

Avaliação do Espaço Morto Alveolar no Tromboembolismo Pulmonar e no Choque Hemorrágico Experimentais*

Evaluation of Alveolar Dead Space in Pulmonary Embolism and Hemorrhagic Shock in Experimental Models

Marcos Mello Moreira¹, Evandro Luis Assis Ferreira², Renato Giuseppe Giovanni Terzi³, William Adalberto Silva⁴, Ana Cristina de Moraes⁵, Konradin Metzke⁶

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Increase in alveolar dead space has been reported in pulmonary embolism (PE), hemorrhagic shock. This study evaluated hemodynamic and pulmonary gas exchange in young pigs that underwent experimental models of PE (six pigs) and hemorrhagic shock (six pigs). The purpose was to delineate the physiologic profile of these two models, considering that both develop important reduction of $PetCO_2$.

METHODS: The end point for both groups was a fall of 50% of $PetCO_2$ after intervention. All animals underwent hemodynamic evaluation with the Swan-Ganz catheter, respiratory mechanics, capnography and collection of arterial and mixed venous blood for blood gases, hemo-oximetry and lactimetry. All measurements were recorded in two moments. The first (Pre) was defined as being the time prior to the intervention (embolization or shock) after the animals were stabilized. The second (Post) occurred after reaching the established end point for each model. Data comparing variables at baseline (Pre) did not show significant differences between the two groups.

RESULTS: Data comparing variables after intervention did not show significant differences between the two groups for the following variables: $PetCO_2$, $PvCO_2$, and anatomical dead space. Alveolar dead space increased in both groups, but was significantly larger in pulmonary embolism than in shock. The most significant variable to differentiate both interventions was $P(a-et)CO_2$.

The measurement of the alveolar dead space may be obtained through the alveolar dead space end-tidal fraction (AVDSf), an easily determined variable that can be easily calculated at the bedside to recognized patients with massive PE and cardiac and respiratory instabilization without cause known, with a capnometer and an arterial blood gas analysis.

CONCLUSIONS: Venous hypercarbia occurs in both groups. However, the venous to arterial CO_2 gradient $P(v-a)CO_2$ is significantly larger in hypoxia due to ischemia, a fundamental factor in determining the venous hypercarbic acidosis in this animals.

Key Words: alveolar dead space fraction (AVDSf), capnography, hemorrhagic shock, $PetCO_2$, pulmonary embolism

A aplicação do princípio de Fick permite, na monitorização hemodinâmica invasiva, o cálculo da oferta e do consumo de oxigênio, assim como a determinação da produção de gás carbônico. Métodos não-invasivos, ou minimamente invasivos, têm sido introduzidos em Unidades de Terapia Intensiva¹ alavancadas principalmente por contudentes críticas ao cateter de artéria pulmonar².

As situações que podem levar a um aumento da pressão parcial de CO_2 no final da expiração ($PetCO_2$) são os quadros hipermetabólicos, a sepse, a SIRS, a hipertermia maligna, o hipertireoidismo, o trauma, as grandes queimaduras, a grande ingesta de carboidratos, a infusão de bicarbonato de sódio e a hipoventilação. As situações que podem levar à diminuição da $PetCO_2$ são o estado de choque hipovolêmico ou hemorrágico, o tromboembolismo pulmonar (TEP), a hiperventilação alveolar, a hipotermia, a sedação e/ou anestesia, o hipotireoidismo, a intubação endotraqueal e a diminuição

no débito cardíaco (DC) com conseqüente redução do fluxo sanguíneo pulmonar³.

Valores considerados normais da $PetCO_2$ giram em torno de 38 mmHg⁴. A $PetCO_2$, expressa a concentração média do CO_2 no ar alveolar e, portanto, é equivalente da pressão parcial de CO_2 no sangue arterial ($PaCO_2$), visto que é pouco significativo o gradiente de PCO_2 entre o gás alveolar e o sangue arterial em indivíduos normais cujo gradiente é em torno de 2 mmHg, não ultrapassando 5 mmHg⁵.

Assim, tem sido relatado que a $PetCO_2$ tem sido empregada na correlação com o DC e nos estados de choque⁶, na avaliação do sucesso e do prognóstico da função miocárdica pós-parada cardíaca⁷, no desmame da circulação extracorpórea em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização do miocárdio⁸, na diferenciação entre a intubação orotraqueal e a esofágica⁹, no sucesso da reperfusão pulmonar pós-trombólise por TEP maciço¹⁰, nas alterações do espaço

1. Fisioterapeuta. Pós-Graduando do Departamento de Cirurgia da FCM da UNICAMP

2. Médico Intensivista. Pós-Graduando do Departamento de Cirurgia da FCM da UNICAMP

3. Professor Titular do Departamento de Cirurgia da FCM da UNICAMP

4. Biólogo da Disciplina de Técnica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da FCM da UNICAMP

5. Bióloga da Disciplina de Técnica Cirúrgica do Departamento de Cirurgia da FCM da UNICAMP – Pós-Graduanda do Departamento de Cirurgia da FCM da UNICAMP

6. Pesquisador Senior do Conselho Nacional de Pesquisa Científica (1A). Professor do Laboratório de Anatomia e Patologia Experimental do NMC – Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental, UNICAMP. Professor Pleno do Curso de Pós-graduação em Fisiopatologia e Medicina da UNICAMP

* Recebido do Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (FCM – UNICAMP), Campinas, SP

(*) Trabalho realizado parcialmente com recursos da FAPESP (Processo 02/05252-3) - São Paulo, SP, Brasil.

Apresentado em 10 de fevereiro de 2005 - Aceito para publicação em 18 de março de 2005

Endereço para correspondência: Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi - Rua Conceição 233 sala 810, Centro - 13010-916 Campinas, SP - Fone/Fax - 55-19-3233-2969 - E-mail: terzi@fcm.unicamp.br - rrgterzi@hotmail.com

morto fisiológico como o TEP¹².

O objetivo deste trabalho foi o de correlacionar a reduzida PetCO₂ em duas situações experimentais distintas (choque hemorrágico e tromboembolismo pulmonar) com outras variáveis cardiorrespiratórias objetivando discriminar estes modelos experimentais.

Em ambos os grupos experimentais a meta atingida foi a redução de cerca de 50% na PetCO₂ em relação ao valor basal.

A análise dos dados coletados se baseou em princípios de fisiologia respiratória já descritos. Por isso é importante que seja definido o conceito de espaço morto respiratório assim como as técnicas de medida dos diferentes espaços mortos respiratórios (anatômico, fisiológico e alveolar) utilizadas neste trabalho.

MÉTODO

Após a aprovação do Comitê de Ética Animal do Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), 12 porcos (n = 12) foram divididos em dois grupos: grupo I (TEP, n = 6) e grupo II (CH, n = 6).

