN, K.; SLUTSKY, A. S. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,** v. 149, p.1327-1334, 1994.

OKAMOTO, V. N. **Segurança e eficácia da manobra de recrutamento com pressurização progressiva em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo / lesão pulmonar aguda**. 2003. 90 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

OKAMOTO, V. N.; BORGES, J. B.; AMATO, M. B. P. Recruitment maneuvers in the acute respiratory distress syndrome. In: Brochard L S, A, ed. Update in intensive care and emergency medicine: **Mechanical ventilation**. Heidelberg, Germany: Springer - Verlang, 2003.

PETTY, T. L.; ASHBAUGH, D. G. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. **Chest**. v. 3 n. 60, p. 233-239, 1971.

PINSKY, M. R. Hemodynamic evaluation and monitoring in the ICU. **Chest**. n. 132, v. 6, p. 2020-2029. 2007.

PINSKY, M. R. Determinants of pulmonary arterial flow variation during respiration. **Journal of Applied Physiology**, v. 56, n. 5, p. 1237-1245, 1984.

ROSENTHAL, C.; CARONIA, C.; QUINN, C.; LUGO, N.; SAGY, M. A comparison among animal models of acute lung injury. **Critical Care Medicine**. v. 26, n. 5, p. 912–916, 1998.

RUBENFELD, G. D.; COOPER, C.; CARTER, G.; THOMPSON, B.T.; HUDSON, L. D. Barriers to providing lung-protective ventilation to patients with acute lung injury. **Critical Care Medicine,** v. 32, p. 1289-1293, 2004.

SCHALLER, O. **Nomenclatura anatômica veterinária ilustrada**. São Paulo: Manole, 1999. p. 614.

STENQVIST, O. Practical assessment of respiratory mechanics. **British Journal of Anaesthesia**. v. 91, n. 1, p. 92-105, 2003.

SWINDLE, M. M. Swine as replacements for dogs in the surgical teaching and research laboratory. **Laboratoy Animal Science,** v. 34, p. 383-385, 1984.

TAKEUCHI, M.; GODDON, S.; DOLHNIKOFF, M.; SHIMAOKA, M.; HESS, D.; AMATO, M. B. P.; KACMAREK, R. M. Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury. **Anesthesiology,** v. 97, p. 682-692, 2002.

TANG, W.; WEIL, M. H.; GAZMURI, R. J.; BISERA, J.; RACKOW, E. C. Reversible impairment of myocardial contractility due to hypercarbic acidosis in the isolted perfused rat heart. **Critical Care Medicine,** v. 19, p. 218-224, 1991.

TASKAR, V.; JOHN, J.; EVANDER, E.; ROBERTSON, B.; JONSON, B. Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,** v. 155, p. 313-320, 1997.

TERAI, C.; UENISHI, M.; SUGIMOTO, H.; SHIMAZU, T.; YOSHIOKA, T.; SUGIMOTO, T. Transesophageal echocardiographic dimensional analysis of four cardiac chambers during positive end expiratory pressure. **Anesthesiology**, v. 63, p. 640–646, 1985.

TOBIN, M. J. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. **New England Journal of Medicine**. v. 342, p. 1360-1361, 2000.

TREMBLAY, L.; VALENZA, F.; RIBEIRO, S. P.; LI, J.; SLUTSKY, A. S. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. **The Journal of Clinical Investigation,** v. 99, p. 944-952, 1997.

VAZQUEZ DE ANDA, G. F.; GOMMERS, D.; VERBRUGGE, S. J.; DE JAEGERE, A.; LACHMANN, B. Mechanical ventilation with high positive end-expiratory pressure and small driving pressure amplitude is as effective as high-frequency oscillatory ventilation to preserve the function of exogenous surfactant in lung-lavaged rats. **Critical Care Medicine**. v. 28, n. 8, p. 2921-2925, 2000.

