
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

FERNANDA VELHO ROVARIS

**AVALIAÇÃO DE UM MODO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA
EXPERIMENTAL EM VENTILADOR CONVENCIONAL**

Porto Alegre
2011

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**AVALIAÇÃO DE UM MODO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA
EXPERIMENTAL EM VENTILADOR CONVENCIONAL**

Fernanda Velho Rovaris

Porto Alegre
2011

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA
MESTRADO EM PEDIATRIA E SAÚDE DA CRIANÇA

**AVALIAÇÃO DE UM MODO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA
EXPERIMENTAL EM VENTILADOR CONVENCIONAL**

Fernanda Velho Rovaris

Dissertação apresentada como parte dos requisitos para obtenção do grau de mestre em Medicina, área de concentração em Pediatria/Saúde da Criança, pelo programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Orientador: Humberto Holmer Fiori

Porto Alegre, 2011.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

R873a Rovaris, Fernanda Velho

Avaliação de um modo de ventilação mecânica experimental em ventilador convencional / Fernanda Velho Rovaris. Porto Alegre: PUCRS, 2011.

79f.: graf. il. tab. Inclui um artigo científico para submissão à publicação.

Orientador: Prof. Dr. Humberto Holmer Fiori.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde. Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança.

1. DOENÇA DA MEMBRANA HIALINA/terapia. 2. SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO DO RECÉM-NASCIDO. 3. RESPIRAÇÃO ARTIFICIAL. 4. VENTILAÇÃO. 5. VENTILADORES MECÂNICOS. 6. SUÍNOS. 7. MASCULINO. 8. ANIMAIS RECÉM-NASCIDOS. 9. MODELOS ANIMAIS. 10. EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL. I. Fiori, Humberto Holmer. II. Título.

C.D.D. 615.86

C.D.U. 616.24-008.4-053.31:599.731.1(043.3)

N.L.M. WF 26

Rosária Maria Lúcia Prenna Geremia
Bibliotecária CRB 10/196

Fernanda Velho Rovaris

Endereço: Av Ipiranga 6690 / 5º andar / UTI neonatal

Porto Alegre / RS

Email: fernandarovaris@hotmail.com

Telefone: (51) 33154188 / (51) 99640204

Bolsa concedida pela CAPES

Conflito de interesses: nenhum

Dedicatória

Ao meu avô Ari Palma Velho (in memoriam)

por ser o meu grande incentivador,

você sempre foi um exemplo de vida para todos nós.

AGRADECIMENTOS

Ao terminar mais esta etapa, agradeço a todos aqueles que me ajudaram de alguma maneira a concluir este trabalho.

Aos meus pais, principalmente a minha mãe Sulamita Velho, que muitas vezes deixou de lado seus próprios sonhos para que eu realizasse os meus, muito obrigado. Sem seu apoio, isto jamais seria possível.

Aos meus irmãos pelo apoio e incentivo.

Ao meu esposo Marcelo de Deus Saweryn, pela compreensão, apoio, carinho e companheirismo. Contigo ao meu lado tudo foi mais fácil.

A todos os meus amigos pelo apoio, confiança e paciência neste período.

Ao meu orientador, Dr Humberto Holmer Fiori, pela oportunidade da realização deste mestrado e confiança no meu trabalho. Espero ter correspondido às expectativas de forma competente e ética.

Ao chefe da Neonatologia, Professor Renato Fiori, que foi meu neonatologista no início da minha vida e continua sendo uma pessoa muito importante na minha formação.

Ao Professor Renato Stein, coordenador do Programa de Pós-graduação em Pediatria e Saúde da Criança, pela confiança em mim depositada.

Às secretárias Carla Rothmann e Ana Cardoso, pela competência em suas funções, apoio com a formatação do trabalho e pela amizade demonstradas.

À CAPES, pela concessão da bolsa de estudo.

Às enfermeiras Diane Biavatti e Adriana Oliveira, aos neonatologistas Roseli Henna, Jaqueline Pompeo, Ludmila Schatschneider e Guilherme D. Pinheiro, a fisioterapeuta

Talitha Comaru e a minha secretária Silvana Vieira pela ajuda incansável na parte prática do trabalho.

A toda a equipe de Neonatologia da PUCRS, sempre prontos a ajudar, principalmente trocar plantões quando o trabalho ficou mais árduo.

Ao pessoal do Laboratório de Cirurgia Experimental, em especial o Sr Gilmar Moreira, pelo apoio ao trabalho no laboratório.

Ao Professor Vinícius Duval da Silva e ao técnico Tiago, pela paciência e ensinamentos na patologia.

Aos Professores Afonso Beck, Marcelo Alievi e Giordano Gianotti do Hospital Veterinário da Universidade Federal do Rio Grande do Sul pelo apoio na parte inicial do projeto com matrizes.

Ao Laboratório de Bioquímica do Hospital São Lucas da PUCRS pela ajuda na realização das gasometrias arteriais.

À estatística Juliana Hoffmann, pela ajuda nas análises, gráficos e tabelas.

A todos aqueles que não foram citados aqui, mas de alguma maneira contribuíram para a minha formação, o meu muito obrigado.

RESUMO

Objetivo: Comparar dois métodos de ventilação mecânica em porcos recém-nascidos com doença pulmonar grave, em um modelo animal de doença da membrana hialina.

Métodos: Nove porcos recém-nascidos, sexo masculino, peso médio 1720g, foram incluídos no estudo, anestesiados e artificialmente depletados de surfactante endógeno, através de sucessivas lavagens pulmonares com soro fisiológico, até atingir uma $PaO_2 < 60$ mmHg em ventilação com 100% de oxigênio e TME < 100 (teste das microbolhas estáveis) no aspirado traqueal. Posteriormente, os porcos foram divididos em (1) grupo tempo inspiratório curto (n=5) e (2) grupo em ventilação convencional (n=4). Gasometrias e mecânica ventilatória foram avaliadas antes e após a lavagem pulmonar e após 60 e 120 minutos de tratamento. Foi realizada análise morfométrica após a retirada dos pulmões. Os testes estatísticos utilizados foram teste t e ANOVA.

Resultados: As características dos animais eram semelhantes nos grupos e não houve diferença significativa nos valores das gasometrias arteriais e da mecânica ventilatória nos quatro momentos do estudo, mas o grupo 2 apresentou uma tendência à hiperventilação.

Conclusão: Neste estudo, todos os animais desenvolveram doença pulmonar grave e apresentaram melhora significativa nos dois modos de ventilação.

Palavras-chave: Ventilação mecânica, doença da membrana hialina, prematuridade, recém-nascidos, lavagem pulmonar, modelo animal.

ABSTRACT

Objective: Compare two methods of mechanical ventilation in newborn pigs with severe lung disease in an animal model of hyaline membrane disease.

Methods: Nine newborn pigs, male, mean weight 1720g, were included in the study, anaesthetized and artificially depleted of endogenous surfactant, through successive lung lavages with saline solution to achieve a PaO₂ <60 mmHg on ventilation with 100% oxygen and TME <100 (stable microbubble test) in tracheal aspirate. Subsequently, pigs were divided into (1) short inspiratory time group (n = 5) and (2) conventional ventilation group (n = 4). Blood gases and ventilatory mechanics were assessed before and after of the lung lavage and after 60 and 120 minutes of treatment. Morphometric analysis was performed after removal of the lungs. Statistical tests were t test and ANOVA.

Results: The characteristics of the animals were similar in both groups and there was no significant difference in the values of arterial blood gases and ventilatory mechanics in the four moments of the study, but the group 2 showed a tendency to hyperventilation.

Conclusion: In this study, all animals developed severe lung disease and showed a significant improvement in both modes of ventilation.

Keywords: Mechanical ventilation, hyaline membrane disease, prematurity, newborns, lung lavage, the animal model

LISTA DE ABREVIATURAS

cmH₂O/L/seg	centímetros de água por litro por segundo
CPAP	pressão positiva contínua na via aérea
DBP	displasia broncopulmonar
DMH	doença da membrana hialina
FC	frequência cardíaca
FiO₂	fração inspirada de oxigênio
FR	frequência respiratória
mL/cmH₂O	mililitros por centímetro de água
O₂	oxigênio
PaCO₂	pressão parcial arterial de dióxido de carbono
PaO₂	pressão parcial arterial de oxigênio
PEEP	pressão positiva expiratória final (positive end expiratory pressure)
PIG	pequeno para idade gestacional
PIP	pressão positiva inspiratória (positive inspiratory pressure)
PMVA	pressão média de via aérea
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RN	recém-nascido
RN-MBP	recém-nascido de muito baixo peso
SDR	síndrome do desconforto respiratório
T_{insp}	tempo inspiratório
TME	teste das microbolhas estáveis
VC	volume corrente
VM	ventilação mecânica

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO I

- Figura 1** - Pipeta de Pasteur e Lâmina de Neubauer.31
- Figura 2** - Contagem microscópica das microbolhas. As setas indicam microbolhas com menos de 15 μm 32

CAPÍTULO II

- Figura 1** - Porcos recém-nascidos da raça híbrida40
- Figura 2** - Laboratório de Cirurgia Experimental organizado para o experimento.....41
- Figura 3** - Procedimento de traqueostomia.42
- Figura 4** - Cateteres umbilicais arterial e venoso43
- Figura 5** - Porcos recém-nascidos anestesiados e ventilados via traqueostomia.43
- Figura 6** - Peça composta por pulmões e coração em bloco, fotografada e encaminhada para a patologia.45
- Figura 7** - Imagem histológica adquirida digitalmente através do programa Image Pro-Plus 6.0 (aumento de 50x).....46

CAPÍTULO III

- Figura 1** - Evolução gasométrica nos quatro momentos de estudo.....62
- Figura 2** - Evolução da mecânica ventilatória nos quatro momentos do estudo.....63
-

LISTA DE TABELAS

CAPÍTULO III

Tabela 1 - Características e variação dos sinais vitais dos porcos incluídos no estudo .	60
Tabela 2 - Valores das gasometrias arteriais e da mecânica ventilatória (média ± DP) e comparação entre os grupos	64
Tabela 3 - Estudo morfométrico - soma da área alveolar	65
Tabela 4 - Estudo morfométrico - área alveolar.....	66



SUMÁRIO

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
1.1 VENTILAÇÃO MECÂNICA.....	16
1.2 TIPOS DE SUPORTE RESPIRATÓRIO.....	18
1.3 MECÂNICA PULMONAR.....	20
1.4 SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO	22
1.5 MODELO ANIMAL.....	27
1.6 TESTE DE MATURIDADE PULMONAR.....	29
1.7 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO.....	33
1.8 OBJETIVOS	35
1.8.1 Objetivo Geral.....	35
1.8.2 Objetivos Específicos	35
1.9 REFERÊNCIAS.....	36

CAPÍTULO II

2 MATERIAL E MÉTODOS DO ESTUDO	40
2.1 ASPECTOS ÉTICOS.....	47
2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	47
2.3 REFERÊNCIAS.....	48

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL.....	51
-------------------------------	-----------

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSÕES	73
4.1 CONCLUSÃO GERAL.....	73

4.2 CONCLUSÕES ESPECÍFICAS.....	73
---------------------------------	----

ANEXOS

Anexo 1 – Protocolo de estudo	75
Anexo 2 – Drogas e dosagem no estudo.....	76
Anexo 3 – Folha de sinais e check list do estudo	77

CAPÍTULO I

1 REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 VENTILAÇÃO MECÂNICA

A ventilação mecânica (VM) é um procedimento invasivo de suporte à vida com muitos efeitos sobre o sistema cardiopulmonar. O objetivo é otimizar as trocas gasosas e melhorar o estado clínico com os menores valores possíveis de oxigênio, volume corrente e pressões do respirador. A estratégia de ventilação mecânica empregada depende, em parte, da patologia do recém-nascido.^{1,2} Para uma correta instituição da VM é necessário ter conhecimento do funcionamento dos aparelhos, das limitações e dos efeitos das várias modalidades de suporte ventilatório. Com uma melhor compreensão da fisiologia respiratória, da fisiopatologia das doenças pulmonares e dos ventiladores mecânicos, é possível desenvolver estratégias de ventilação que, além de reduzirem a mortalidade, diminuem a frequência e a gravidade do dano pulmonar induzidos pelo ventilador e pela toxicidade do oxigênio.³⁻⁶

A ventilação mecânica de recém-nascidos com insuficiência respiratória ainda apresenta limitações, o que favorece o surgimento de novas modalidades de assistência. Em especial na VM de recém-nascidos de muito baixo peso (RN-MBP) com doença pulmonar, continuam a ocorrer resultados insatisfatórios, com elevada morbidade e

mortalidade. Sabe-se que uma grande parte (20 a 60%) dos RN-MBP portadores de Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) evolui com displasia broncopulmonar (DBP) devido à ventilação mecânica.^{4,7}

A chamada “nova displasia broncopulmonar”, observada em prematuros extremos e definida como dependência de oxigênio na 36ª semana de idade gestacional por um período igual ou maior que 28 dias, é resultado de vários fatores como a imaturidade pulmonar, a ineficiência da musculatura e da caixa torácica, levando a um tempo mais prolongado de permanência no respirador, o que aumenta a colonização das vias aéreas por bactérias e a reação inflamatória. As lesões da nova DBP apresentam-se com menos fibrose, aeração mais uniforme e, principalmente, diminuição do número de capilares e alvéolos. Para prevenir a lesão pulmonar em prematuros extremos, é necessário minimizar os vários fatores que desencadeiam a DBP e utilizar técnicas terapêuticas menos agressivas.⁸