PREPARO DOS ANIMAIS PARA AS INTERVENÇÕES (TROMBOEMBOLISMO PULMONAR E CHOQUE HEMORRÁGICO)

Porcos da raça Large-White receberam 10 mg/kg de cetamina (Ketalar®, Parke-Davis & Co. Guarulhos, SP) e 0,5 mg de atropina (Ariston, São Paulo, SP) por via muscular sendo mantidos anestesiados com halotano (Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda, Cotia, SP) em ar atmosférico. Foram inicialmente nebulizados com halotano em ar atmosférico com máscara facial e, depois, com tubo orotraqueal, permanecendo com halotano sob nebulização, em ar ambiente e em respiração espontânea.

Um cateter de Swan-Ganz nº 5 pediátrico foi introduzido pela veia femoral direita, sendo, a sua ponta guiada até a artéria pulmonar. A confirmação da correta localização do cateter foi realizada, sistematicamente, pela morfologia das curvas.

Um cateter de polietileno 6F foi introduzido pela artéria femoral e sua ponta foi guiada até a aorta abdominal, enquanto que outro cateter 8F foi introduzido pela veia jugular direita e locado na veia cava superior.

Cada cateter foi preenchido com uma solução heparinizada (solução fisiológica com 5 unidades de heparina por mL). O cateter femoral e o de Swan-Ganz® foram conectados a eletromanômetros Medex (Hilliard, Ohio). O DC e a pressão arterial foram obtidos por meio de um monitor cardíaco (BESE, Belo Horizonte, MG). Todas as medidas das pressões foram realizadas com o animal ajustado na goteira, na posição supina e tiveram como ponto de referência zero a linha médio-torácica do animal.

A calibração do monitor foi realizada com uma coluna de mercúrio padrão. O DC foi obtido por termodiluição, pela injeção de solução glicosada a 5% e a uma temperatura inferior a 5 °C. A temperatura central foi obtida diretamente do termistor locado na artéria pulmonar.

Amostras de sangue foram coletadas da artéria femoral e da artéria pulmonar para as determinações laboratoriais do

sangue arterial e venoso misto.

Após o descarte do fluido que ocupava o espaço morto dos cateteres, o sangue arterial e o venoso misto foram colhidos em seringas heparinizadas para a gasometria, hemoximetria e a determinação do lactato no sangue arterial. As amostras de sangue foram processadas de imediato, a 38 °C e automaticamente corrigidas para a temperatura central do animal. O lactato foi medido em equipamento simples (Accusport), que permite a leitura do lactato em um minuto e a partir de uma única gota de sangue arterial (Boehringer Mannheim, Asta Medica, São Paulo, SP).

A avaliação hemodinâmica registrou o DC, a pressão arterial média (PAM), pressão de artéria pulmonar média (PAPM). Os dados da hemodinâmica foram anotados durante o procedimento e gravados em papel termo sensível do polígrafo Bese® e posteriormente anotados em planilhas eletrônicas anexadas para posterior correlação.

A avaliação da mecânica respiratória e da capnografia foi realizada por um Monitor de perfil respiratório (DX-8100 CO₂SMO PLUS Dixtal/Novamatrix) acoplado ao *software Analysis Plus* que permite o cálculo das variáveis fisiológicas respiratórias. O pneumotacógrafo utilizado era descartável e baseado no princípio de manometria diferencial em resistência fixa por orifício. A partir dos registros dos sinais de fluxo e de capnografia foram, posteriormente, compilados dados, em planilha eletrônica, dos últimos 2 minutos que antecediam a coleta de sangue e registros hemodinâmicos, que permitiram coletar dados da mecânica respiratória, da capnografia volumétrica associada à gasometria arterial para cálculo da AVDSf (fração de espaço morto alveolar *end-tidal* = P(a-et)CO₂/PaCO₂)¹⁵.

Fowler¹³, mostrou que é possível calcular o espaço morto anatômico (V_{D an}), pela avaliação do ar expirado. O espaço morto anatômico corresponde ao volume de ar corrente que não participa da hematose, por não haver perfusão pulmonar neste espaço. Ele é constituído pelas vias aéreas ditas de condução, como a laringe, a faringe, a traquéia, os brônquios e os bronquíolos terminais até a 16ª geração. A medida deste espaço, por moldes de gesso, indica que este volume gira ao redor de 150 mL no indivíduo adulto.

Além do espaço morto anatômico que é normal e pouco mutável, mesmo na doença, existe um outro espaço morto representado por uma deficiência de perfusão pulmonar que pode ser anatômica (alvéolos sem perfusão) ou funcional (alvéolos parcialmente perfundidos). Este espaço morto é denominado de espaço morto alveolar e é pouco expressivo em indivíduos normais, ocorrendo pela distribuição heterogênea de relação entre a ventilação e a perfusão pulmonar (V_A³/Q').

Não é possível medir diretamente o espaço morto alveolar. Entretanto, Christian Bohr, em 1904, a partir da equação do ar alveolar, derivou a equação do espaço morto fisiológico (V_D/V_T = P_ACO₂ - P_ECO₂/P_ACO₂) sendo mais tarde modificada por Enghoff¹⁴, em 1938, onde a P_ACO₂ (pressão parcial de gás carbônico no ar alveolar) foi substituída pela PaCO₂, visto que não é possível coletar amostras representativas do ar alveolar.

A determinação do espaço morto fisiológico se faz de acordo com a equação de Bohr-Enghoff.

$$\begin{aligned} V_{T \text{ alv}} &= V_T - V_{D \text{ an}} \\ X + Y &= (X + Y + Z) - Z \end{aligned}$$

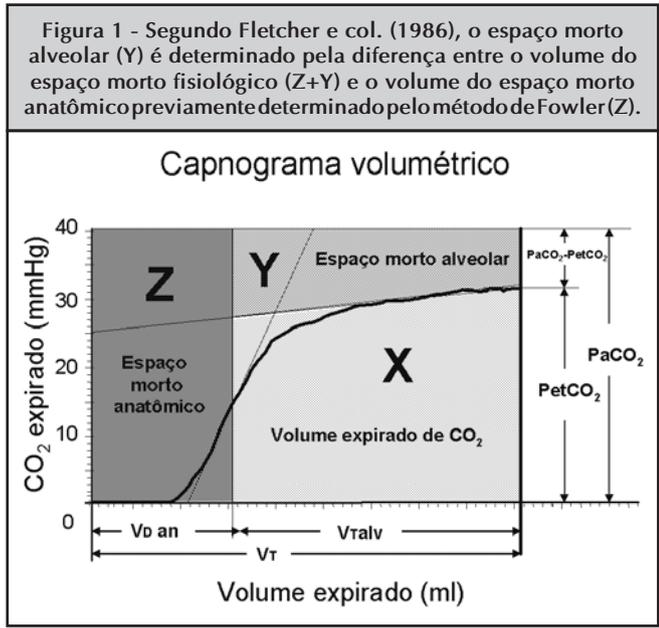
Equação de Bohr-Engthoff

Onde P_{etCO_2} é a pressão média de CO_2 medida no ar expirado.