VICTORINO, J. A.; BORGES, J. B.; OKAMOTO, V. N.; MATOS, G. F.; TUCCI, M. R.; CARAMEZ, M. P.; TANAKA, H.; SIPMANN, F. S.; SANTOS, D. C.; BARBAS, C. S.; CARVALHO C. R. R.; AMATO, M. B. P. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,** v. 169, p.791-800, 2004.

WALLEY, K. R.; LEWIS, T. H. Acute respiratory acidosis decreases left ventricular contractility but increases cardiac output in dogs. **Circulationa Research**. v. 67, p. 628-635,1990.

WARE, L. B. Pathophysiology of acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. **Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine,** v. 27, n. 4, p. 337-349, 2006.

WARE, L. B.; MATTHAY, M. A. The acute respiratory distress syndrome. **New England Journal of Medicine,** v. 342, n. 18, p.1334-1349, 2000.

WEINBERGER, S. E.; SCHARTZSTEIN, R. M.; WEISS, J. M. Hypercapnia. **New England Journal of Medicine,** v. 321, p. 1223-1231, 1989.

WYSZOGRODSKI, I.; KYEI-ABOAGYE, K.; TAEUSCH Jr., H. W.; AVERY, M. E. Surfactant inactivation by hyperventilation: conservation by end-expiratory pressure. **J Appl Physiol**. v. 38, p. 461-446, 1975.

YOUNG, M. P.; MANNING, H. L.; WILSON, D. L.; METTE, S. A.; RIKER, R. R.; LEITER, J. C.; LIU, S. K.; BATES, J. T.; PARSONS, P. E. Ventilation of patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: has new evidence changed clinical practice? **Critical Care Medicine.** v. 32, p.1260-1265, 2004.

ANEXO A – Fluxograma do Estudo

FASE PRE-RANDOMIZAÇÃO

→ ± 5Hs ← → ± 45min ← → 3Hs ←

PREPARO + OTIMIZAÇÃO HEMODINÂMICA

LAVAGEM

VENT. LESIVA

Monitorização:
- Traqueostomia
- Cistostomia
- Swan-Ganz
- PICCO / PAM
- $ETCO_2$
- $SatO_2$
- Mec. Respiratória