A lesão pulmonar induzida pela ventilação tem sido associada com barotrauma (quando a pressão excessiva causa escapes de ar), volutrauma (quando o volume corrente distende preferentemente áreas com complacência normal ou aumentada, ocasionando estiramento e ruptura tecidual, seguida de extravazamento capilar, edema alveolar e anormalidades na produção e distribuição do surfactante), atelectrauma (lesão pulmonar relacionada com colapso e distensão das unidades alveolares) e biotrauma (pelo colapso, estiramento ou ruptura tecidual pulmonar levando a dano celular com aumento dos mediadores inflamatórios locais como citocinas e radicais livres).⁹ Naik et al observaram que o início da ventilação mecânica em ovelhas prematuras desencadeou

o aumento dos níveis de mediadores inflamatórios, sugerindo que bastam alguns ciclos de ventilação mecânica no prematuro para causar a lesão pulmonar.¹⁰

Em prematuros, a atividade das enzimas antioxidantes, como a superóxido desmutase, a catalase e a peroxidase, é extremamente deficiente, tornando-os mais vulneráveis à toxicidade do oxigênio. A exposição prolongada a elevadas concentrações de oxigênio pode levar à inflamação e à lesão alveolar difusa.⁸

A instabilidade alveolar ocorre porque o pulmão do recém-nascido prematuro é geralmente deficiente em surfactante, o que desencadeia a atelectasia alveolar e a diminuição da complacência pulmonar, e o uso de ventilação mecânica para o recrutamento dos alvéolos atelectáticos pode causar lesão pulmonar.⁸

1.2 TIPOS DE SUPORTE RESPIRATÓRIO

1. CPAP: Um fluxo contínuo de gás aquecido e umidificado atinge as vias aéreas do recém-nascido em uma pressão predeterminada de 3 a 8 cmH₂O, mantendo um volume pulmonar expiratório final elevado enquanto o recém-nascido respira espontaneamente, prevenindo o colapso dos alvéolos e permitindo uma respiração mais homogênea. Por ser um procedimento menos invasivo que a ventilação mecânica, seu uso vem sendo estudado como tratamento precoce em prematuros extremos, muitas vezes ainda na sala de parto. É fornecido por prongas nasais ou tubos nasofaríngeos. Estudos mostram que seu uso diminui a necessidade e o tempo de intubação, diminuindo

o risco de DBP.^{1,4,9} O CPAP é uma estratégia para minimizar a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.³

2. Respiradores convencionais de fluxo contínuo, limitados por pressão e ciclados por tempo: Um fluxo contínuo de gás aquecido e umidificado circula através das vias aéreas do recém-nascido. A pressão inspiratória (PIP), a pressão expiratória (PEEP) e o tempo inspiratório (Tins) podem ser ajustados.

Vantagens: Permite ventilação espontânea do paciente, bom controle de pressões e é um sistema simples e barato.

Desvantagens: Volume corrente mal controlado, não responde à alterações da complacência do sistema respiratório, recém-nascido “brigando” pode receber ventilação inadequada.³

3. Respiradores sincronizados: São adaptações dos respiradores limitados por pressão convencionais, sincronizando o fornecimento de excursões por pressão positiva com os esforços inspiratórios do recém-nascido.³

4. Respiradores ciclados por volume: Raramente usados em recém-nascidos, são semelhantes àqueles limitados por pressão, mas o operador seleciona o volume administrado em vez da pressão.³

5. Ventilação de alta frequência (oscilador de alta frequência, interruptor de fluxo de alta frequência, respirador a jato de alta frequência): Fornecem frequências extremamente rápidas (300 a 1500 excursões por minuto) com volumes correntes menores ou iguais ao espaço morto anatômico, mantendo constante a pressão média das vias aéreas⁸. Aplicam pressão distensora contínua para manter um volume pulmonar

elevado, porque volumes correntes são superpostos em uma frequência rápida. São primariamente usados como tratamento de resgate em recém-nascidos que não respondem à ventilação convencional.³

Vantagens: Evita grandes oscilações do volume pulmonar associadas à lesão pulmonar, útil em síndromes de extravazamento de ar,¹¹ permite uso de alta pressão média de via aérea (PMVA) para o recrutamento alveolar e resulta na melhora da relação ventilação/perfusão.

Desvantagens: À despeito das vantagens teóricas, nenhum benefício significativo foi demonstrado com seu uso rotineiro. Os trabalhos realizados são bastante controversos, alguns mostrando inclusive, resultados desfavoráveis quando a ventilação de alta frequência é comparada à convencional, com mortalidade, DBP e dependência de O₂ semelhantes nos 2 grupos e maior risco de pneumoperitônio e hipertensão intracraniana nos pacientes que usaram a ventilação de alta frequência, além de maior incidência de hidrocefalia e maior atraso no desenvolvimento neuropsicomotor no seguimento destes pacientes.^{4,7,8,9,12-18-22} Soma-se a isso o fato destes aparelhos serem mais complexos e mais caros.

1.3 MECÂNICA PULMONAR

A insuficiência respiratória pode advir de inúmeras doenças através de uma variedade de mecanismos fisiopatológicos. A estratégia ventilatória ideal deve levar em

conta a fisiopatologia, o tempo de evolução esperado e as vulnerabilidades particulares do paciente. A mecânica pulmonar influencia a estratégia ventilatória selecionada.^{1,3}

1. Complacência: É a rigidez ou distensibilidade do pulmão e da parede torácica, isto é, a alteração do volume produzida por uma alteração da pressão. Diminui com deficiência de surfactante, excesso líquido no pulmão, fibrose pulmonar e pulmões hiperexpandidos.

$$\text{Complacência} = \Delta\text{Volume}/\Delta\text{Pressão}$$

A complacência em RN com pulmões normais varia de 3 – 6mL/cmH₂O enquanto em RN com SDR pode variar de 0,5 – 1 mL/cmH₂O.^{1,3}

2. Resistência: É o impedimento ao fluxo de ar, decorrente do atrito entre o gás e as vias aéreas e entre o tecido pulmonar e a parede torácica.

$$\text{Resistência} = \Delta\text{Pressão}/\Delta\text{Fluxo}$$

Depende do raio e comprimento das vias aéreas; fluxo, densidade e viscosidade do gás. Metade da resistência das vias aéreas está na vias aéreas superiores (incluindo tubo endotraqueal). A resistência é alta em doenças por obstrução de vias aéreas como síndrome de aspiração meconial e displasia broncopulmonar.

A resistência em RN normais é de 20 – 40 cmH₂O/L/s e de 50 – 150 cmH₂O/L/s em RN doentes.^{1,3}

3. Constante de tempo: produto complacência pela resistência. Determina o tempo necessário para equilibrar as pressões entre as vias aéreas proximais e os alvéolos. As constantes de tempo expiratório são mais longas que as do tempo inspiratório.^{1,3}

Constante de tempo = resistência x complacência

4. Capacidade residual funcional: Determina o volume dos pulmões ao fim da expiração. Diminui nas doenças que determinam o colapso alveolar (deficiência de surfactante).^{1,3}

5. Relação ventilação/perfusão: Doenças que diminuem a área da superfície alveolar (atelectasia, exsudato inflamatório, obstrução) permitem o desvio intrapulmonar de sangue desaturado. O oposto ocorre na hipertensão pulmonar persistente do RN, quando o sangue é desviado para longe do pulmão ventilado.^{1,3}

6. Trabalho respiratório: Importante nos recém-nascidos menores e naqueles com doença pulmonar crônica, nos quais a alta resistência das vias aéreas, complacência pulmonar diminuída, maior complacência da parede torácica e fraca musculatura podem sobrecarregar as necessidades energéticas e impedir o crescimento.^{1,3}

1.4 SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO

A SDR ou Doença da Membrana Hialina (DMH) ocorre em cerca de 0,5 a 1% dos nascidos vivos e é a principal causa de morbidade e mortalidade em RN prematuros.²³ A incidência e a gravidade estão diretamente relacionadas com o grau de prematuridade. A SDR acomete cerca de 50% dos recém-nascidos pré-termo menores de 1500g e os óbitos acontecem, em geral, na fase aguda da insuficiência respiratória e estão, em grande parte, limitados aos bebês extremamente imaturos pesando menos de 1000g ao nascimento. Além da idade gestacional, vários fatores podem influenciar tanto

na incidência quanto na gravidade da SDR, sendo considerados fatores de risco sexo masculino, diabetes materno, asfixia perinatal, restrição do crescimento intra-uterino, filho de mãe que já teve outros filhos com SDR, baixo nível sócio-econômico, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, parto cesáreo, cor branca e segundo gemelar.^{24,25} Por outro lado, condições maternas como pré-eclâmpsia, ruptura de membranas por mais de 18 horas, tabagismo materno, recém-nascidos pequeno para idade gestacional (PIG), insuficiência placentária e sofrimento fetal crônico, uso materno de corticóide, hormônio tireoidiano e heroína são fatores protetores, pois estimulam a maturidade pulmonar.^{4,25} A deficiência de surfactante associada à imaturidade é o principal contribuinte para o desenvolvimento da SDR. Os outros fatores são a inativação do surfactante alveolar, o desenvolvimento estrutural incompleto do parênquima pulmonar e a complacência exagerada da caixa torácica. O surfactante pulmonar é uma substância produzida nos espaços alveolares pelos pneumócitos tipo II e tem a capacidade de reduzir a tensão superficial, impedindo o colapso dos alvéolos durante a expiração.⁴ A terapia com surfactante reduziu a morbidade e a mortalidade por SDR, mas vários fatores afetam a resposta ao tratamento, tais como distribuição irregular do surfactante exógeno, dose insuficiente, proteínas inibidoras de surfactante ou insuficiência respiratória por outros fatores que não a deficiência de surfactante. Portanto, o tratamento da doença envolve necessariamente a procura da melhor estratégia de ventilação.²⁶

O quadro clínico clássico apresenta-se com taquipnéia, gemido expiratório, batimento de asa de nariz, retração da caixa torácica e cianose logo após o nascimento, com piora progressiva do desconforto respiratório por volta de 36 a 48 horas e melhora

gradativa após 72 horas de vida. Nos casos de má evolução, os sinais clínicos se acentuam com crises de apnéia e deterioração do estado hemodinâmico e metabólico. O aspecto radiológico típico é o de infiltrado reticulogranular difuso, distribuído uniformemente nos campos pulmonares, além da presença de broncogramas aéreos e aumento do líquido pulmonar.²⁴ No RN que recebe surfactante pulmonar na sala de parto, o curso clínico característico não é observado e o achado radiológico mais observado é um pulmão com volume inferior ao normal e opacidades difusas.⁴

As medidas gerais para o tratamento da síndrome do desconforto respiratório seguem os princípios básicos de qualquer recém-nascido criticamente doente, sendo que todo o manejo é dirigido para a sobrevivência do recém-nascido com o menor risco possível de morbidade crônica. A ventilação mecânica é um método de tratamento frequentemente utilizado em recém-nascidos prematuros com SDR. Em conjunto com o uso do surfactante, tem o objetivo de corrigir a hipoxemia e a hipercapnia, minimizando a lesão pulmonar induzida pelo ventilador e pela toxicidade do oxigênio.^{4,23,26} Para obter uma ventilação mecânica gentil no prematuro com doença da membrana hialina é necessário conhecer os parâmetros utilizados: volume corrente – em prematuros, a capacidade residual funcional está diminuída, e algumas áreas do pulmão colapsadas e o VC ideal é aquele que consegue abrir estas áreas colapsadas sem causar volutrauma (VC 4 - 6 ml/kg); PIP em torno de 18 a 20 cmH₂O; PEEP zero e tempo inspiratório longos podem causar lesão pulmonar, então recomenda-se PEEP de 4 a 6 cmH₂O e tempo inspiratório de 0,3 a 0,4 segundos. A hiperóxia no período neonatal é tão deletéria quanto a hipóxia com efeitos deletérios como toxicidade pulmonar, aumento de líquido no interstício seguido de fibrose e metaplasia do epitélio bronquial, sugere-se manter a

PaO₂ de 50 a 70 mmHg e saturação de 90 a 94%. A hipercapnia permissiva com PaCO₂ de 45 a 65 mmHg visa minimizar a lesão pulmonar.⁸

A manipulação racional dos parâmetros do respirador para otimizar o suporte respiratório só é possível com uma monitorização contínua e adequada do paciente, principalmente dos gases sanguíneos e da mecânica pulmonar. Em relação a mecânica pulmonar, na fase aguda da doença observa-se diminuição da complacência e pouca alteração da resistência das vias aéreas, de modo que a constante de tempo está diminuída. Estas características permitem utilizar como estratégia ventilatória tempos inspiratórios curtos de 0,2 a 0,3 segundos e frequências respiratórias mais altas do que as que são utilizadas normalmente. Vários estudos mostram que o uso de tempos inspiratórios prolongados e frequências baixas leva a uma maior incidência de complicações, como síndrome de escape de ar (principalmente pneumotórax). A SDR se caracteriza pelas alterações constantes nas características da mecânica respiratória, ou seja, durante a gravidade máxima da doença ocorre diminuição da constante de tempo, sendo apropriado o uso de tempos inspiratório e expiratório curtos; porém, na fase de recuperação, com a melhora da complacência, a constante de tempo aumenta e esses tempos podem ser insuficientes tanto na fase inspiratória (hipoventilação) como na expiratória (auto-PEEP); tais alterações são mais rápidas após a terapia com surfactante exógeno.^{3,4,8,9} Atualmente tem se usado tempos inspiratórios em torno de 0,3 a 0,4 segundos, não devendo ultrapassar 0,4 segundos, a não ser por um período curto de tempo para recrutamento de alvéolos colapsados.^{3,8}

Alguns pacientes, mesmo depois de instituído o tratamento adequado em ventilação convecional, não respondem satisfatoriamente e podem necessitar ventilação

de alta frequência, utilizando ventiladores específicos ainda pouco disponíveis em nosso meio devido ao seu alto custo e falta de comprovação de sua vantagem.²⁷

Existem relatos da década de 1980 (trabalhos realizados em um período anterior ao uso de surfactante) sugerindo benefícios da ventilação mecânica não convencional utilizando ventiladores convencionais. Dois estudos não controlados avaliaram a utilização de tempos inspiratórios muito curtos e frequências mais altas.