O volume corrente alveolar (V_T alv) é calculado pela diferença entre o volume corrente (V_T) e o espaço morto anatómico (V_D an). Ocorre que parte da ventilação alveolar é composta por ventilação de alvéolos não perfundidos e que resultam em aumento do espaço morto alveolar (Figura 1). O espaço morto alveolar é calculado pela diferença entre o espaço morto fisiológico (áreas Z + Y) e o espaço morto anatómico (área Z) (Figura 1).

$$V_T \text{ alv} = V_T - V_D \text{ and}$$

$$X = Y = (X + Y + Z) - Z$$



Observe-se que o gradiente $P(a-et)CO_2 = PaCO_2 - PetCO_2$ aumenta com o aumento do espaço morto alveolar.

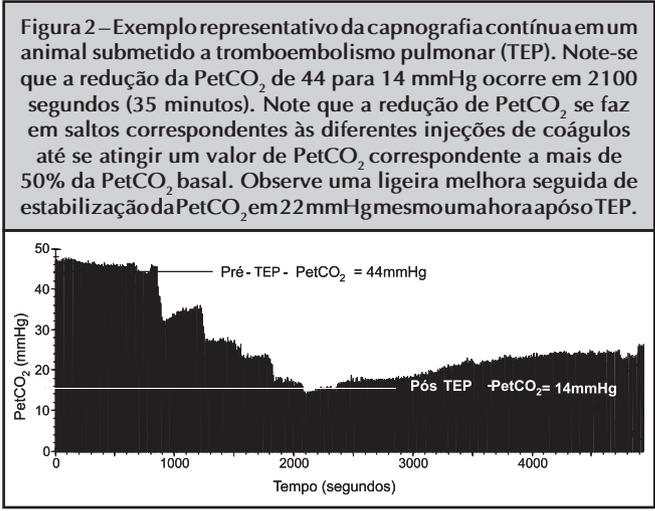
INTERVENÇÃO NO GRUPO TEP

Após a estabilização de seis animais com peso de $24,00 \pm 0,6$ kg e o registro das variáveis do período basal (Pré) foi realizada a injeção dos coágulos em veia jugular direita. Os coágulos foram previamente preparados removendo-se 200 mL de sangue pelo cateter da veia jugular uma hora antes do início da embolização. Ao sangue, colocado em cuba estéril, foram adicionadas 100 UI de trombina bovina liofilizada diluída em 2 mL de água destilada.

Após um período de 45 minutos de estagnação do sangue, o coágulo foi fragmentado em um processador manual para se obter um conjunto uniforme de trombos com aproximadamente 3 mm de diâmetro. Estes trombos foram filtrados e suspensos em solução fisiológica e colocados em uma seringa de bico largo que permitia sua conexão à extremidade proximal de uma sonda retal 14F inserida na veia jugular esquerda do animal. Os coágulos foram injetados em pequenos volumes até que se atingisse uma PAMP de duas a duas vezes e meia a pressão de artéria pulmonar registrada no período basal do animal. A quantidade de coá-

gulos injetados foi de $24,66 \pm 4,27$ mL e o tempo médio de injeção dos coágulos foi de 20 minutos.

Um novo registro (Pós) das variáveis hemodinâmicas, respiratórias e coleta de amostras de sangue arterial e venoso, foi realizado após ter-se atingido uma redução da $P_{etCO_2} \geq 50\%$ do valor basal.

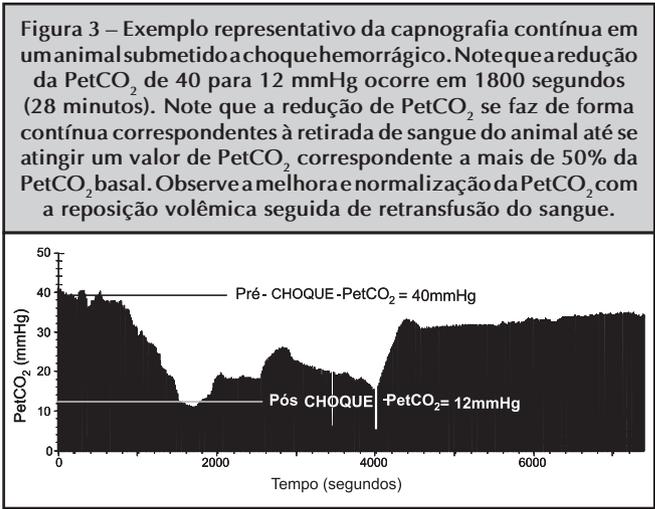


INTERVENÇÃO NO GRUPO CH

Após a instrumentação e a estabilização de seis animais com peso de $23,25 \pm 0,71$ kg foram registrados os dados hemodinâmicos de mecânica respiratória e capnografia assim como a coleta de sangue arterial e venoso para gasometria, hemo-oximetria e lactimetria (período Pré).

A retirada de sangue em até 30 minutos reduziu a PAM para 30 mmHg, sendo mantida neste nível, com pequenas retiradas de sangue, de acordo com a resposta fisiológica do animal. Foram realizadas análises sucessivas de lactato pelo Accusport®, até que se obtivesse um nível de lactato superior a 10 mM/L.

Um novo registro (Pós) das variáveis hemodinâmicas, respiratórias e nova coleta de amostras de sangue arterial e venoso, foi realizado após ter se atingido uma redução da $P_{etCO_2} \geq 50\%$ do valor basal.



AVALIAÇÃO ESTATÍSTICA

A comparação entre os dados do mesmo animal foi feita com o teste-t pareado e a comparação entre diferentes animais com o teste t não pareado. A distribuição normal foi feita com o teste de Kolmogorav –Smirnov. Na correção do erro alfa foi utilizado o método de Cross and Chaffin para erro. São apresentados os valores das variáveis coletadas nos períodos Pré e Pós do Grupo TEP (Tabela 1) e do Grupo CH (Tabela 2). A comparação pelo teste-t entre os valores **Pré** e os valores **Pós** assumiu um valor crítico para $p = 0,01$ de acordo com a correção de Cross e Chaffin¹⁶.

Na tabela 3 são apresentados os valores médios e os desvios-padrão das variáveis coletadas no período **Pós** nos Grupos TEP e CH. A comparação pelo teste-t entre os valores dos Grupos TEP e CH assumiu um valor crítico para $p = 0,0166$ de acordo com a correção de Cross e Chaffin¹⁶.