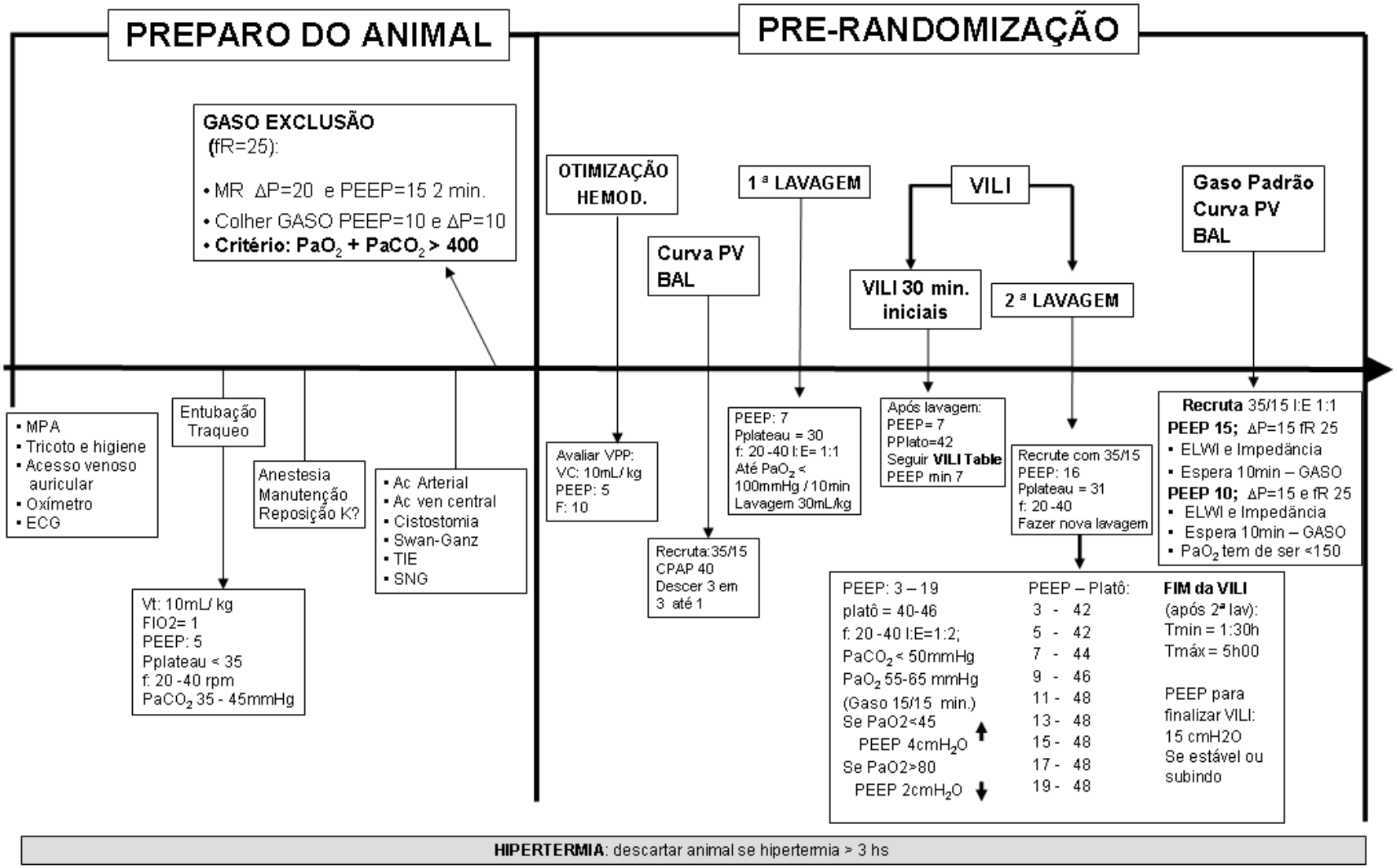
FASE POS-RANDOMIZAÇÃO

→ 42 Hs ←