No primeiro estudo foram estudados vinte e quatro prematuros, com doença da membrana hialina grave, tratados com ventilação mecânica convencional, usando frequências respiratórias em torno de 60 a 110 mrpm, com PIP 35 cmH₂O, tempo inspiratório 0,15 a 0,25 segundos e PEEP 4 a 9 cmH₂O. Destes pacientes, vinte e dois sobreviveram com poucas complicações e com melhora evidente dos gases sanguíneos.²⁸

O segundo estudo foi realizado em vinte e cinco neonatos prematuros com falência respiratória que responderam pobremente à ventilação convencional e que foram submetidos à ventilação com altas frequências ao redor de 90 a 180 mrpm, volume corrente 3 L/kg, tempo inspiratório de 0,1 segundos. Em todos os neonatos houve melhora dos gases sanguíneos após 14 horas de tratamento. Destes pacientes, 72% sobreviveram, 2 apresentaram pneumotórax e 2 doença pulmonar crônica e 9 morreram.²⁹

Apesar de seus promissores resultados para a época, a ventilação mecânica convencional deixou de ser foco das atenções de pesquisadores uma vez que surgiram os novos ventiladores de alta frequência.

Kamlin et al compararam 5 estudos recrutando um total de 694 pacientes e associaram um Tins longo (1 – 2 segundos) com aumento significativo de pneumotórax e aumento da mortalidade, sem diferença na incidência de DBP quando comparado a um Tins curto (0,3 - 0,5 segundos). Concluíram que recém-nascidos com pulmões pouco complacentes devem ser ventilados com tempo inspiratório curto.^{2,30} Outro estudo demonstrou a resolução do enfisema pulmonar unilateral em dois pacientes que utilizaram tempos inspiratórios extremamente curtos (0,1 a 0,15 segundos).³¹ Os benefícios do uso de tempo inspiratório curto são desmame mais rápido, diminuição do risco de pneumotórax e uso de frequências mais altas. A desvantagem é que, para manter um volume corrente adequado, fluxos mais altos podem ser necessários.³

Ocasionalmente estratégias semelhantes têm sido utilizadas em casos extremamente graves, que falharam com a ventilação convencional, e os resultados têm sido muito animadores.

Baseados nestes fatos, temos o objetivo de, através de estudo experimental, avaliar melhor a segurança e o efeito deste método não convencional de ventilação mecânica que utiliza o ventilador convencional.

1.5 MODELO ANIMAL

O modelo animal neonatal de lavagens pulmonares repetidas com soro fisiológico é amplamente utilizado para induzir injúria pulmonar, apresentando

deficiência de surfactante e inflamação pulmonar. A primeira descrição do modelo de lavagem pulmonar para SDR foi publicada em 1980 por Lachmann et al.³²

O modelo animal de lavagem pulmonar de porcos recém-nascidos pode não representar exatamente a situação fisiológica e histológica estrutural associada à imaturidade pulmonar do neonato prematuro com síndrome do desconforto respiratório.^{26,33} A lavagem pulmonar causa atelectasia difusa, alternada com áreas de alvéolos bem expandidos e até hiperexpandidos, necrose e descamação do epitélio das vias aéreas, edema intersticial, membrana hialina, pneumonia inespecífica, acúmulo intersticial e intraalveolar de macrófagos e polimorfonucleares, além de áreas de hemorragia intersticial e intralveolar.³³ Além disso, diferenças entre o modelo porcino de lavagem e o modelo de doença da membrana hialina “ideal” (macacos ou ovelhas prematuras) podem influenciar na eficácia da ventilação porque uma melhora nas trocas gasosas ocorre pela existência de fluido proteico intralveolar próximo a atelectasia alveolar mostrado em modelo de macacos prematuros.²⁶ A escolha do modelo porcino foi baseada na experiência do grupo de pesquisa e na disponibilidade dos animais.

Estudos animais mostram que a distribuição do surfactante exógeno não é homogênea e que esta distribuição não homogênea está associada a pior resposta ao tratamento.²⁶

Os estudos geralmente utilizam porcos ovelhas e coelhos.^{9,26,33,34,35,36,37,38} Os protocolos de estudo para preparação dos animais são semelhantes e incluem sedação, anestesia e paralisção com o uso de drogas como ketamina, fentanil, midazolam, propofol, isoflurano, atropina, pancurônio e vecurônio, passagem de acessos profundos,

traqueostomia e ventilação mecânica. Os parâmetros da ventilação são bastante semelhantes (PIP em torno de 20 cmH₂O ou para manter VC 6-10 ml/kg / PEEP 0-6 cmH₂O / FiO₂ 0,6-1 / FR 25-60 mrpm) e dependem do objetivo e do momento do estudo, geralmente utilizam parâmetros baixos até o animal ficar doente e após estes são aumentados e deixados nos valores de cada protocolo. O volume de soro fisiológico utilizado para cada lavagem varia de 8 a 50 ml/kg/lavagem, mas a maioria dos protocolos utiliza alíquotas de 30 ml/kg, sempre com soro morno (37°C). O número de animais por tipo de intervenção é de 5 a 10 animais e o número de lavagens para obter os valores de corte (PaO₂ < 45 a 107) variou de 10 a 24 lavagens por animal.

1.6 TESTES DE MATURIDADE PULMONAR

McGinnis et al mostraram que no decorrer da última década houve um declínio na utilização dos testes de avaliação de maturidade pulmonar pré-natal, possivelmente relacionado ao uso de corticosteróide pré-natal, surgimento dos surfactantes exógenos comerciais e melhora da assistência neonatal.

Entretanto, os padrões mais recentes de uso de surfactante pulmonar exógeno e a necessidade de identificar precocemente os recém-nascidos que necessitarão do tratamento profilático com o surfactante, renovaram o interesse por testes capazes de prever a imaturidade pulmonar em recém-nascidos prétermo, através da aferição quantitativa ou qualitativa do surfactante nos diferentes fluidos orgânicos (LA, secreção gástrica e aspirado traqueal).

Ao longo da história, o grande número de exames propostos e testados para esse fim reflete a insatisfação com seu desempenho, relacionada principalmente à baixa especificidade, às dificuldades técnicas e aos custos dos exames. Assim, não há uma clara definição da utilidade prática de cada teste disponível. Os testes que avaliam a maturidade podem ser agrupados em dois grandes grupos: aqueles que quantificam a presença do surfactante (quantitativos), como a contagem dos corpos lamelares, a relação entre lecitina-esfingomiéline, a dosagem de fosfatidil-glicerol, a dosagem de fosfatidil-colina saturada, as dosagens de proteínas específicas do surfactante, a absorvância do líquido amniótico em 650 nm; e aqueles que avaliam a função surfactante indiretamente (qualitativos), como o teste das microbolhas estáveis, o teste de Clements e o teste do clique.³⁹

O teste das microbolhas estáveis (TME) é um teste rápido que estima a maturidade pulmonar em recém-nascidos prematuros e apóia-se na capacidade das secreções que contêm surfactante de formar bolhas estáveis com menos de 15 micrômetros. Após formar bolhas na secreção em uma lâmina de Neubauer através de agitação em uma pipeta de Pasteur, o número de microbolhas é contado no microscópio (figura 1).



Figura 1 - Pipeta de Pasteur e Lâmina de Neubauer.
Reprodução autorizada pelo autor Humberto H Fiori.

Este teste foi desenvolvido por Pattle et al e o primeiro estudo analisando os resultados do TME no líquido amniótico em relação à SDR foi publicado em 1979.⁴⁰ A técnica do TME consiste em obter um volume de 0,04 ml da solução a ser testada. Essa amostra é aerada durante 6 segundos através da aspiração/expulsão com uma micropipeta de Pasteur de 22 cm de comprimento acoplada a uma borracha de pipetar. Quando a técnica é corretamente realizada, produz um som característico. Ao final desse processo de aeração, a lâmina é invertida imediatamente, formando uma gota pendente. Após aproximadamente 4 minutos, faz-se a contagem do número de microbolhas nessa gota pendente através de microscopia de 100 aumentos. A contagem de microbolhas estáveis é feita sobre a área graduada da lâmina (figura 2). São consideradas para a contagem todas as bolhas com diâmetros $< 15 \mu\text{m}$. As bolhas não esféricas e as que apareciam só como pontos pretos não se computam. Os resultados das contagens são

expressos em microbolhas por mm^2 (mbe/mm^2). Apresenta como características favoráveis a simplicidade do material necessário, a facilidade para sua realização e a rápida obtenção dos resultados.

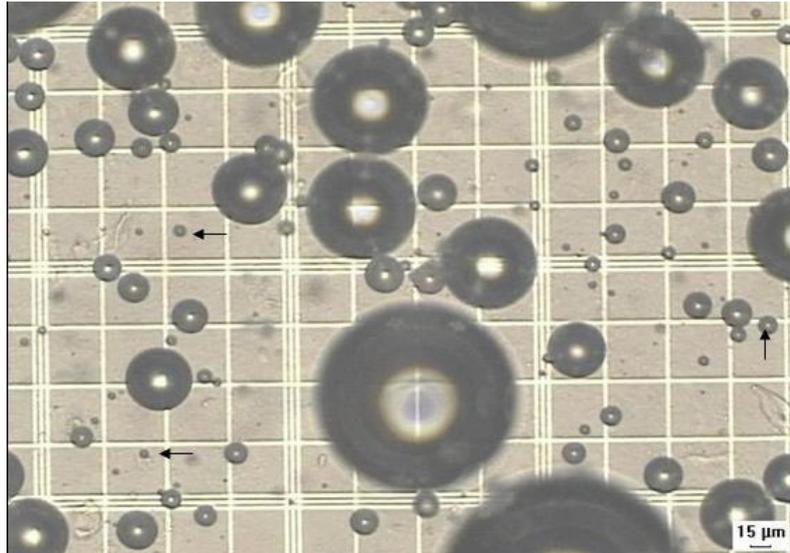


Figura 2 - Contagem microscópica das microbolhas.
As setas indicam microbolhas com menos de 15 μm .
Reprodução autorizada pelos autores Humberto H Fiori e
Manuel A Ruttkay Pereira.

Em outro estudo de Eckert Seitz et al, o TME realizado no aspirado traqueal apresentou elevada sensibilidade (96%) e especificidade (97%) para um corte de 120 mbe/mm^2 . Neste estudo os RN com $\text{TME} < 120 \text{ mbe}/\text{mm}^2$ desenvolveram a SDR quase que em sua totalidade.⁴¹

1.7 JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Apesar da diminuição da mortalidade neonatal em decorrência da SDR nas últimas décadas, através de significativos progressos no tratamento da doença, tais como diagnóstico pré-natal para identificar os fatores de risco, prevenção da doença pela administração antenatal de glicocorticóides, aperfeiçoamento na assistência pré-natal, avanços no suporte ventilatório e terapia de reposição de surfactante, esta doença continua sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade neonatal, principalmente devido à sobrevida de um crescente número de recém-nascidos extremamente imaturos. Essa condição trouxe novos desafios aos neonatologistas, que muitas vezes necessitam alternativas ventilatórias para aqueles recém-nascidos que não respondem a ventilação mecânica convencional. Como os ventiladores de alta frequência são pouco disponíveis em nosso meio e seu uso ainda permanece controverso, uma abordagem alternativa de ventilação na SDR baseia-se no emprego de frequências mais altas e tempos inspiratórios curtos.^{1,2,8}

Existe evidência de redução de pneumotórax com o uso de tempos inspiratórios mais curtos. Há relatos mostrando boa resposta à ventilação com tempos inspiratórios curtos (menores que 1 a 3 constantes de tempo) e pressões mais altas. A explicação para estes efeitos é atribuída a uma distribuição mais homogênea de ar nos alvéolos em um pulmão que tem uma doença respiratória não uniforme, apresentando diferentes áreas de complacência. Portanto, as áreas pouco complacentes com constante de tempo menor equalizam mais rapidamente a pressão, causando abertura dos alvéolos atelectasiados,

enquanto as áreas mais complacentes e com contante de tempo maior não chegam a equalizar as pressões aoveolares, evitando hiperdistensão.

Uma vez definida experimentalmente essa alternativa terapêutica, poder-se-ia aplicar esses conhecimentos em recém-nascidos com SDR, na tentativa de melhorar o seu prognóstico.

1.8 OBJETIVOS

1.8.1 Objetivo Geral

Comparar dois métodos de ventilação mecânica em porcos com doença pulmonar grave, em um modelo animal de síndrome do desconforto respiratório do recém-nascido.