O teste de Kolmogorov-Smirnov para variáveis contínuas foi utilizado para testar a distribuição das amostras. A pre-

sença de normalidade de distribuição dos dados das diferentes variáveis foi confirmada pelo teste, o que permitiu utilizar testes paramétricos. As diferenças individuais das variáveis entre o tempo basal (**Pré**) e o tempo pós-intervenção (**Pós**) foram comparadas pelo teste-t para dados pareados. A correção do erro alfa foi feita segundo o método descrito por Cross e Chaffin¹⁶. Neste caso o nível de significância considerado foi de 0,01, de acordo com a correção de Cross e Chaffin¹⁶. As diferenças significativas são apresentadas nas tabelas 1 e 2. A comparação dos valores basais (**Pré**) entre as duas intervenções (CHOQUE e TEP) revelou não haver diferença estatisticamente significativa entre os grupos. A comparação dos valores absolutos das variáveis após a intervenção entre os dois grupos (CHOQUE e TEP) também foi realizada pelo teste-t. O nível de significância considerado neste teste foi de 0,0166 de acordo com a correção de Cross e Chaffin¹⁶. As diferenças significativas são apresentadas na tabela 3.

RESULTADOS

Tabela 1 - Comparação pelo Teste-t entre os Valores Pré e Pós do Grupo TEP para cada Variável.
De acordo com a correção de Cross e Chaffin¹⁶, o valor de p crítico é de 0,01.

Grupo Tromboembolismo Pulmonar						
Variáveis	Pré		Pós		Valor de p	SIGN
PaCO ₂	44,9	4,4	48,2	5,5	0,308	b
PaO ₂	73,5	40,3	40,3	4,6	p < 0,01	a
PetCO ₂	36,7	1,5	12,8	2,1	p < 0,01	a
V̇CO ₂	208,3	30,3	228,1	53,2	0,39304	b
Saturação arterial	93,2	3,1	68,2	4,6	p < 0,01	a
Saturação venosa	75,9	6,4	29,3	3,6	p < 0,01	a
P(a-et)CO ₂	8,2	3,6	35,5	5,2	p < 0,01	a
P(v-a)CO ₂	7,4	4,1	14,3	4,9	p < 0,01	a
PvO ₂	45,0	6,0	23,5	4,3	p < 0,01	a
PvCO ₂	52,3	2,9	62,5	5,9	p < 0,01	a
DC	4,9	0,99	2,7	1,0	0,048	b
PAM	78,5	7,1	65,8	12,8	0,147	b
Lactato	2,4	0,6	5,7	1,8	p < 0,01	a
BE	4,6	1,7	-0,3	3,2	p < 0,01	a
FR	47,7	9,6	53,7	9,6	0,3586	b
V _D alv ml/ciclo	20,1	6,7	162,8	26,7	p < 0,01	a
V _T min (L)	6,6	1,3	16,4	3,3	p < 0,01	a
V _D an min (L)	2,5	0,6	4,6	1,3	p < 0,01	a
V _D alv min (L)	0,9	0,3	8,7	1,8	p < 0,01	a
AVDSf	0,18	0,06	0,74	0,04	p < 0,01	a

(a) diferença estatisticamente significativa ao nível de 0,01. (b) diferença estatisticamente não significativa.

Tabela 2 - Comparação pelo Teste-t entre os Valores Pré e os Valores Pós do Grupo CH para cada variável.
De acordo com a correção de Cross e Chaffin¹⁶, o valor de p crítico é de 0,01.

Grupo Choque Hemorrágico						
Variáveis	Pré		Pós		Valor de p	SIGN
PaCO ₂	44,4	2,4	19,0	3,4	p < 0,01	a
PaO ₂	73,3	7,3	100,8	4,5	p < 0,01	a
PetCO ₂	35,4	2,3	13,8	3,0	p < 0,01	a
V̇CO ₂	201,1	52,6	114,3	14,9	0,0118	b
Saturação arterial	94,9	1,9	98,3	0,5	p < 0,01	a
Saturação venosa	83,3	1,5	21,7	6,8	p < 0,01	a
P(a-et)CO ₂	9,1	2,9	5,1	1,4	0,0326	b
P(v-a)CO ₂	8,1	1,8	39,8	3,6	p < 0,01	a
PvO ₂	49,0	3,1	20,2	5,5	p < 0,01	a
PvCO ₂	52,6	2,7	58,7	6,2	0,09	b
DC	4,8	0,5	0,6	0,2	p < 0,01	a
PAM	80,5	3,5	27,7	1,7	p < 0,01	a
Lactato	1,4	0,4	10,3	0,5	p < 0,01	a
BE	8,4	1,4	-8,6	1,3	p < 0,01	a
FR	37,7	8,2	36,7	6,9	0,72	b
V _D alv ml/ciclo	28,8	8,6	56,8	19,0	0,0198	b
V _T min (L)	6,3	1,5	8,8	2,0	0,02175	b
V _D an min (L)	2,2	0,6	2,6	0,6	0,091	b
V _D alv min (L)	1,1	0,4	2,1	0,9	0,0288	b
AVDSf	0,20	0,06	0,27	0,06	0,097	b

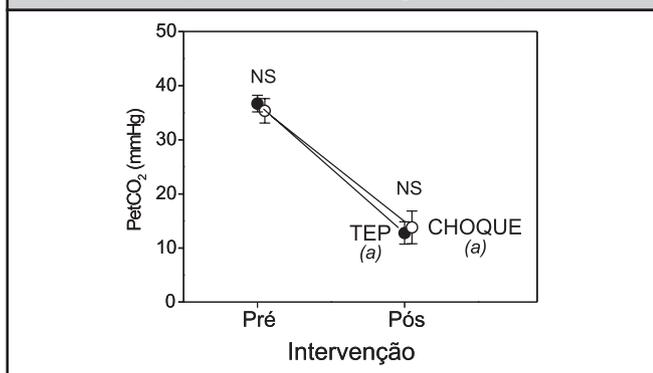
(a) diferença estatisticamente significativa ao nível de 0,01. (b) diferença estatisticamente não significativa.

Tabela 3 - Comparação pelo Teste-t dos Valores Pós entre os Grupos TEP e CH para cada Variável. De acordo com a correção de Cross e Chaffin¹⁶, o valor de p crítico é de 0,0166.