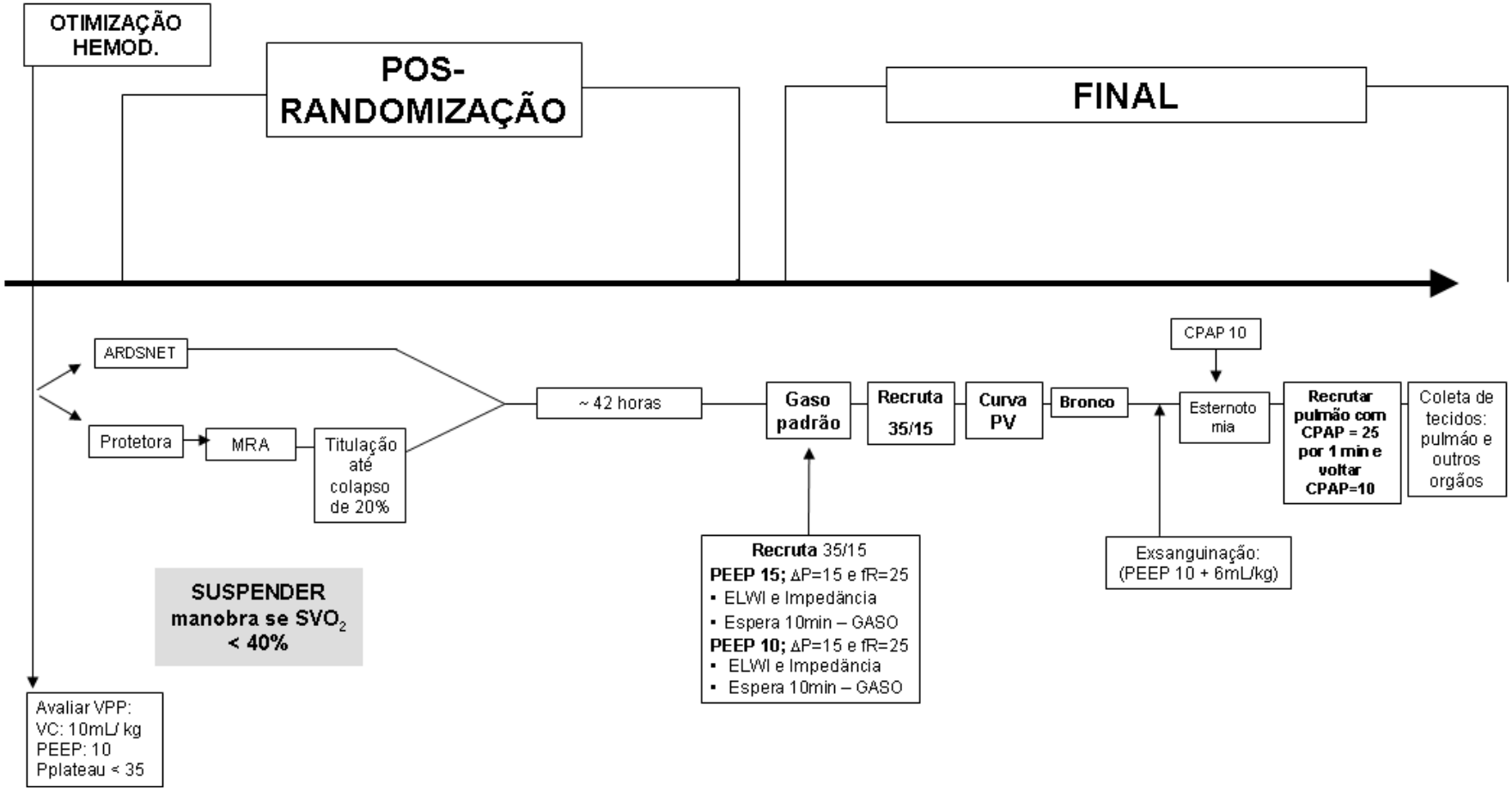
Protocolo ARMA – ARDSNET
X
Ventilação Protetora ajustada por TIE