1.8.2 Objetivos Específicos

- a) Avaliar e comparar a resultante gasométrica e a mecânica ventilatória com a utilização de dois métodos de ventilação;
 - b) Estudar a distribuição de ar e a presença de atelectasias com a utilização de dois métodos de ventilação mecânica, através da análise morfométrica.
-
-

1.9 REFERÊNCIAS

1. Cloherty JP, Eichenwald EC, Stark AR. Manual of Neonatal Care, 6th ed. Philadelphia: Ed Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
 2. Kamlin COF, Davis PG. Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004503.
 3. Bellettato M, Carlo W, Donn SM, et al. Assisted Ventilation of the Newborn. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/979268-overview>>.
 4. Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs. *Neonatology*. 2008;93(4):302-8.
 5. David CM. Ventilação Mecânica. 2th ed. Rio de Janeiro: Ed. Revinter, 2001.
 6. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:294-323.
 7. Pinto JR, Diniz EMA, Vaz FAC. Ventilação de alta frequência oscilatória em recém-nascidos prematuros. *Pediatria* 2004;26:188-197.
 8. Suguihara C, Lessa AC. Strategies to minimize lung injury in extremely low birth weight infants. *Jpediatr*. 2005;81(1):S69-S78.
 9. Piva J, Chatrkaw P, Choong K, Frndova H, Cox P. Ventilação de alta frequência por oscilação comparada a ventilação mecânica convencional associada a reposição de surfactante em coelhos. *Rev Chil Pediatr* 2002;73(5):518-28.
 10. Naik AS, Kallapur SG, Bachurski CJ et al. Effects of different style of ventilation on citokine expression in preterm Lamb lung. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 1;164(3):494-8.
 11. Keszler M, Donn SM, Bucciarelli RL, et al. Multicenter controlled Trial comparing high-frequency jet ventilation and conventional mechanical ventilation in newborn infants with pulmonary interstitial emphysema. *J Pediatr*. 1991;119(1):85-93.
 12. Henderson-Smart DJ, Cools F, Bhuta T, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD000104.
 13. Keszler M, Durand DJ. Neonatal high-frequency ventilation. Past, present, and future. *Clin Perinatol* 2001;28(3):579-607.
 14. Ventre KM, Arnold JH. High frequency oscillatory ventilation in acute respiratory failure. *Paediatr Respir Rev* 2004;5(4): 323-32.
 15. Johnston D, Hochmann M, Timms B. High frequency oscillatory ventilation: initial experience in 22 patients. *J Paediatr Child Health* 1995;31(4):297-301.
-

16. Lai MK, Jeng MJ, Soong WJ. High-frequency oscillatory ventilation in premature infants. *Zhonghua Yi Xue Zhi(Taipei)* 1999;62(12):879-85.
 17. Joshi VH, Bhuta T. Rescue high frequency jet ventilation versus conventional ventilation for severe pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD000437.
 18. No authors listed. Multicentre randomized controlled trial of high against low frequency positive pressure ventilation. *Arch Dis Child* 1991;66(7):770-5.
 19. Aubert L, Hamom I, Vert P, Hascoët. Efficacy and limits of rescue high-frequency oscillatory ventilation in the treatment of hyaline membrane disease in preterm newborns. *Arch Pediatr.* 1999;(11):1155-62.
 20. The HIFI. Study Group High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. *N Engl J Med.* 1989;320(2):88-93.
 21. The HIFI, Study Group High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants: neurodevelopment status at 16 and 24 months postterm age. *J Pediatr* 1990;117(6):939-46.
 22. The HIFI, Study Group High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants: assessment of pulmonary function at 9 months of corrected age. *J Pediatr* 1990;116:225-34.
 23. Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. *BMJ* 2004;329:962-5.
 24. Kopelman BI, Santos AMN, Goulart NA et al. *Diagnóstico e Tratamento em Neonatologia*, 1ed. São Paulo: Ed Atheneu, 2004.
 25. Filho NA, Alves JMS, Corrêa MD, et al. *Perinatologia básica*, 3ed. Rio de Janeiro: Ed. Guanabara Koogan, 2006.
 26. Krause MF, Jakel C, Haberstroh J, Schulte-Monting J, Leititis JU, Orłowska-Volk M. Alveolar recruitment promotes homogeneous surfactant distribution in a piglet model of lung injury. *Pediatr Res* 2001;50(1):34-43.
 27. Costa, Helenilce de Paula, Marba, Sérgio Tadeu. *O Recém Nascido de Muito Baixo Peso*. São Paulo: Ed Atheneu, 2004. p.395-408.
 28. Bland RD, Kim MH, Woodson JL. High frequency mechanical ventilation in severe hyaline membrane disease an alternative treatment. *Crit Care Med* 1980; 8(5): 275-80.
 29. Eyal FG, Arad ID, Goddard K, Robinson MJ. High-frequency positive-pressure ventilation in neonates. *Crit Care Med* 1984; 12(9): 793-7.
 30. Heicher DA, Kasting DS, Harrod JR. Prospective clinical comparison of two methods for mechanical ventilation of neonates: rapid rate and short inspiratory time versus slow rate and long inspiratory time. *J Pediatr* 1981;98(6):957-61.
-

31. Meadow WL, Cheromcha D. Successful therapy of unilateral pulmonary emphysema: mechanical ventilation with extremely short inspiratory time. *Am J Perinatol.* 1985;2(3):194-7.
 32. Lachmann B, Robertson B, Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1980;149(4):280-3.
 33. Bismarck P, Wistadt CF, Klemm K et al. Improved pulmonary function by acid sphingomyelinase inhibition in a newborn piglet lavage model. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(11):1233-41.
 34. Hilgendorff A, Aslan E, Schaible T et al. Surfactant replacement and open lung concept--comparison of two treatment strategies in an experimental model of neonatal ARDS. *BMC Pulm Med* 2008;14(8):10.
 35. Chada M, Nogel S, Schmidt AM. Anakinra (IL-1R antagonist) lowers pulmonary artery pressure in a neonatal surfactant depleted piglet model. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43(9):851-7.
 36. Ankermann T, Reisner A, Wiemann T et al. Intrapulmonary application of a 5-lipoxygenase inhibitor using surfactant as a carrier reduces lung edema in a piglet model of airway lavage. *Pediatr Pulmonol.* 2006;41(5):452-62.
 37. Messier SE., Digeronimo RJ, Gillette RK. Comparison of the SensorMedics 3100A and Bronchotron transporter in a neonatal piglet ARDS model. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(7): 693-700.
 38. Henderson CL, Anderson CM, Sorrells DL et al. The use of a hemoglobin-based oxygen-carrying solution (HBOC-201) for extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5(4):384-90.
 39. McGinnis KT, Brown JA, Morrison JC. Changing patterns of fetal lung maturity testing. *J Perinatol.* 2008 Jan;28(1):20-3.
 40. Pattle RE, Kratzing CC, Parkinson CE, Graves L, Robertson RD, Robards GJ, et al. Maturity of fetal lungs tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979 Aug;86(8):615-22.
 41. Eckert Seitz E, Fiori HH, Luz JH, Fiori RM. Stable microbubble test on tracheal aspirate for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *Biol Neonate.* 2005;87(2):140-4.
-

CAPÍTULO II

2 MATERIAL E MÉTODOS DO ESTUDO

Foi realizado um estudo experimental em porcos recém-nascidos (figura 1) da raça híbrida (cruza das raças large white com landrace), sexo masculino, com idade entre 6 e 54 horas de vida, pesando em média 1720g, comprados na Granja Languirú e entregues no Laboratório de Cirurgia Experimental do Hospital São Lucas da PUCRS, onde o experimento foi realizado (figura 2).



Figura 1 - Porcos recém-nascidos da raça híbrida (cruza de Large white e Landrace) com poucas horas de vida antes do experimento.



Figura 2 - Laboratório de Cirurgia Experimental organizado para o experimento. Observar os ventiladores Inter 5, o pneumotacógrafo conectado ao computador, os oxímetros de pulso e todo o material necessário para o experimento.

Doze porcos foram anestesiados e submetidos à traqueostomia e coleta de aspirado traqueal para avaliar a maturidade pulmonar (através do teste das microbolhas estáveis).¹ Lavagens pulmonares repetidas com soro fisiológico foram realizadas para a retirada de surfactante.² Logo após os porcos foram alocados por sorteio nos 2 grupos do estudo.

Os porcos recém-nascidos foram posicionados em uma mesa cirúrgica com colchão térmico, na posição supina, próximos de um aquecedor com o objetivo de manter a temperatura corporal entre 38° e 39° Celsius. Após sedá-los com ketamina (5 mg/kg intramuscular) e midazolam (0,1 mg/kg intramuscular) foi passado um cateter umbilical venoso 5 *French* através do qual foi administrado fentanil (5mcg/kg endovenoso) intermitente para analgesia. Em seguida, a pele da região cervical anterior

foi infiltrada com lidocaína 2%, sem vasoconstritor, para proceder à traqueostomia (figura 3).³



Figura 3 - Procedimento de traqueostomia.

Foi utilizada uma cânula endotraqueal 3,5, sendo introduzida na traquéia cerca de 3,5 a 4,0 cm, a fim de evitar a colocação de tubo seletivo durante o experimento, e conectada a um ventilador pulmonar Inter 5 (Intermed, Brasil). Após a obtenção do acesso da via aérea, foi administrado pancurônio (0,1mg/kg/dose). Com o animal sedado, analgésiado e paralisado adequadamente, foi obtido o acesso arterial central para obtenção de gasometrias arteriais. Para tal, utilizamos um cateter umbilical 3,5 *French* usando-se técnica semelhante à utilizada em recém-nascidos (figura 4).⁴⁻⁶

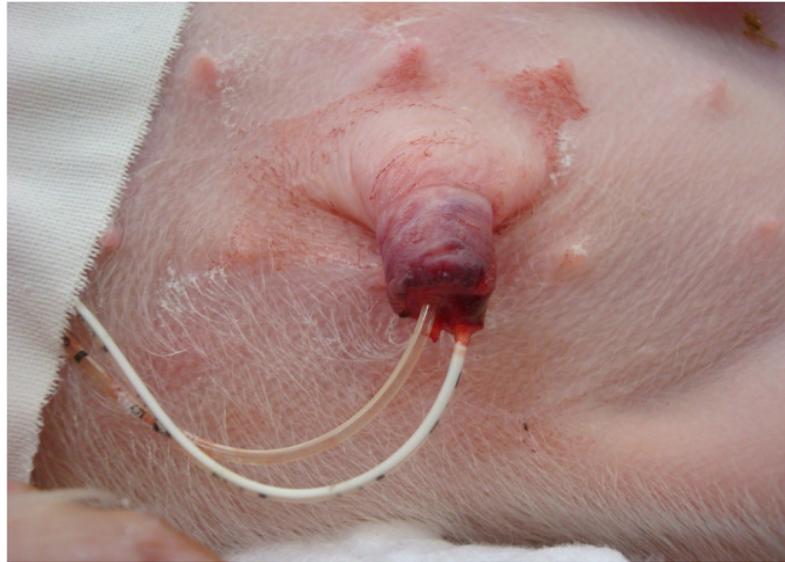


Figura 4 - Cateteres umbilicais arterial e venoso.

O fentanil e o pancurônio foram repetidos a cada 1 a 2 horas ou quando julgado necessário para mantê-los anestesiados e paralisados (figura 5).



Figura 5 - Porcos recém-nascidos anestesiados e ventilados via traqueostomia.

Nos cateteres venoso e arterial foi infundido soro glicosado 5% intermitentemente num volume de cerca de 80 ml/kg/dia. Foram monitorizadas a saturação, a frequência cardíaca, a frequência respiratória e a temperatura axilar. Antes de iniciar as lavagens pulmonares, coletamos gasometria arterial e registro de mecânica pulmonar (basais) e posteriormente os porcos foram artificialmente depletados de surfactante endógeno através de lavagens pulmonares sucessivas com soro fisiológico em alíquotas (30 ml/kg/lavagem, 37°C) administradas através do tubo traqueal nas posições lateral direita e esquerda, respectivamente. A manobra era repetida (usualmente 12 a 24 vezes) até a obtenção de TME < 100 mbe/mm² no aspirado traqueal e PaO₂ < 60 mmHg em uso 100% de oxigênio na ventilação mecânica com PIP para volume corrente 8 a 10 ml/kg, PEEP 2 cmH₂O, FR 30 mrpm, FiO₂ de 100%.⁷⁻¹⁴

Após obtenção de deficiência de surfactante, os porcos foram alocados nos dois grupos de estudo por sorteio. Os parâmetros ventilatórios utilizados foram PIP e fluxo necessário para obter um volume corrente normal (8 a 10ml/kg) / PEEP 5 cmH₂O / FR 60 mrpm / FiO₂ 1,0 / Tins 0,1 segundos no grupo 1 - VM Tins curto - e PIP para volume corrente normal (8 a 10ml/kg) / fluxo 8 litros por min / PEEP 5 cmH₂O / FR 60 mrpm / FiO₂ 1,0 / Tins 0,5 segundos no grupo 2 – VM convencional. Esses parâmetros foram mantidos durante todo o experimento.

Os grupos foram comparados através de gasometria arterial (coletada pelo cateter umbilical arterial, analisada e processada no laboratório de bioquímica do hospital pelo aparelho ABL 5 – Radiometer, Copenhagen, Denmark / variáveis analisadas foram pH, PaO₂, PaCO₂ e saturação) e registro da mecânica pulmonar (aferido no pneumotacógrafo Hans Rudolph, coletadas 10 amostras de cada parâmetro e feito a média para o momento

avaliado – variáveis analisadas foram volume corrente, complacência e resistência). As avaliações foram realizadas antes da lavagem pulmonar, após a lavagem pulmonar (quando os porcos foram alocados nos grupos) e após 60 e 120 minutos de ventilação nos grupos.