Variáveis do Grupo TEP e do Grupo CH no Período PÓS						
Variáveis	Grupo TEP n = 6		Grupo CH n = 6		Valor de p	Significância
PaCO ₂	48,22	5,97	18,95	3,38	p < 0,01	*
PaO ₂	40,33	4,63	100,83	4,45	p < 0,01	*
PetCO ₂	12,77	2,06	13,81	3,01	0,50	NS
V̇CO ₂	228,13	53,24	114,30	14,87	p < 0,01	*
Saturação arterial	68,15	4,56	98,3	0,54	p < 0,01	*
Saturação venosa	29,33	3,58	21,72	6,76	0,034	NS
P(a-et)CO ₂	35,45	5,23	5,14	1,35	p < 0,01	*
P(v-a)CO ₂	14,3	4,91	39,75	3,64	p < 0,01	*
PvO ₂	23,5	4,32	20,17	5,49	0,27	NS
PvCO ₂	62,52	5,88	58,7	6,20	0,29	NS
DC	2,73	0,95	0,64	0,17	p < 0,01	*
PAM	65,83	12,78	27,67	1,67	p < 0,01	*
Lactato	5,67	1,76	10,33	0,49	p < 0,01	*
BE	-0,27	3,17	-8,62	1,32	p < 0,01	*
fR	53,67	9,63	36,67	6,86	p < 0,01	*
V _D alv ml/ciclo	162,77	26,67	56,79	18,95	p < 0,01	*
V _T min (L)	16,42	3,30	8,78	1,95	p < 0,01	*
V _D an min (L)	4,60	1,33	2,61	0,61	p < 0,01	*
V _D alv mim (L)	8,68	1,78	2,09	0,87	p < 0,01	*
AVDSf	0,74	0,04	0,27	0,06	p < 0,01	*

(*) diferença estatisticamente significativa ao nível de 0,0166. (NS) diferença estatisticamente não significativa.

Figura 4 - Comportamento da PetCO₂ nos Grupos TEP e CH



NS Diferença não significativa entre os dois grupos no mesmo tempo
(a) Diferença significativa entre o tempo Pré e o tempo Pós

Figura 6 - Comportamento da P(a-et)CO₂ no Grupo TEP

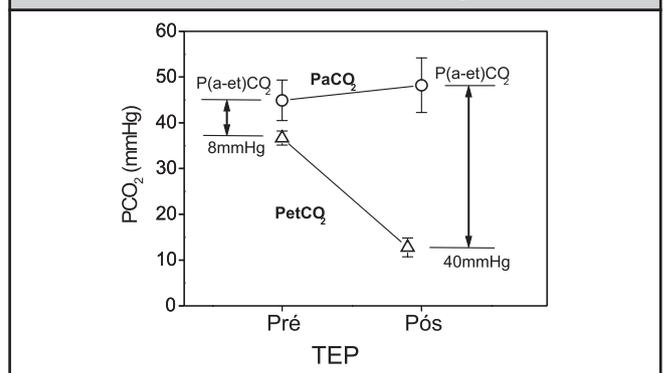


Figura 5 - Comportamento da P(a-et)CO₂ no Grupo CH

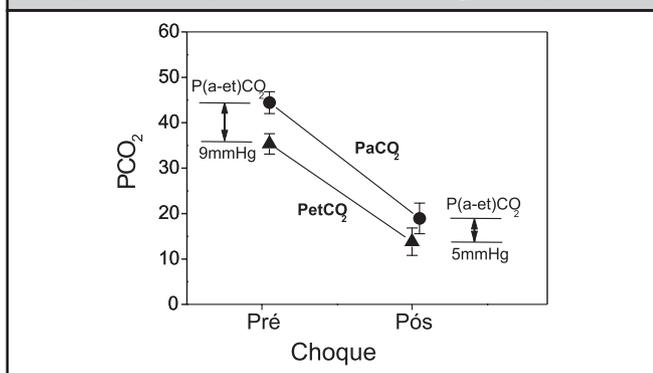
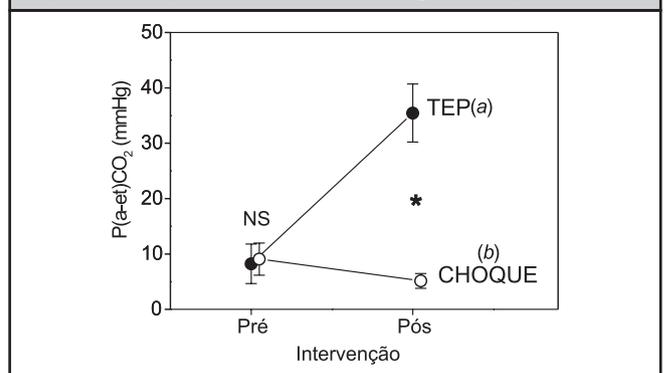
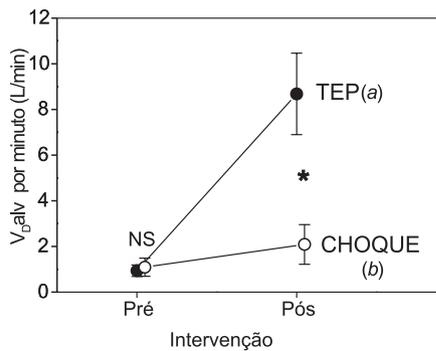


Figura 7 - Comportamento da P(a-et)CO₂ nos Grupos TEP e CH



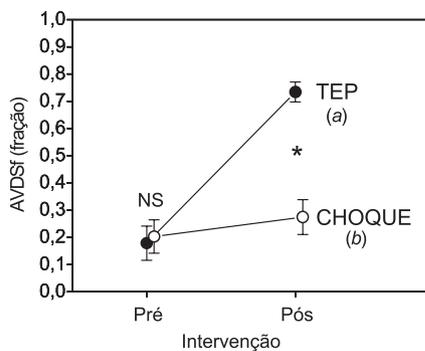
NS Diferença não significativa entre os dois grupos no mesmo tempo
* Diferença significativa entre os dois grupos no mesmo tempo
(a) diferença significativa entre o tempo Pré e o tempo Pós
(b) diferença não significativa entre o tempo Pré e o tempo Pós

Figura 8 - Espaço Morto Alveolar ($V_{D, \text{alv min}}$ (L) nos Grupos TEP e CH



NS Diferença não significativa entre os dois grupos no mesmo tempo
 * Diferença significativa entre os dois grupos no mesmo tempo
 (a) diferença significativa entre o tempo Pré e o tempo Pós
 (b) diferença não significativa entre o tempo Pré e o tempo Pós

Figura 9 - Variação da AVDSf nos Grupos TEP e CH



NS Diferença não significativa entre os dois grupos no mesmo tempo.
 * Diferença significativa entre os dois grupos no mesmo tempo.
 (a) diferença significativa entre o tempo Pré e o tempo Pós.
 (b) diferença não significativa entre o tempo Pré e o tempo Pós.