- Coleta de exames bioquimicos e hematológicos
- Coleta de gasometrias e ajustes do ventilador
- Otimização e ressuscitação hemodinâmicas do animal
- Coleta de LBA

ANEXO B – Fluxograma detalhado do estudo – parte 1

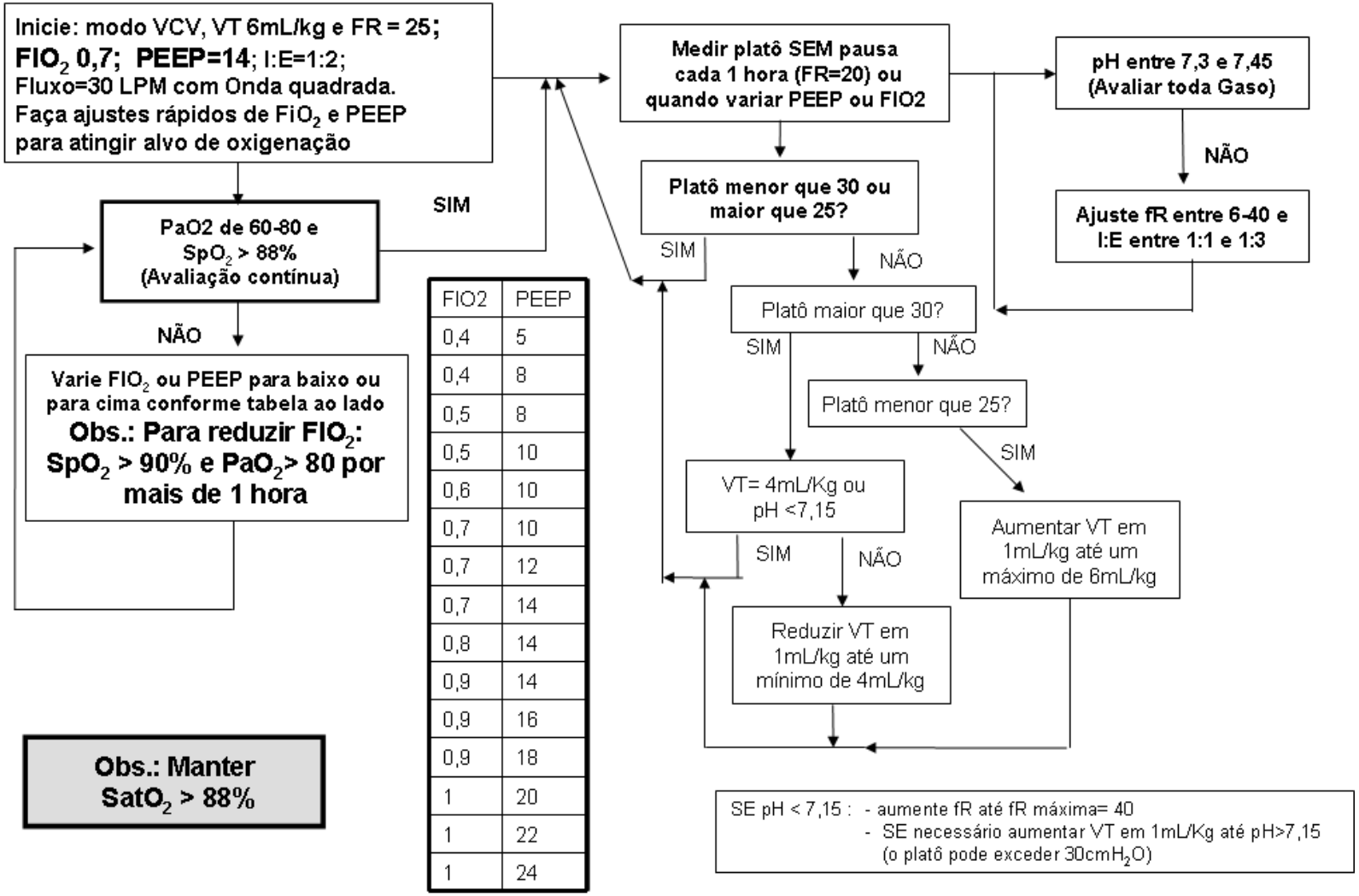


ANEXO B – FLUXOGRAMA DETALHADO DO ESTUDO – PARTE 2



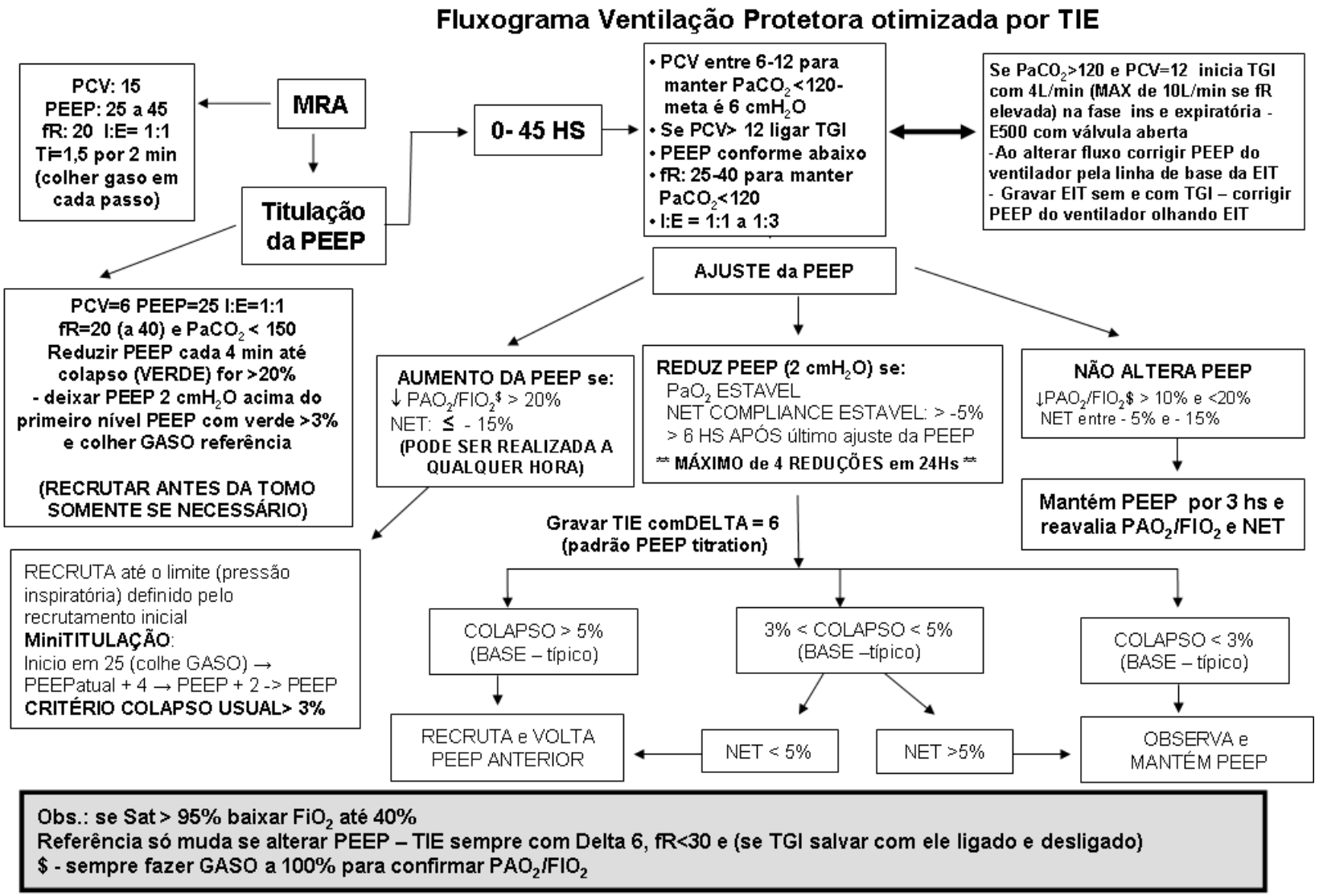
ANEXO C – FLUXOGRAMA DA "ESTRATÉGIA ARDSNET"