Ao término do experimento, os animais foram sacrificados com injeção de tiopental endovenosa (através da veia umbilical) e foi realizada toracotomia para filmagem e avaliação da macroscopia e dinâmica pulmonar e posterior retirada dos pulmões e coração em bloco (figura 6).

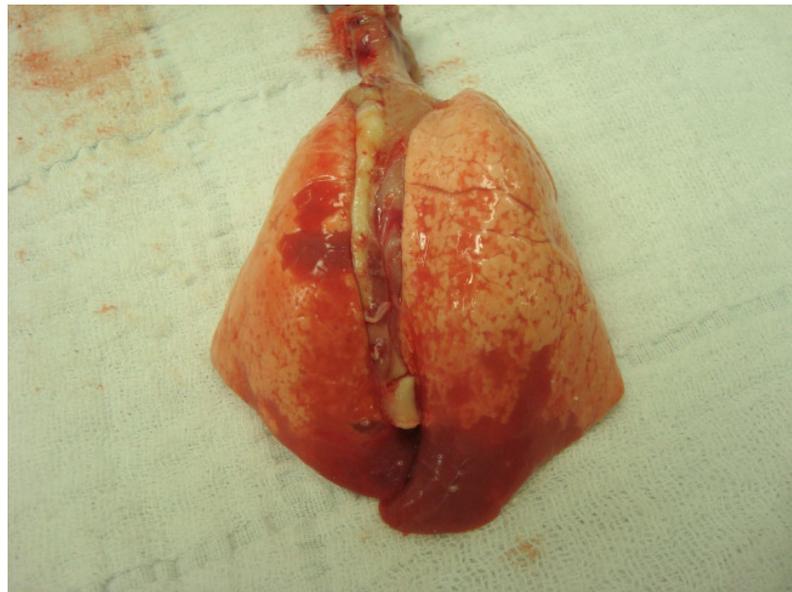


Figura 6 - Peça composta por pulmões e coração em bloco, fotografada e encaminhada para a patologia.

Foi instilado formaldeído a 10% via traqueal a uma pressão de 20 cmH₂O. Após esse procedimento, a traquéia foi ligada e a peça embebida na mesma solução de formaldeído por cerca de 10 dias.

Após a documentação fotográfica, as amostras de pulmão para análise morfométrica foram coletadas de todos os lobos dos pulmões direito e esquerdo. Foram obtidos cortes de 1,5x1,5cm de cada amostra. Essas amostras foram fixadas em formalina 10%, desidratadas, clareadas e embebidas em parafina de acordo com processo de rotina. Cortes de 5µm foram corados com hematoxilina-eosina e submetidos à análise morfométrica de forma cegada.

Para a análise morfométrica, 60 imagens microscópicas foram digitalizadas por cabaia. Um programa de computador (Image Pro-plus 6.0) realizou a contagem de pontos (em *pixels*), sendo o resultado expresso em densidade de volume de espaços alveolares aerados (figura 7). A análise morfométrica foi realizada por patologista com experiência em doenças pulmonares.

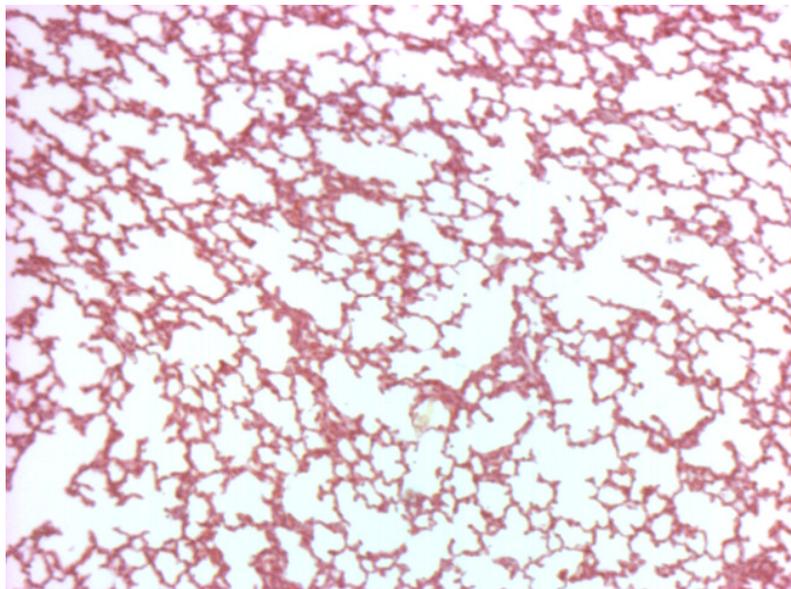


Figura 7 - Imagem histológica adquirida digitalmente através do programa Image Pro-Plus 6.0 (aumento de 50x).

O experimento foi desenvolvido no Laboratório de Cirurgia Experimental do Hospital São Lucas da PUCRS.

2.1 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética para o uso de Animais (CEUA) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. O estudo foi realizado sob normas éticas para pesquisa em modelos animais, seguindo o preconizado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), preconizando a utilização do menor número de animais e manejo da dor e sofrimento durante os procedimentos do estudo e eutanásia.

2.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todas as variáveis são expressas como média e desvio-padrão. Para analisar o efeito do tratamento nos diferentes tempos do estudo foi utilizada a análise de variância de medidas repetidas (ANOVA). Para homogeneidade de variâncias utilizou-se o teste de Levene e para comparação das médias entre dois grupos utilizou-se teste t. O software utilizado para as análises foi o SPSS versão 13 e para todas as análises foi considerado um nível de significância de 5%.

2.3 REFERÊNCIAS

1. Eckert Seitz E, Fiori HH, Luz JH, Fiori RM. Stable microbubble test on tracheal aspirate for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *Biol Neonate*. 2005;87(2): 140-4.
 2. Chada M, Nogel S, Schmidt AM. Anakinra (IL-1R antagonist) lowers pulmonary artery pressure in a neonatal surfactant depleted piglet model. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(9):851-7.
 3. Hilgendorff A, Aslan E, Schaible T et al. Surfactant replacement and open lung concept--comparison of two treatment strategies in an experimental model of neonatal ARDS. *BMC Pulm Med* 2008;14(8):10.
 4. Colvero MO. Uso de surfactante em modelo experimental de aspiração de mecônio [Doutorado]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2009.
 5. Colvero MO. Lavado broncoalveolar e surfactante em modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio. [Mestrado]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2005.
 6. de Paula D. Lavagem bronco-alveolar com tyloxapol em modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio. [Mestrado] Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2004.
 7. Piva J, Chatrkaw P, Choong K, Frndova H, Cox P. Ventilação de alta frequência por oscilação comparada a ventilação mecânica convencional associada a reposição de surfactante em coelhos. *Rev Chil Pediatr* 2002;73(5):518-28.
 8. Krause MF, Jakel C, Haberstroh J, Schulte-Monting J, Leititis JU, Orłowska-Volk M. Alveolar recruitment promotes homogeneous surfactant distribution in a piglet model of lung injury. *Pediatr Res*. 2001;50(1):34-43.
 9. Bismarck P, Wistadt CF, Klemm K et al. Improved pulmonary function by acid sphingomyelinase inhibition in a newborn piglet lavage model. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1233-1241.
-

-
10. Hilgendorff A, Aslan E, Schaible T et al. Surfactant replacement and open lung concept--comparison of two treatment strategies in an experimental model of neonatal ARDS. *BMC Pulm Med* 2008;14(8):10.
 11. Chada M, Nogel S, Schmidt AM. Anakinra (IL-1R antagonist) lowers pulmonary artery pressure in a neonatal surfactant depleted piglet model. *Pediatr Pulmonol* 2008; 43(9):851-7.
 12. Ankermann T, Reisner A, Wiemann T et al. Intrapulmonary application of a 5-lipoxygenase inhibitor using surfactant as a carrier reduces lung edema in a piglet model of airway lavage. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(5):452-462.
 13. Messier SE, Digeronimo RJ, Gillette RK. Comparison of the Sensormedics 3100A and Bronchotron transporter in a neonatal piglet ARDS model. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(7):693-700.
 14. Henderson CL, Anderson CM, Sorrells DL et al. The use of a hemoglobin-based oxygen-carrying solution (HBOC-201) for extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med* 2004; 5(4):384-90.
-

CAPÍTULO III

3 ARTIGO ORIGINAL

AVALIAÇÃO DE UM MODO DE VENTILAÇÃO MECÂNICA EM MODELO PORCINO DE SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO DO RECÉM-NASCIDO

Fernanda Velho Rovaris¹

Humberto Holmer Fiori²

1 - Mestranda do Programa de Pós-graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança da PUCRS.

2 - Doutor, Professor Adjunto da Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul(PUCRS).

INTRODUÇÃO

A Síndrome do Desconforto Respiratório (SDR) ou Doença da Membrana Hialina (DMH) ocorre em cerca de 0,5 a 1% dos nascidos vivos e é a principal causa de morbidade e mortalidade em recém-nascidos prematuros.¹ A incidência e a gravidade estão diretamente relacionadas com o grau de prematuridade. A SDR acomete cerca de 50% dos recém-nascidos pré-termo menores de 1500g e os óbitos acontecem, em geral, na fase aguda da insuficiência respiratória e estão, em grande parte, limitados aos bebês extremamente imaturos pesando menos de 1000g ao nascimento.² A deficiência de surfactante associada à imaturidade é o principal contribuinte para o desenvolvimento da SDR. Os outros fatores são a inativação do surfactante alveolar, o desenvolvimento estrutural incompleto do parênquima pulmonar e a complacência exagerada da caixa torácica. O surfactante pulmonar é uma substância produzida nos espaços alveolares pelos pneumócitos tipo II e tem a capacidade de reduzir a tensão superficial, impedindo o colapso dos alvéolos durante a expiração.³ A terapia com surfactante reduziu a morbidade e a mortalidade por SDR, mas vários fatores afetam a resposta ao tratamento, tais como distribuição irregular do surfactante exógeno, dose insuficiente, proteínas inibidoras de surfactante ou insuficiência respiratória por outros fatores que não a deficiência de surfactante. Portanto, o tratamento da doença envolve necessariamente a procura da melhor estratégia de ventilação.⁴

A SDR está relacionada à produção insuficiente de surfactante pulmonar e poderia ser sugerida por testes de maturidade pulmonar como o teste das microbolhas

estáveis (TME), um teste rápido que apóia-se na capacidade das secreções que contêm surfactante de formar bolhas estáveis com menos de 15 micrômetros de diâmetro, desenvolvido por Pattle et al em 1979.^{5,6}

Em especial na ventilação mecânica de recém-nascidos de muito baixo peso (RN-MBP) com doença pulmonar, continuam a ocorrer resultados insatisfatórios, com elevada morbidade e mortalidade. Sabe-se que uma grande parte (20 a 60%) dos RN-MBP portadores de SDR evolui com displasia broncopulmonar (DBP) devido à ventilação mecânica.^{3,7}

As medidas gerais para o tratamento da SDR seguem os princípios básicos de qualquer recém-nascido criticamente doente, sendo que todo o manejo é dirigido para a sobrevida do recém-nascido com o menor risco possível de morbidade crônica. A ventilação mecânica é um método de tratamento frequentemente utilizado e, em conjunto com o uso do surfactante, tem o objetivo de corrigir a hipoxemia e a hipercapnia, minimizando a lesão pulmonar induzida pelo ventilador e pela toxicidade do oxigênio.^{1,3,4}

Apesar da diminuição da mortalidade neonatal em decorrência da SDR nas últimas décadas, através de significativos progressos no tratamento da doença, tais como diagnóstico pré-natal para identificar os fatores de risco, prevenção da doença pela administração antenatal de glicocorticóides, aperfeiçoamento na assistência pré-natal, avanços no suporte ventilatório e terapia de reposição de surfactante, esta doença continua sendo uma causa importante de morbidade e mortalidade neonatal, principalmente devido à sobrevida de um crescente número de recém-nascidos

extremamente imaturos. Essa condição trouxe novos desafios aos neonatologistas, que muitas vezes necessitam alternativas ventilatórias para aqueles recém-nascidos que não respondem a ventilação mecânica convencional.⁸ Como os ventiladores de alta frequência são pouco disponíveis em nosso meio e seu uso ainda permanece controverso, uma abordagem alternativa de ventilação na SDR baseia-se no emprego de frequências mais altas e tempos inspiratórios muito curtos.^{1,2,8}

Existem relatos da década de 1980, feitos antes do início do uso de surfactante, sugerindo benefícios da ventilação mecânica não convencional utilizando ventiladores convencionais. Dois estudos não controlados avaliaram a utilização de tempos inspiratórios muito curtos e frequências mais altas.^{9,10} Os benefícios do uso de tempo inspiratório curto são desmame mais rápido, diminuição do risco de pneumotórax e uso de frequências mais altas. A desvantagem é que, para manter um volume corrente adequado, fluxos mais altos podem ser necessários.¹¹ Kalmin et al compararam 5 estudos recrutando um total de 694 pacientes e associaram um Tins longo (1-2 s) com aumento significativo de pneumotórax e aumento da mortalidade, sem diferença na incidência de DBP quando comparado a um Tins curto (0,3 - 0,5 s). Concluíram que lactentes com pulmões pouco complacentes devem ser ventilados com tempo inspiratório curto.¹²

Ocasionalmente, estratégias com tempo inspiratório abaixo da constante de tempo e pressões mais altas têm sido utilizadas em casos extremamente graves, que falharam com a ventilação convencional, e os resultados têm sido muito animadores. Estas estratégias são utilizadas quando todas as outras tentativas disponíveis falharam.