DISCUSSÃO

Neste trabalho ambos os protocolos experimentais incluíram a ventilação espontânea e anestesia leve com baixa concentração de halotano (0,5%) nebulizado em ar atmosférico. Este modelo foi selecionado com o objetivo de permitir ao animal uma resposta fisiológica de seu volume-minuto respiratório à indução da embolia pulmonar e ao choque hemorrágico. A ventilação mecânica nesse modelo, seguramente, determinaria diferentes variáveis fisiológicas pouco expressivas da realidade na emergência clínica. Em ambos os modelos, após ter sido atingida a meta previamente proposta (diminuição da $P_{\text{etCO}_2} \geq 50\%$ do valor basal) foi realizado um novo registro (Pós) das variáveis hemodinâmicas, respiratórias, assim como foi realizada a coleta de amostras de sangue arterial e venoso para gasometria, hemo-oximetria e lactimetria. Em ambas as intervenções houve significativa e semelhante redução da P_{etCO_2} (Figura 4).

Dados semelhantes foram relatados por Courtney e col.¹⁷ os quais submeteram ratos em ventilação mecânica à embolia pulmonar por microesferas e ao choque hemorrágico por sangramento controlado. Estes autores relataram

que no TEP a P_{etCO_2} diminuiu de $34,5 \pm 0,9$ para $18,3 \pm 1,9$, enquanto que no choque hemorrágico diminuiu de $32,7 \pm 0,8$ para $24,3 \pm 1,3$. No presente trabalho, a P_{etCO_2} passou de $36,68 \pm 1,54$ para $12,77 \pm 2,06$ no grupo TEP e $35,35 \pm 2,25$ para $13,81 \pm 3,01$ mmHg no grupo CH. Os valores mais baixos observados neste trabalho justificam-se pelos critérios mais rígidos nos presentes modelos experimentais. Assim, neste trabalho, o TEP foi induzido e guiado pela pressão em artéria pulmonar e não pela pressão arterial sistêmica. No grupo CH a redução inicial da PAM foi para o nível de 30 mmHg e não para patamares de 40 a 50 mmHg como no estudo de Courtney e col.¹⁷.

Redução tão importante da P_{etCO_2} pode ocorrer por dois mecanismos. O primeiro seria resultante da hiperventilação alveolar e o segundo por dificuldade de excreção de CO_2 .

A excreção de CO_2 pelos pulmões ($V'_{\text{CO}_2\text{E}}$) depende de vários fatores:

1. Produção de CO_2 pelos tecidos ($V'_{\text{CO}_2\text{ti}}$);
2. Fluxo pulmonar determinando o nível de $P_{\text{A}}\text{CO}_2$ (pressão parcial de gás carbônico no ar alveolar) e, conseqüentemente, da P_{etCO_2} ;
3. Aumento do espaço morto alveolar.

Na realidade, no grupo CH a redução da P_{etCO_2} ocorreu por um conjunto de fatores, tais como, o aumento da ventilação alveolar (induzida pela acidose láctica), redução do fluxo pulmonar e diminuição da $V'_{\text{CO}_2\text{ti}}$.

A hiperventilação é comumente observada em pacientes em franca acidose metabólica, como na acidose diabética e nos estados de choque. Por isso, poderia ser argumentado que a hiperventilação nesses dois grupos de animais seria simplesmente um estado induzido pela inerente acidose metabólica associada a esses modelos experimentais.

De fato, os níveis de lactato arterial passaram de $1,4 \pm 0,4$ mM/L para $10,3 \pm 0,5$ mM/L no grupo CH e, no grupo TEP passaram de $2,4 \pm 0,6$ mM/L para $5,7 \pm 1,8$ mM/L (Tabelas 1 e 2).

Dada a acidose láctica demonstrada em ambos os grupos como expressão de metabolismo anaeróbico, é plausível que uma menor produção de CO_2ti seja responsável por menor excreção de CO_2 . Entretanto, este fato só é observado no grupo CH, quando a V'_{CO_2} passa de $201,1 \pm 52,6$ para $114,3 \pm 14,9$ mL/min ao contrário do grupo TEP, quando a V'_{CO_2} passa de $208,3 \pm 30,3$ para $228,1 \pm 53,2$ mL/min (Tabelas 1 e 2). Isto significa que uma anaerobiose significativa só ocorre no estado de hipoperfusão induzido pelo choque hemorrágico. No grupo TEP a falta de redução da V'_{CO_2} na vigência de P_{etCO_2} muito baixa é explicada pelo significativo aumento do volume minuto neste grupo.

A redução do fluxo pulmonar seria uma outra causa para a redução da P_{etCO_2} . Esta redução só ocorre de forma efetiva no grupo CH quando o DC passa de $4,8 \pm 0,5$ para $0,6 \pm 0,2$ L/min ao contrário do grupo TEP quando o DC passa de $4,9 \pm 1,0$ para $2,7 \pm 1,0$ L/min.

Sabe-se que, em não havendo distúrbios distributivos da ventilação e da perfusão pulmonar, a hiperventilação alveolar mantém uma relação inversa com os níveis da $P_{\text{a}}\text{CO}_2$. E também que, em não havendo distúrbios pulmonares que interfiram com a excreção de CO_2 , a P_{etCO_2}

guarda correlação direta com a PaCO_2 . Nestas condições, não seriam esperadas grandes alterações no gradiente artério-alveolar (P(a-et)CO_2). Isto é o que, de fato, se observa no grupo CH (Figura 5).

Pode-se inferir que a acentuada redução da PetCO_2 no grupo CH está diretamente relacionada à redução da PaCO_2 . Entretanto, a redução da PaCO_2 não é diagnóstica dos estados de hipoperfusão como alertado por Weil e col.¹⁸ que, inclusive, afirmaram que a gasometria arterial não é um bom indicador dos estados de choque.

Contrariamente, a PaCO_2 no grupo TEP teve um pequeno aumento (de $44,9 \pm 4,4$ para $48,2 \pm 6$ mmHg) ao mesmo tempo em que a PetCO_2 passou de $36,7 \pm 1,5$ para $12,8 \pm 2,1$ mmHg (Figura 6).

Quando comparada com a gasometria arterial Pré, o grupo TEP desenvolve hipercarbia arterial. Por isso, a P(a-et)CO_2 (Figura 7) que antes das intervenções era inferior a 10 mmHg em ambos os grupos, no grupo CH, diminuiu para $5,1 \pm 1,4$ mmHg, ao passo que no grupo TEP aumentou significativamente, para $35,5 \pm 5,2$ mmHg.

Este significativo aumento da P(a-et)CO_2 no grupo TEP só pode ser atribuído ao aumento do espaço morto alveolar. Pela capnografia volumétrica foi possível medir esse espaço (V_D alv (ml/ciclo)) em ambos os grupos.