Fluxograma ARDSNET

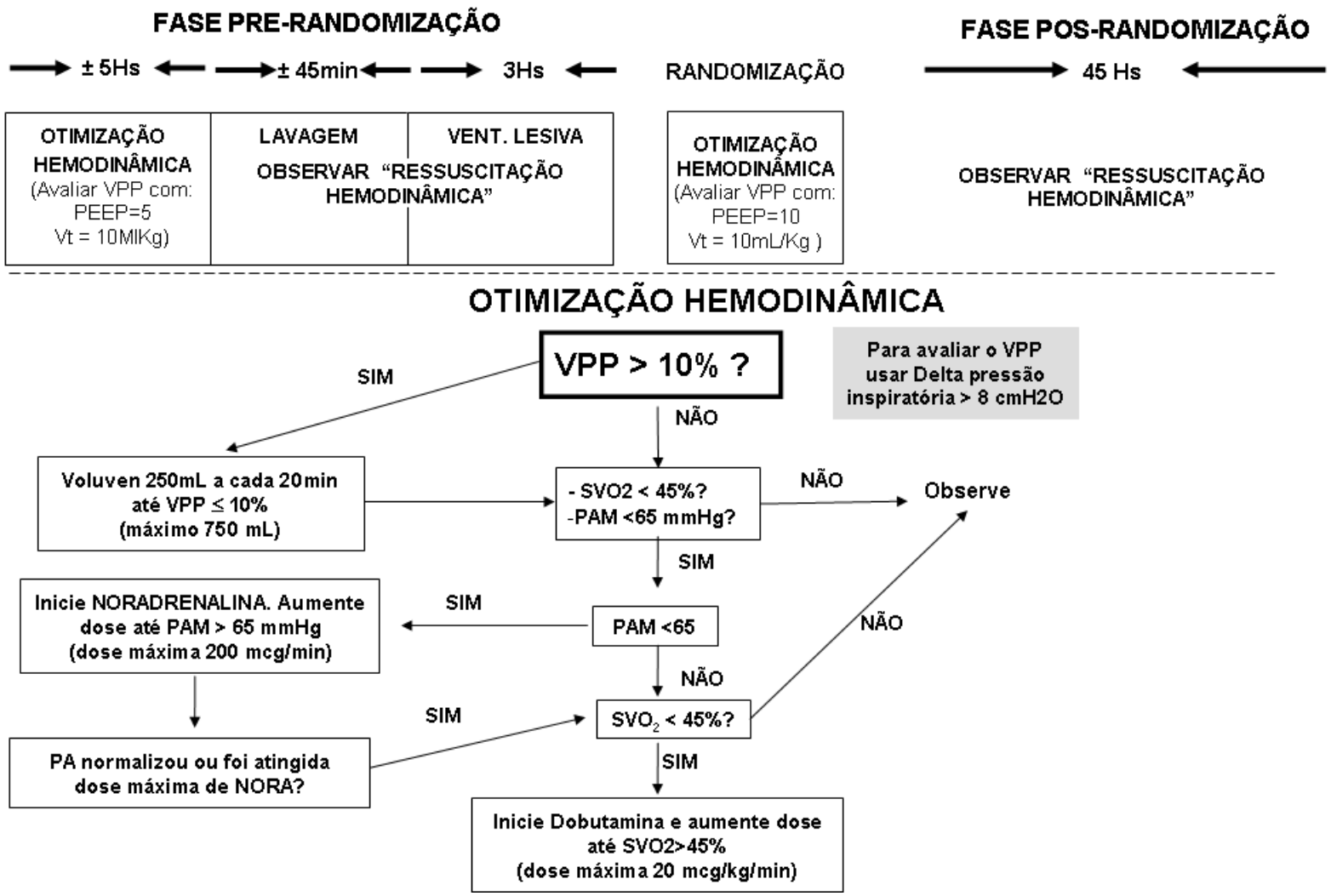


FIO2	PEEP
0,4	5
0,4	8
0,5	8
0,5	10
0,6	10
0,7	10
0,7	12
0,7	14
0,8	14
0,9	14
0,9	16
0,9	18
1	20
1	22
1	24

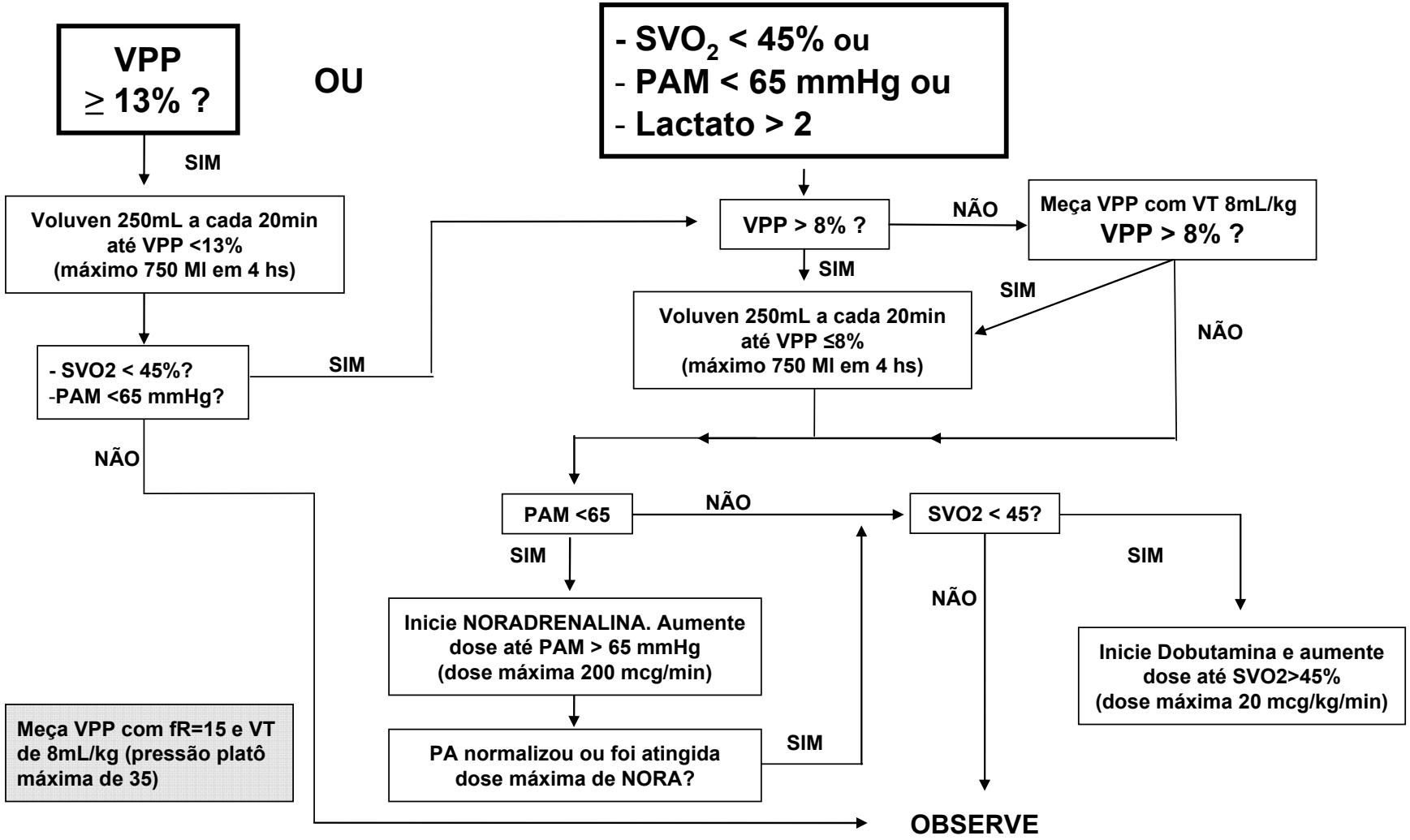
ANEXO D - FLUXOGRAMA DA "ESTRATÉGIA OLA"



ANEXO E - FLUXOGRAMA DE OTIMIZAÇÃO HEMODINÂMICA



RESSUSCITAÇÃO HEMODINÂMICA



Anexo G – Aprovação da comissão de ética - CAPPesp

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08.02.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **003/06**, intitulado: **"Comparação de duas estratégias de ventilação protetora em modelo animal de SDRA: ajustada por tabela PEEP e FIO_2 versus ajustada por Tomografia de Impedância Elétrica (TIE)."** apresentado pelo Departamento de **CARDIOPNEUMOLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: Dr. **Marcelo Brito Passos Amato**
Pesquisador (a) Executante: Dr. **Mauro Roberto Tucc**

CAPPesq, 08 de fevereiro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq@hcnet.usp.br
VCN

Anexo H – Aprovação da comissão de ética - FMVZ

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no uso de animais

PARECER

Interessado: Guilherme Buzon Gregores

Assunto: Protocolo de experimentação adotado em experimento animal.

A Comissão de Ética no uso de animais da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo analisou o projeto já concluido, protocolado sob o número 2009/2010, intitulado: "Efeitos hemodinâmicos de duas estratégias de ventilação mecânica protetora em um modelo suíno de Síndrome do desconforto respiratório agudo", no qual foram utilizados 23 suínos, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Maria Angélica Miglino, e constatou que o mesmo foi realizado de acordo com os princípios de ética adotados por esta Comissão.

São Paulo, 28 de oulubro de 2010

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni
Presidente

USP FMVZ

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, 1987
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira
São Paulo/SP – Brasil
05508-270

Fax: +55 11 3032-2224 / 3091-7757
Fone: +55 11 3091-7671/7676
E-mail: fmvz@usp.br
http://www.fmvz.usp.br