Existe evidência de redução de pneumotórax e relatos mostrando boa resposta à ventilação com tempos inspiratórios mais curtos (menores que 1 a 3 constantes de tempo) e pressões mais altas. A explicação para estes efeitos é atribuída a uma distribuição mais homogênea de ar nos alvéolos em um pulmão que tem uma doença respiratória não uniforme, apresentando diferentes áreas de complacência. Portanto, as áreas pouco complacentes com constante de tempo menor equalizam mais rapidamente a pressão, causando abertura dos alvéolos atelectasiados, enquanto as áreas mais complacentes e com constante de tempo maior não chegam a equalizar as pressões alveolares, evitando hiperdistensão.

Baseados nestes fatos, nossos objetivos neste estudo foram avaliar e comparar dois métodos de ventilação mecânica em porcos com doença pulmonar grave, em um modelo animal de síndrome do desconforto respiratório em porcos recém-nascidos induzido por lavagens repetidas dos pulmões com soro fisiológico para retirada do surfactante, um destes utilizando tempos inspiratórios curtos em ventiladores convencionais.

MÉTODOS

Preparação animal

O estudo foi realizado sob normas éticas para pesquisa em modelos animais, seguindo o preconizado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), preconizando a utilização do menor número de animais e manejo da dor e sofrimento durante os procedimentos do estudo e eutanásia. Foi aprovado pelo Comitê de Ética para o uso de Animais (CEUA) da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.

Doze porcos recém-nascidos da raça híbrida (cruza das raças large white com landrace), sexo masculino, com idade entre 6 e 54 horas de vida, pesando em média 1720g, foram sedados com ketamina (5 mg/kg) e midazolam (0,1 mg/kg) intramuscular para passagem de cateter umbilical venoso (5 *French*) e posterior anestesia com fentanil (5 mcg/kg) associada com infiltração de lidocaína 2% sem vasoconstritor na região cervical. Foram traqueostomizados com passagem de tubo endotraqueal de 3,5 mm de diâmetro na traquéia e conectados a um ventilador pulmonar Inter 5 (Intermed, Brasil) e paralisados com pancurônio (0,1 mg/kg).¹³ Após procedeu-se a passagem de cateter umbilical arterial (3,5 *French*) e coleta de aspirado traqueal para avaliar a maturidade pulmonar através do teste das microbolhas estáveis (TME).¹⁴ O fentanil e o pancurônio foram repetidos a cada 1 a 2 horas ou quando julgado necessário para mantê-los anestesiados e paralisados. Nos cateteres venoso e arterial foi infundido soro glicosado 5% intermitentemente num volume de cerca de 80 ml/kg/dia. Foram monitorizadas a

saturação, a frequência cardíaca, a frequência respiratória e a temperatura axilar (mantida entre 38 e 39°C).¹⁵⁻¹⁷

Procedimento de lavagem pulmonar

Lavagens pulmonares sucessivas com soro fisiológico em alíquotas (30 ml/kg/lavagem; 37°C) através do tubo endotraqueal nas posições laterais direita e esquerda, respectivamente, foram realizadas para a retirada de surfactante. A manobra era repetida a cada 3 minutos (usualmente 12 a 24 vezes) até a obtenção de TME < 100 mbe/mm² no aspirado traqueal e PaO₂ < 60 mmHg em uso de 100% de oxigênio em ventilação mecânica com PIP para volume corrente 8 a 10 ml/kg, PEEP 2 cmH₂O, FR 30 mrpm, FiO₂ de 100%.^{4,13,18-23}

Protocolo Experimental

Após obtenção de deficiência de surfactante, os porcos foram alocados nos dois grupos de estudo por sorteio. Os parâmetros ventilatórios utilizados foram mantidos durante todo o experimento.

- (a) grupo 1 – VM Tins curto: PIP e fluxo necessário para obter um volume corrente normal (8 a 10ml/kg) / PEEP 5 cmH₂O / FR 60 mrpm / FiO₂ 1,0 / Tins 0,1 segundos;
- (b) grupo 2 – VM convencional: PIP para volume corrente normal (8 a 10ml/kg) / fluxo 8 litros por minuto / PEEP 5 cmH₂O / FR 60 mrpm / FiO₂ 1,0 / Tins 0,5 segundos.

Os animais foram comparados através de gasometria arterial (coletada pelo cateter umbilical arterial, analisada e processada no laboratório de bioquímica do hospital pelo aparelho ABL 5 – Radiometer, Copenhagen, Denmark / variáveis analisadas foram pH, PaO₂, PaCO₂ e saturação) e registro da mecânica pulmonar (aferido no

pneumotacógrafo Hans Rudolph, coletadas 10 amostras de cada parâmetro e feito a média para o momento avaliado – variáveis analisadas foram volume corrente, complacência e resistência). As avaliações foram feitas antes da lavagem pulmonar, após a lavagem pulmonar (quando os porcos foram alocados nos grupos) e após 60 e 120 minutos de ventilação nos grupos.

Ao término do experimento, os animais foram sacrificados com injeção de tiopental endovenosa (através da veia umbilical) e foi realizado toracotomia para filmagem e avaliação da macroscopia e dinâmica pulmonar e posterior retirada dos pulmões e coração em bloco.

Análise histológica

Após serem sacrificados, o tórax foi aberto para retirada dos pulmões e coração em bloco. Foi instilado formaldeído a 10% via traqueal a uma pressão de 20 cmH₂O.

Após esse procedimento, a traquéia foi ligada e a peça embebida na mesma solução de formaldeído por cerca de 10 dias.

Após a documentação fotográfica, as amostras de pulmão para análise morfométrica foram coletadas de todos os lobos dos pulmões direito e esquerdo. Foram obtidos cortes de 1,5x1,5cm de cada amostra. Essas amostras foram fixadas em formalina 10%, desidratadas, clareadas e embebidas em parafina de acordo com processo de rotina. Cortes de 5µm foram corados com hematoxilina-eosina e submetidos à análise morfométrica de forma cegada.

Para a análise morfométrica, 60 imagens microscópicas foram digitalizadas por cobaia. Um programa de computador (Image Pro-plus 6.0) realizou a contagem de pontos (em *pixels*), sendo o resultado expresso em densidade de volume de espaços alveolares aerados.

Análise Estatística

Todas as variáveis são expressas como média e desvio-padrão. Para analisar o efeito do tratamento nos diferentes tempos do estudo foi utilizada a análise de variância de medidas repetidas (ANOVA). Para homogeneidade de variâncias utilizou-se o teste de Levene e para comparação das médias entre dois grupos utilizou-se teste t. O software utilizado para as análises foi o SPSS versão 13 e para todas as análises foi considerado um nível de significância de 5%.

RESULTADOS

Foram estudados 12 porcos recém-nascidos sendo que 3 foram excluídos das análises por óbito antes do fim do experimento. Dois óbitos ocorreram durante o procedimento de lavagem pulmonar (antes da randomização) e um após 1 hora de ventilação no grupo 2.

Os dois grupos não apresentaram nenhuma diferença no que se refere as características dos animais e também não existiram diferenças na manutenção dos sinais vitais durante todo o experimento (tabela 1).

Tabela 1 - Características e variação dos sinais vitais dos porcos incluídos no estudo

	Tins curto (n=5)	VM conv (n=4)	Valor-P
Peso (Kg)	1678 (\pm 235,94)	1775 (\pm 95,74)	0,47*
Número de lavagens	21,6 (\pm 5,37)	18 (\pm 6,93)	0,41*
Idade (horas)	26,6 (\pm 25,06)	18,75 (\pm 23,54)	0,65*
Temperatura Axilar (°C)			
Pré-lavagem	37,06 (\pm 1,11)	37,75 (\pm 1,06)	0,11**
Pós-lavagem	36,68 (\pm 1,43)	37,48 (\pm 0,93)	
60 minutos	38,6 (\pm 0,55)	39,1 (\pm 0,92)	
120 minutos	38,14 (\pm 0,74)	38,15 (\pm 1,2)	
Saturação (%)			
Pré-lavagem	97,8 (\pm 1,92)	98 (\pm 0,82)	0,29**
Pós-lavagem	72,4 (\pm 9,4)	71 (\pm 9,13)	
60 minutos	92,6 (\pm 8,17)	99 (\pm 0,82)	
120 minutos	94,6 (\pm 6,62)	98,5 (\pm 3)	
Frequência Cardíaca (bpm)			
Pré-lavagem	153,4 (\pm 24,82)	157,75 (\pm 26,64)	0,30**
Pós-lavagem	159,4 (\pm 17,43)	193,5 (\pm 27)	
60 minutos	185,8 (\pm 54,27)	210,75 (\pm 49,2)	
120 minutos	174,8 (\pm 49,64)	197,75 (\pm 52,25)	

*Grupos comparados através de teste t

**Grupos comparados através de ANOVA

Após indução da doença pulmonar por lavagens, todos os animais foram depletados de surfactante e atingiram os critérios de entrada no estudo, apresentando PaO₂ de $32,6 \pm 9,42$ mmHg (média \pm dp) no grupo 1 e, $34,25 \pm 6,24$ no grupo 2; o TME foi menor que 12 mbe/mm^2 em todos os animais.

Os valores das gasometrias arteriais e da mecânica ventilatória antes da lavagem, após a lavagem e após 60 e 120 minutos de tratamento nos grupos 1 (ventilação mecânica com T_{insp} curto) e 2 (ventilação mecânica convencional) estão mostrados nas figuras 1 e 2 e na tabela 2. Note que no grupo 2 houve tendência a alcalose respiratória e hiperventilação.

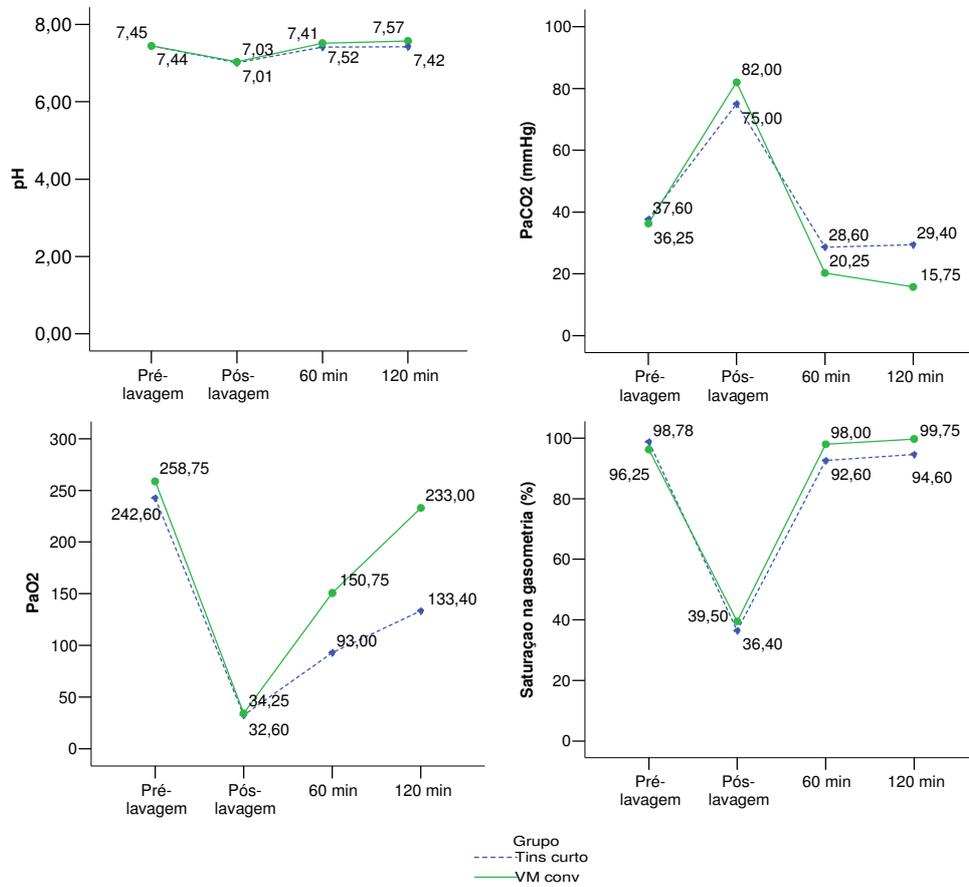


Figura 1 – Evolução gasométrica nos quatro momentos do estudo: (1) Pré-lavagem; (2) Pós-lavagem; (3) 60 minutos e (4) 120 minutos após haverem sido alocados em um dos grupos de estudo (Tins curto: ventilação mecânica com tempo inspiratório curto ou VM conv: ventilação mecânica convencional).