O que efetivamente variou com as intervenções realizadas foi o volume de espaço morto alveolar, que passou em cada ciclo respiratório, de $20,1 \pm 6,7$ mL/ciclo para $162,8 \pm 26,7$ mL/ciclo no grupo TEP e de $28,8 \pm 8,6$ mL/ciclo para $56,8 \pm 19,0$ mL/ciclo no grupo CH (Tabelas 1 e 2).

Esta variação fica muito amplificada no grupo TEP quando é analisado o volume do espaço morto alveolar por minuto (V_D alv/min (L)) (de $0,9 \pm 0,3$ para $8,7 \pm 1,8$) face a um maior aumento da frequência respiratória neste grupo, quando passou de $47,7 \pm 9,4$ para $53,7 \pm 9,6$ ciclos por minuto. O grupo CH também apresentou aumento do V_D alv/min (L) (de $1,1 \pm 0,4$ para $2,1 \pm 0,9$ L/min) porém, muito menor que no grupo TEP e não significativo (Figura 8).

Este aumento do espaço morto alveolar no TEP tem sido repetidamente demonstrado. Recentemente, relatos da literatura sugerem que a medida do espaço morto alveolar, ou qualquer outra variável a ele associada, pode ser utilizada na exclusão diagnóstica de TEP no cenário clínico^{12,19}.

Assim, a P(a-et)CO_2 , a AVDSf (fração de espaço morto alveolar *end-tidal*)¹⁵ e a fDlate (fração tardia do espaço morto alveolar)^{11,12,20} têm-se mostrado variáveis que atingem sensibilidade e especificidade muito aceitáveis para se afastar o diagnóstico de TEP, principalmente quando associados a um outro exame, também não-invasivo, como o D-Dímero^{12,15,19,20}.

Na realidade, a PetCO_2 , isoladamente, não tem sensibilidade e especificidade suficientes para ser utilizada na prática clínica, para o diagnóstico de TEP, mesmo porque, nesse trabalho, a PetCO_2 atinge níveis muito baixos, tanto no grupo TEP como no grupo CH.

Em estudos clínicos e experimentais tem sido demonstrada uma relação entre a PetCO_2 e o DC⁶. Em estados de baixo fluxo sanguíneo, uma PetCO_2 baixa refletiria um fluxo sanguíneo pulmonar inadequado para a excreção de

CO_2 ¹⁷. Em casos de parada cardiocirculatória, a PetCO_2 chega próximo a zero²¹ e, na reversão do quadro a PetCO_2 aumenta paralelamente ao fluxo sanguíneo pulmonar²².

Gerst e col.²³, em 1958, foram pioneiros em relatar o aumento do espaço morto fisiológico em cães sob ventilação mecânica e submetidos ao choque hemorrágico. Há mais de vinte anos, Fortune e col.²⁵, em estudo experimental em cães, também sob ventilação mecânica, registraram um aumento de 160% no espaço morto fisiológico – calculado pela equação de Bohr – durante a hipotensão induzida por sangramento. Após a reinfusão de sangue, o espaço morto fisiológico retornou aos valores basais. A PaCO_2 oscilou entre 32 e 37 mmHg, por um volume corrente e uma frequência respiratória mantidos fixos até o final do experimento. Em estudo experimental em ovelhas, também sob ventilação mecânica, submetidas a sangramento progressivo, Ornato e col.⁶, comprovaram a correlação entre a PetCO_2 e o DC. Estes autores observaram que em estados de baixo fluxo a PetCO_2 é baixa porque uma reduzida quantidade de CO_2 é aportada aos capilares pulmonares pelo sangue venoso. Nestas condições alguns dos vasos pulmonares não são totalmente perfundidos ou estão colapsados, levando a um aumento do espaço morto alveolar. O CO_2 que se difunde pelas membranas alvéolo-capilares de áreas bem perfundidas seria diluído na árvore tráqueo-brônquica oriundo de áreas mal perfundidas de onde pouco, ou nenhum CO_2 é excretado. No trabalho de Ornato e col.⁶ a redução da PetCO_2 não pode ser creditada à hiperventilação visto que a PaCO_2 aqui também foi deliberadamente mantida fixa em 36 mmHg pelo ajuste da ventilação mecânica. Estes dados confirmam os achados originais de Gerst e col.²³, atribuindo o aumento do gradiente artério-alveolar a um aumento do espaço morto alveolar. Da mesma forma, recentemente, Dubin e col.²⁴, em cães, também submetidos à ventilação mecânica com volume corrente fixo confirmaram um aumento do gradiente artério-alveolar de 3 ± 1 para 11 ± 4 mmHg.

Contrariamente, no presente trabalho, a P(a-et)CO_2 apresentou uma redução de $9,1 \pm 2,9$ mmHg para $5,1 \pm 1,4$ mmHg no grupo CH. É necessário ressaltar que nos modelos descritos por outros autores, os animais estavam sob ventilação mecânica. Segundo Gerst e col.²³ o aumento da P(a-et)CO_2 é a expressão do aumento do espaço morto fisiológico atribuído à associação de uma reduzida pressão na circulação pulmonar e ao aumento da pressão extramural induzida pela pressão positiva da ventilação mecânica. Isto levaria a colapsos vasculares heterogêneos, cujo comportamento fisiológico seria semelhante ao do TEP. Como já descrito no presente trabalho, o modelo empregado não incluiu a ventilação mecânica. Presume-se que a hiperventilação espontânea dos animais tenha gerado elevados volumes correntes e uma pressão sub-atmosférica intrapleural mais negativa, reduzindo a pressão extramural nos vasos pulmonares. Por isso, contrariamente aos trabalhos anteriormente citados, a P(a-et)CO_2 não aumentou no choque hemorrágico. Embora no choque hemorrágico o aumento do espaço morto alveolar tenha sido atribuído por Gerst e col.²³ à associação do choque com a ventilação mecânica, nenhuma comparação desta relação causal fora antes relatada. Neste trabalho não foi observado, nem aumento do

gradiente artério-alveolar, nem aumento do espaço morto alveolar, sugerindo que não há colapso vascular pulmonar no choque hemorrágico em ventilação espontânea.

Originalmente descrita por Nunn e Hill²⁶ e, mais recentemente, aplicada por Rodger e col.¹⁵, a AVDSf (fração do espaço morto alveolar *end-tidal*), é uma variável confiável e de fácil obtenção na UTI ou na sala de Emergência. De acordo com Hardman e Aitkenhead²⁷, este método pode ser útil quando usado corretamente para quantificar o espaço morto alveolar. Esta variável pode ser utilizada dispondo-se apenas de um simples capnômetro comumente utilizado em Centro Cirúrgico, e de uma gasometria arterial, os quais permitem o cálculo desta variável, de acordo como a equação a seguir.

$$AVDSf = \frac{P(a-et)CO_2}{PaCO_2}$$

Neste trabalho, a AVDSf foi calculada em ambos os grupos e os resultados foram altamente significativos (Figura 9).