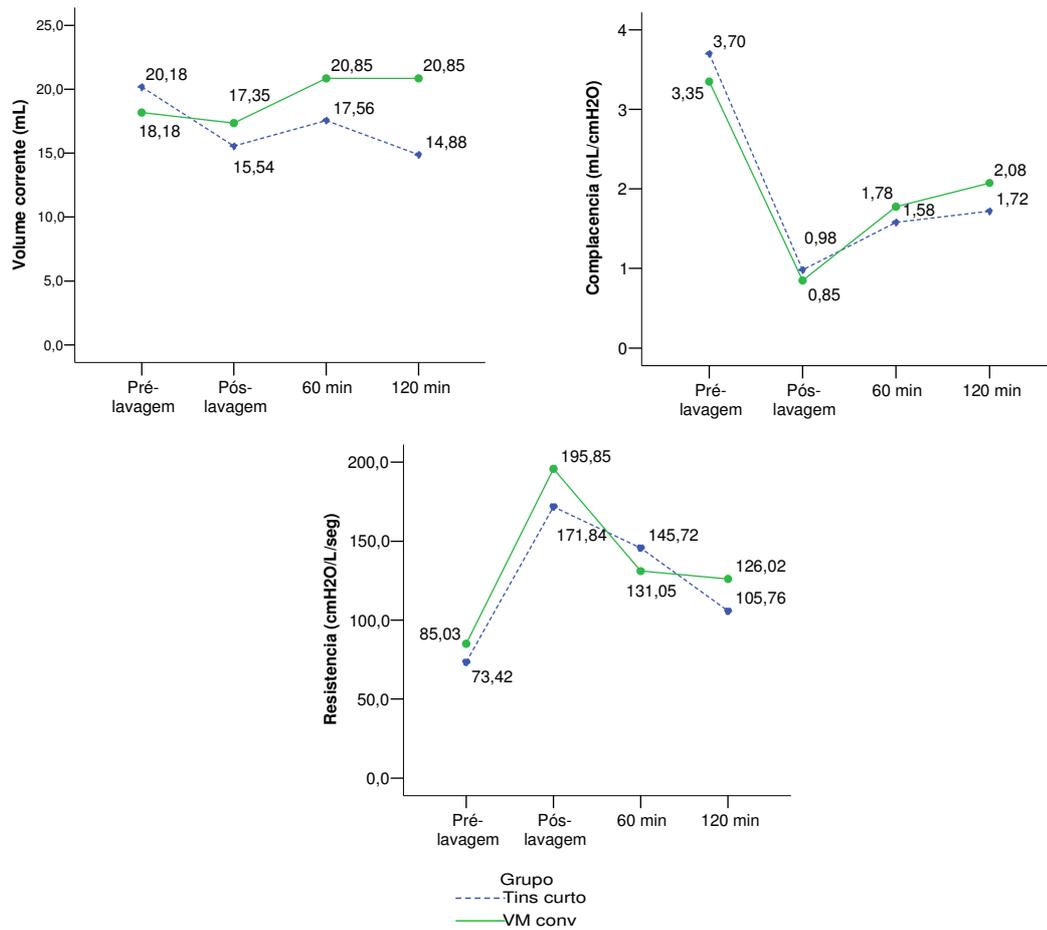


Figura 2 – Evolução da mecânica ventilatória nos quatro momentos do estudo: (1) Pré-lavagem; (2) Pós-lavagem; (3) 60 minutos e (4) 120 minutos após haverem sido alocados em um dos grupos de estudo (Tins curto: ventilação mecânica com tempo inspiratório curto ou VM conv: ventilação mecânica convencional).

Tabela 2- Valores das gasometrias arteriais e da mecânica ventilatória (média ± DP) e comparação entre os grupos

	Tins curto (n=5)	VM conv (n=4)	Valor-P*
PaO2 (mmHg)			
Pré-lavagem	242,6 (±151,79)	258,75 (±127,99)	0,248
Pós-lavagem	32,6 (±9,42)	34,25 (±6,24)	
60 minutos	93 (±53,18)	150,75 (±69,85)	
120 minutos	133,4 (±75,93)	233 (±71,94)	
PaCO2 (mmHg)			
Pré-lavagem	37,6 (±4,16)	36,25 (±16,98)	0,468
Pós-lavagem	75 (±18,44)	82 (±22,02)	
60 minutos	28,6 (±8,56)	20,25 (±2,99)	
120 minutos	29,4 (±9,32)	15,75 (±3,86)	
pH			
Pré-lavagem	7,45 (±0,08)	7,44 (±0,09)	0,411
Pós-lavagem	7,01 (±0,28)	7,03 (±0,2)	
60 minutos	7,41 (±0,24)	7,52 (±0,09)	
120 minutos	7,42 (±0,17)	7,57 (±0,03)	
Saturação (%)			
Pré-lavagem	98,78 (±1,77)	96,25 (±4,35)	0,584
Pós-lavagem	36,4 (±26,02)	39,5 (±15,97)	
60 minutos	92,6 (±8,99)	98 (±3,37)	
120 minutos	94,6 (±8,96)	99,75 (±0,5)	
Complacência (mL/cmH2O)			
Pré-lavagem	3,7 (±0,58)	3,35 (±0,55)	0,72
Pós-lavagem	0,98 (±0,37)	0,85 (±0,24)	
60 minutos	1,58 (±0,84)	1,78 (±0,43)	
120 minutos	1,72 (±0,86)	2,08 (±0,39)	
Resistência (cmH2O/L/seg)			
Pré-lavagem	73,42 (±20,32)	85,03 (±12,4)	0,843
Pós-lavagem	171,84 (±39,99)	195,85 (±29,32)	
60 minutos	145,72 (±13,55)	131,05 (±20,26)	
120 minutos	105,76 (±46,88)	126,03 (±35,93)	
Volume Corrente (mL)			
Pré-lavagem	20,18 (±3,85)	18,18 (±5,34)	0,243
Pós-lavagem	15,54 (±3,81)	17,35 (±1,1)	
60 minutos	17,56 (±3,46)	20,85 (±6,76)	
120 minutos	14,88 (±3,22)	20,85 (±3,96)	

*Grupos comparados através de ANOVA

A análise morfométrica está apresentada na tabela 3 e 4, na qual foi observado que a média da área alveolar total das amostras da cada animal, provenientes daqueles ventilados com tempo inspiratório curto, não apresentou diferença estatisticamente significativa quando comparados aos animais em ventilação convencional. Entretanto, quando avaliamos o tamanho médio dos espaços aerados alveolares, houve diferença significativa na maioria dos lobos pulmonares.

Tabela 3 - Estudo morfométrico – soma da área alveolar

	Tins curto	VM conv	Valor-P
Média de área pulmonar (pixels)			
Lobo Inferior Direito	127,29 (±11,29)	119,55 (±12,88)	0,38
Lobo Inferior Esquerdo	126,1 (±12,24)	126,24 (±21,34)	0,99
Lobo Médio Direito	128,83 (±10,88)	135,43 (±6,19)	0,32
Lobo Médio Esquerdo	123,57 (±4,39)	136,85 (±14,16)	0,08
Lobo Superior Direito	133,75 (±6,70)	134,04 (±15,21)	0,97
Lobo Superior Esquerdo	138,17 (±8,50)	130,05 (±17,33)	0,38
Total	777,71 (±32,96)	782,15 (±76,37)	0,91

Grupos comparados através de teste t

Tabela 4 - Estudo morfométrico – área alveolar

	Tins curto	VM conv	Valor-P
Lobo Inferior Direito			
Média*	0,319	0,331	0,551
Desvio Padrão**	1,123	0,978	0,611
P25	0,009	0,009	
P50	0,051	0,056	
P75	0,221	0,250	
Lobo Inferior Esquerdo			
Média*	0,312	0,206	<0,001
Desvio Padrão**	1,054	1,344	<0,001
P25	0,011	0,003	
P50	0,054	0,008	
P75	0,225	0,048	
Lobo Médio Direito			
Média*	0,622	0,721	0,384
Desvio Padrão**	1,544	5,297	0,007
P25	0,079	0,036	
P50	0,189	0,130	
P75	0,572	0,388	
Lobo Médio Esquerdo			
Média*	0,628	0,690	0,486
Desvio Padrão**	1,593	4,114	0,019
P25	0,089	0,045	
P50	0,200	0,145	
P75	0,543	0,462	
Lobo Superior Direito			
Média*	0,638	0,672	0,606
Desvio Padrão**	1,858	2,758	0,023
P25	0,082	0,040	
P50	0,179	0,125	
P75	0,513	0,431	
Lobo Superior Esquerdo			
Média*	0,665	0,655	0,879
Desvio Padrão**	2,432	2,681	0,828
P25	0,078	0,065	
P50	0,182	0,162	
P75	0,503	0,460	

*Teste t para comparação de médias

**Teste de Levene para homogeneidade (igualdade) de variâncias

P25: percentil 25 / P50: percentil 50 / P75: percentil 75

DISCUSSÃO

Neste estudo, envolvendo porcos recém-nascidos induzidos à depleção pulmonar de surfactante e posteriormente submetidos a duas diferentes estratégias de ventilação mecânica não houve diferença na resposta clínica.

Todos os animais desenvolveram doença pulmonar, atingindo os critérios de entrada no estudo e apresentaram melhora significativa nos dois modos de ventilação. Entretanto, o que observamos na prática clínica, quando pensamos em adotar o modo de ventilação com tempo inspiratório curto em recém-nascidos, é que os bebês apresentam doença tão importante que não respondem à ventilação convencional e os parâmetros utilizados no modo avaliado, principalmente a pressão inspiratória, foram mais modestos do que aqueles que utilizamos na prática.

O modelo animal de lavagem pulmonar de porcos recém-nascidos pode não representar exatamente a situação fisiológica e histológica estrutural associada à imaturidade pulmonar do neonato prematuro com doença da membrana hialina.^{4,19} A lavagem pulmonar causa atelectasia difusa, alternada com áreas de alvéolos bem expandidos e até hiperexpandidos, necrose e descamação do epitélio das vias aéreas, edema intersticial, membrana hialina, pneumonia inespecífica, acúmulo intersticial e intraalveolar de macrófagos e polimorfonucleares, além de áreas de hemorragia intersticial e intralveolar¹⁸. Além disso, diferenças entre o modelo porcino de lavagem e o modelo de doença da membrana hialina “ideal” (macacos ou ovelhas prematuras) podem influenciar na eficácia da ventilação.⁴ A escolha do modelo porcino foi baseada na experiência do grupo de pesquisa e na disponibilidade dos animais.

O fato de não terem sido utilizados outros parâmetros, além da análise morfométrica, para avaliar lesão pulmonar também é uma limitação deste estudo.

Os estudos geralmente utilizam porcos^{4,13,19-23} ovelhas e coelhos.¹⁸ Utilizamos um protocolo semelhante aos apresentados na literatura, incluindo sedação, anestesia e paralisação dos animais, passagem de acessos profundos, traqueostomia e ventilação mecânica. Os parâmetros da ventilação são bastante semelhantes àqueles utilizados no estudo (PIP em torno de 20 cmH₂O ou para manter volume corrente de 6-10 ml/kg / PEEP de 0-6 cmH₂O / FiO₂ 0,6-1 / FR de 25-60 mrpm) e dependem do objetivo e do momento do estudo, geralmente utilizam parâmetros baixos até o animal ficar doente e após estes são aumentados e deixados nos valores de cada protocolo. O volume de soro fisiológico utilizado para cada lavagem variou de 8 a 50 ml/kg/lavagem, mas a maioria dos protocolos, como o nosso, utiliza alíquotas de 30 ml/kg, sempre com soro morno (37°C). O número de animais por tipo de intervenção é de 5 a 10 animais e o número de lavagens para obter os valores de corte (PaO₂ < 45 a 107) variou de 10 a 24 lavagens por animal, bastante semelhante ao que utilizamos no nosso protocolo. Utilizamos apenas animais machos para reduzir a variabilidade.

O TME realizado no aspirado traqueal apresentou elevada sensibilidade (96%) e especificidade (97%) para um corte de 120 mbe/mm², onde quase todos os RN com TME < 120 mbe/mm² desenvolveram a SDR.¹³ Em nosso estudo utilizamos um ponto de corte de 100 mbe/mm² para inclusão e todos os animais tiveram menos de 12 mbe/mm².

Não houve diferença nos grupos e ambos os métodos melhoraram os parâmetros gasométricos e de mecânica respiratória, não parecendo haver benefício no uso de

tempos inspiratórios curtos, inclusive existindo uma PaCO₂ mais baixa no grupo de ventilação convencional, provavelmente devido à maior pressão média de via aérea aplicada no método convencional. Vale lembrar que o “n” desta pesquisa é limitado para detectar diferenças que não sejam muito importantes.

A análise morfométrica também não apresentou diferença significativa de área total aerada destes pulmões. Entretanto, o desvio-padrão na ventilação convencional foi bem maior, o que sugere que estes pulmões apresentaram mais áreas de atelectasia e hiperdistensão. Os pulmões ventilados com tempos inspiratórios curtos teriam uma abertura alveolar mais homogênea, uma vez que houve uma diferença significativa nas médias dos tamanhos alveolares e desvios-padrões, sendo compatível com a explicação racional do uso do método experimental aplicado.

Concluindo, não observamos diferença quando avaliamos a resposta aos dois métodos de ventilação mecânica.

Entretanto, os autores especulam que novos estudos, utilizando um modelo animal que se aproxime mais da situação real de um prematuro com doença pulmonar grave, devam ser realizados. Tais animais, talvez as ovelhas, desenvolveriam uma doença de maior gravidade, na qual a imaturidade pulmonar estaria associada à deficiência primária de surfactante, e então poderíamos avaliar se aqueles animais que não respondessem à ventilação convencional, responderiam ao modo ventilatório experimental utilizando tempos inspiratórios muito curtos.

REFERÊNCIAS

1. Fraser J, Walls M, McGuire W. Respiratory complications of preterm birth. *BMJ* 2004;329:962-965.
 2. Kopelman BI, Santos AMN, Goulart NA et al. *Diagnóstico e Tratamento em Neonatologia*, 1ed. São Paulo: Ed Atheneu, 2004.
 3. Ramanathan R. Optimal ventilatory strategies and surfactant to protect the preterm lungs. *Neonatology* 2008;93(4):302-8.
 4. Krause MF, Jakel C, Haberstroh J, Schulte-Monting J, Leititis JU, Orłowska-Volk M. Alveolar recruitment promotes homogeneous surfactant distribution in a piglet model of lung injury. *Pediatr Res* 2001;50(1):34-43.
 5. Obladen M. History of surfactant up to 1980. *Biol neonate* 2005;87(4):308-16.
 6. Pattle RE, Kratzing CC, Parkinson CE, Graves L, Robertson RD, Robards GJ, et al. Maturity of fetal lungs tested by production of stable microbubbles in amniotic fluid. *Br J Obstet Gynaecol.* 1979 Aug;86(8):615-22.
 7. Pinto JR, Diniz EMA, VAZ FAC. Ventilação de alta frequência oscilatória em recém-nascidos prematuros. *Pediatria* 2004;26:188-197.
 8. Costa, Helenilce de Paula, Marba, Sérgio Tadeu. *O Recém Nascido de Muito Baixo Peso*. São Paulo: Ed Atheneu, 2004.p.395-408.
 9. Bland RD, Kim MH, Woodson JL. High frequency mechanical ventilation in severe hyaline membrane disease an alternative treatment. *Crit Care Med* 1980;8(5):275-80.
 10. Eyal FG, Arad ID, Goddder K, Robinson MJ. High-frequency positive-pressure ventilation in neonates. *Crit Care Med* 1984; 12(9):793-7.
 11. Bellettato M, Carlo W, Donn SM, et al. Assisted Ventilation of the Newborn. Disponível em: <<http://emedicine.medscape.com/article/979268-overview>>.
 12. Kamlin COF, Davis PG. Long versus short inspiratory times in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD004503.
 13. Hilgendorff A, Aslan E, Schaible T et al. Surfactant replacement and open lung concept--comparison of two treatment strategies in an experimental model of neonatal ARDS. *BMC Pulm Med* 2008;14(8):10.
 14. Eckert Seitz E, Fiori HH, Luz JH, Fiori RM. Stable microbubble test on tracheal aspirate for the diagnosis of respiratory distress syndrome. *Biol Neonate.* 2005;87(2): 140-4.
 15. Colvero MO. *Uso de surfactante em modelo experimental de aspiração de mecônio [Doutorado]*. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2009.
 16. Colvero MO. *Lavado broncoalveolar e surfactante em modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio [Mestrado]*. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2005.
-

17. de Paula D. Lavagem bronco-alveolar com tyloxapol em modelo experimental de síndrome de aspiração de mecônio [Mestrado]. Porto Alegre: Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul; 2004.
 18. Piva J, Chatrkaw P, Choong K, Frndova H, Cox P. Ventilação de alta frequência por oscilação comparada a ventilação mecânica convencional associada a reposição de surfactante em coelhos. *Rev Chil Pediatr* 2002;73(5):518-28.
 19. Bismarck P, Wistadt CF, Klemm K et al. Improved pulmonary function by acid sphingomyelinase inhibition in a newborn piglet lavage model. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(11):1233-41.
 20. Chada M, Nogel S, Schmidt AM. Anakinra (IL-1R antagonist) lowers pulmonary artery pressure in a neonatal surfactant depleted piglet model. *Pediatr Pulmonol*. 2008; 43(9):851-7.
 21. Ankermann T, Reisner A, Wiemann T et al. Intrapulmonary application of a 5-lipoxygenase inhibitor using surfactant as a carrier reduces lung edema in a piglet model of airway lavage. *Pediatr Pulmonol* 2006;41(5):452-462.
 22. Messier SE., Digeronimo RJ, Gillette RK. Comparison of the SensorMedics 3100A and Bronchotron transporter in a neonatal piglet ARDS model. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(7):693-700.
 23. Henderson CL, Anderson CM, Sorrells DL et al. The use of a hemoglobin-based oxygen-carrying solution (HBOC-201) for extracorporeal membrane oxygenation in a porcine model with acute respiratory distress syndrome. *Pediatr Crit Care Med*. 2004; 5(4):384-90.
-

CAPÍTULO IV

4 CONCLUSÕES

4.1 CONCLUSÃO GERAL

A ventilação mecânica utilizando tempos inspiratórios curtos não apresentou diferença quando comparada com a ventilação convencional em um modelo animal de porcos recém-nascidos induzidos à depleção pulmonar de surfactante e posteriormente submetidos a duas diferentes estratégias de tratamento.

4.2 CONCLUSÕES ESPECÍFICAS

1. Não houve diferença nas variáveis gasométricas e de mecânica ventilatória;
 2. A análise morfométrica sugere que apesar da média de área aerada ser semelhante, poderia existir uma distribuição mais homogênea de ventilação quando um tempo inspiratório curto é aplicado.
-

ANEXOS

Anexo 1 – Protocolo de estudo**PROTOCOLO**

1. Leitões machos - 0 a 5 dias (2 a 4 por vez) serão comprados na granja Languiru e entregues no Laboratório de Cirurgia Experimental da PUCRS(LCE).
 2. Ketamina(2mg/kg)/Midazolam IM para sedação → Posicionamento em mesa cirúrgica com manta térmica e estufa (um por mesa) → Passagem de cateteres venoso e arterial umbilicais (nº3,5) e Fentanil(5mcg/kg) para analgesia → Infiltração da pele da região cervical anterior com lidocaína 2% e realização de traqueostomia → Colocação de tubo 3,5 e ventilação com balão + coleta aspirado traqueal → Pancurônio(0,1mg/kg) para paralisação do animal → Coleta de gasometria arterial basal 1 e registro de mecânica pulmonar 1;
 3. 12 lavagens pulmonares por vez intercalando lado direito e esquerdo, com soro fisiológico morno (30ml/kg/lavagem), retirada em 30 seg, avaliação TME no aspirado traqueal e gasometrias A/B... + MV A/B até TME menor que 100 e pO₂<60 com FiO₂ 1,0 → VM PEEP 2 / Vc 8ml/kg
 4. Gasometria 2 e registro de mecânica pulmonar 2 após reajustar VC 8ml/kg e após alocação nos 2 grupos do estudo (por sorteio).
 5. GRUPO 1 → VM: PIP para volume corrente normal(8-10ml/kg) / PEEP 5 / FR 60 / FiO₂ 1,0 / Tins 0,1
GRUPO 2 → VM: PIP para volume corrente normal(8-10ml/kg) / fluxo 8lpor min / PEEP 5 / FR 60 / FiO₂ 1,0 / Tins 0,5
 6. Analgesia e sedação intermitente conforme necessidade (a cada 1 ou 2 horas), monitorização da temperatura (termômetro - manter entre 38 e 39 graus), saturação, frequência cardíaca e frequência respiratória(oxímetro de pulso) de hora em hora.
 7. Gasometrias [coletada pelo cateter umbilical arterial e processada no laboratório de bioquímica do hospital] e registro da mecânica pulmonar [pneumotacógrafo] antes da lavagem pulmonar^{*1}, após cada ciclo de 12 lavagens pulmonares^{*A/B}, após ajustar VC 8ml/kg^{*2} e após 1h^{*3} e 2 h^{*4} de ventilação nos grupos.
 8. Ao término do experimento, os animais serão sacrificados com injeção de tiopental (EV através da veia umbilical) e será realizado toracotomia para filmagem e avaliação da macroscopia e dinâmica pulmonar e posterior retirada dos pulmões e coração em bloco [para análise na patologia do hospital] → instilação formaldeído a 10% via traqueal a uma pressão de 30cmH₂O (1 min) e após mantido em uma coluna de 10cmH₂O (10 min) → traquéia será ligada e a peça embebida em formaldeído por 10 dias.
 9. Após a documentação fotográfica, as amostras de pulmão para análise morfométrica serão coletadas dos lobos dos pulmões direito e esquerdo (dois cortes de 1,5x1,5cm de cada pulmão) → amostras serão fixadas em formalina 10%, desidratadas, clareadas e embebidas em parafina de acordo com processo de rotina → cortes de 5µm serão corados com hematoxilina-eosina e submetidos à análise morfométrica de forma cegada (60 imagens microscópicas serão digitalizadas por cobaia) → análise através de programa de computador que realizará a contagem de pontos (em *pixels*) - resultado expresso em densidade de volume de espaços alveolares aerados.
-

Anexo 2 – Drogas e dosagem no estudo

MESTRADO – Drogas utilizadas nos porcos:

FENTANIL – amp 5ml / concentração 50mcg/ml = 0,05mg/ml

Dose: 5mcg/kg (Analgesia 1-4mcg/kg e Anestesia 5-50mcg/kg)

Diluir 2 ml em 18 ml de SF0,9% (5mcg/ml) e **aplicar 1ml/kg da diluição**

Peso	1,5kg	2kg	2,5kg	3kg
Dose da diluição	1,5ml	2ml	2,5ml	3ml

PANCURÔNIO – amp 2ml / concentração 2mg/ml

Dose: 0,1mg/kg

Diluir 2ml em 18ml de SF0,9% (0,2mg/ml) e **aplicar 0,5ml/kg da diluição**

Peso	1,5kg	2kg	2,5kg	3kg
Dose da diluição	0,75ml	1ml	1,25ml	1,5ml

KETAMINA – amp 10ml / concentração 50mg/ml

Dose IM: 3-7mg/kg

Diluir 2ml em 18ml de SF0,9% (5mg/ml) e **aplicar 1ml/kg da diluição**

Peso	1,5kg	2kg	2,5kg	3kg
Dose da diluição	1,5ml	2ml	2,5ml	3ml

MIDAZOLAM – amp 10ml / concentração 5mg/ml

Dose: 0,1mg/kg (usa-se 0,05-0,2mg/kg)

Diluir 2ml em 18ml de SF0,9% (0,5mg/ml) e **aplicar 0,2ml/kg da diluição**

Peso	1,5kg	2kg	2,5kg	3kg
Dose da diluição	0,3ml	0,4ml	0,5ml	0,6ml

TIOPIENTAL – amp 0,5 e 1g

Dose anestesia: 4mg/kg (2-5mg/kg)

LIDOCAÍNA – Usa-se para infiltração da traquéia

HEPARINA – Usa-se 0,1ml de heparina numa seringa de 3 ml para cada gasometria

ANTAGONISTAS:

P/ Opióides

Naloxone – amp 1ml /concentração 0,4mg/ml

Dose: 0,1mg/kg ou 0,25ml/kg

P/ Benzodiazepínicos

Flumazenil – 2 amp - 5ml / concentração 0,1mg/ml

Dose: 0,01mg/kg

Anexo 3 – Folha de sinais e check list do estudo

FOLHA DE SINAIS – SUÍNO _____

Peso: _____ g

Sexo: masc

Data: _____

Grupo : ()A conv ()B

Tins curto

Hora	Tax	Sat	FC	FR	Parâmetros VM	VC	Comp	Resist	Obs

- () Ketamina/Mida IM
- () Passagem de cateteres umbilicais
- () Fentanil
- () Traqueostomia / tubo / coleta de aspirado traqueal
TME _____
- () Pancurônio
- () Coleta de gasometria 1 e MV 1 basal (pré lavagem)
Hora _____
- () 12 Lavagens pulmonares com soro fisiológico morno 30ml/kg/lavagem intercalando direito e esquerdo
() TME traqueal / gaso A / MV 2 (pós 12 lavagens)
Hora _____
- () +12 Lavagens pulmonares
() TME traqueal / gaso B / MV 3 (pós 24 lavagens)
Hora _____
- () VM com PEEP 2 e VC 8ml/kg durante lavagens e após alcançar objetivos (TME baixo e pO2<60)
- () Coleta de gaso 2 e MP 4 (após reajustar VC 8ml/h)

- () Alocação nos grupos de ventilação por sorteio /
Hora _____
- () MV 5 (após 30 min VM nos grupos)
Hora _____
- () Gasometria 3 e MV 6 (1h ventilação nos grupos)
Hora _____
- () Gasometria 4 e MV 7 (2h ventilação nos grupos)
Hora _____
- () Tiopental e abertura tórax e filmagem
- () Retirada dos pulmões/coração para pato

Volume de cada lavagem = _____ ml

Drogas:

Ketamina _____ ml Horários: _____
 Midazolam _____ ml _____
 Fentanil _____ ml _____
 Pancurônio _____ ml _____

Outras: _____

Lavagens: Número/hora/volume retirado/lado/obs

1ª _____ / _____ ml / direito p baixo
 2ª _____ / _____ ml / esq
 3ª _____ / _____ ml / dir
 4ª _____ / _____ ml / esq
 5ª _____ / _____ ml / dir
 6ª _____ / _____ ml / esq
 7ª _____ / _____ ml / dir
 8ª _____ / _____ ml / esq
 9ª _____ / _____ ml / dir
 10ª _____ / _____ ml / esq
 11ª _____ / _____ ml / dir
 12ª _____ / _____ ml / esq Total retirado 12
 lavagens _____
 TME _____ retirado no meio da lavagem
 GasoA _____
 MV2 _____

13ª _____ / _____ ml / dir
 14ª _____ / _____ ml / esq
 15ª _____ / _____ ml / dir
 16ª _____ / _____ ml / esq
 17ª _____ / _____ ml / dir
 18ª _____ / _____ ml / esq
 19ª _____ / _____ ml / dir
 20ª _____ / _____ ml / esq
 21ª _____ / _____ ml / dir
 22ª _____ / _____ ml / esq
 23ª _____ / _____ ml / dir
 24ª _____ / _____ ml / esq Total retirado 12
 lavagens _____
 TME _____
 GasoB _____
 MV3 _____