Estes resultados serviriam como base para estudos clínicos do espaço morto alveolar para identificar a embolia pulmonar maciça em pacientes com instabilidade cardiorrespiratória não esclarecida.

CONCLUSÕES

1. Em ambos os modelos experimentais, realizados em respiração espontânea (grupo TEP e grupo CH), ocorre importante redução da $PetCO_2$.

2. No Grupo CH, a redução da $PetCO_2$ ocorre por um conjunto de fatores, tais como, o aumento da ventilação alveolar (induzida pela acidose láctica), redução do fluxo pulmonar com conseqüente aumento da relação V_A/Q' e a diminuição da $V'CO_2$.

3. No Grupo TEP o mecanismo primário para a redução da $PetCO_2$ é o aumento do espaço morto alveolar. A $PaCO_2$ no TEP aumenta, contrariamente à $PaCO_2$ do Grupo CH que acompanha a redução da $PetCO_2$.

4. Não foi observado o aumento de espaço morto alveolar no choque hemorrágico a despeito de acentuada redução da $PetCO_2$ nestes animais. Este fato é atribuído ao modelo de choque hemorrágico com respiração espontânea.

5. Os parâmetros fisiológicos de fácil obtenção na prática clínica e que podem discriminar estas duas situações de instabilidade cardiorrespiratória são a $P(a-et)CO_2$ e a AVDSf.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: O aumento do espaço morto alveolar tem sido descrito no tromboembolismo pulmonar (TEP) e no choque hemorrágico (CH). Este trabalho avaliou a hemodinâmica e o intercâmbio gasoso pulmonar em porcos jovens submetidos a modelos experimentais de embolia pulmonar (n = 6) e choque hemorrágico (n = 6). O objetivo foi o de delinear o perfil fisiológico desses dois modelos, visto que ambos cursam com

uma importante redução da pressão expiratória final do gás carbônico ($PetCO_2$).

MÉTODOS: A meta atingida nos dois modelos foi estabelecida como uma redução da $PetCO_2 = 50\%$ do valor basal após a intervenção. Todos os animais foram submetidos à avaliação hemodinâmica com cateter de termidiluição (Swan-Ganz), avaliação da mecânica respiratória, capnografia volumétrica e avaliação metabólica pela coleta de amostras de sangue arterial e sangue venoso misto para gasometria, hemo-oximetria e lactimetria. Todas as medidas foram registradas em dois tempos. O primeiro tempo (**Pré**) foi definido como sendo o momento antes da intervenção (embolização ou choque) após a instrumentação dos animais e da estabilização dos parâmetros fisiológicos. O segundo tempo (**Pós**) ocorreu após ser atingida a meta estabelecida para cada modelo.

RESULTADOS: As variáveis coletadas comparadas no período **Pré** não revelaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos. No tempo **Pós** houve um aumento do espaço morto alveolar significativo somente no grupo TEP. O parâmetro indicativo para esta diferenciação foi o $P(a-et)CO_2$ (gradiente artério-alveolar de gás carbônico) e a AVDSf (fração do espaço morto alveolar *end tidal*). A AVDSf é uma variável fisiológica facilmente calculada à beira do leito e pode identificar a embolia pulmonar maciça em pacientes com instabilidade cardiorrespiratória não esclarecida.

CONCLUSÕES: Foi demonstrado que a hipercarbia venosa ocorre em ambas as intervenções, porém, a diferença entre a PCO_2 no sangue venoso misto e a PCO_2 no sangue arterial é significativamente maior no grupo CH do que no grupo TEP, com isso, indicando que a hipóxia isquêmica é o fator fundamental na determinação da acidade nestes animais.

Unitermos: capnografia, choque hemorrágico, fração do espaço morto alveolar (AVDSf), $PetCO_2$, tromboembolismo pulmonar

REFERÊNCIAS

1. Terzi RGG, Araújo S - Monitorização Hemodinâmica em UTI. Volume II - Avançado. São Paulo: Editora Atheneu, 2004.
2. Connors AF Jr, Speroff T, Dawson NV et al - The effectiveness of right heart catheterization in the initial care of critically ill patients. JAMA, 1996;276:889-897.
3. Schallom L, Ahrens T - Hemodynamic applications of capnography. J Cardiovasc Nurs, 2001;15:56-70.
4. Gravenstein JS, Paulus DA, Hayes TJ - Clinical Indications, em: Gravenstein JS, Paulus DA, Hayes TJ - Capnography in Clinical Practice. Stoneham MA. Butterworth Publishers, 1989;43-49.
5. Ahrens T - Technology utilization in the cardiac surgical patient: SvO_2 and capnography monitoring. Crit Care Nurs Q, 1998;21:24-40.
6. Ornato JP, Garnett AR, Glauser FL - Relationship between cardiac output and the end-tidal carbon dioxide tension. Ann Emerg Med, 1990;19:1104-1106.
7. Grmec S, Klemen P - Does the end-tidal dioxide ($EtCO_2$) concentration have prognostic value during out-of-hospital cardiac arrest? Eur J Emerg Med, 2001;8:263-269.
8. Ramin SL, Paiva Filho O, Godoi MF et al - Uso da pressão expiratória final de dióxido de carbono como avaliação do débito cardíaco. Rev Bras Cir Cardiovasc, 1998;13:354-356.
9. Gandhi SK, Munshi CA, Coon R et al - Capnography for detection of endobronchial migration of an endotracheal tube. J Clin Monit, 2001;7:35-38.
10. Thys F, Elamly A, Marion E et al - $PaCO_2/ETCO_2$ gradient: early indicator of thrombolysis efficacy in a massive pulmonary embolism. Resuscitation, 2001;49:105-108.

11. Eriksson L, Wollmer P, Olsson CG et al - Diagnosis of pulmonary embolism based upon alveolar dead space analysis. *Chest*, 1989;96:357-362.
12. Moreira MM, Terzi RGG - Triagem não-invasiva para a exclusão diagnóstica de pacientes com suspeita de tromboembolismo pulmonar (TEP). *Rev Bras Terap Intens*, 2004;16:124-129.
13. Fowler WS - Lung function studies. II: The respiratory dead space. *Am J Physiol*, 1948;154: 405.
14. Enghoff H - Volumen ineficax. Bemerkungen zur Frage des schaedlichen Raumes. *Uppsala Läk För Förh*, 1938;44:191-218.
15. Rodger MA, Jones G, Rasuli P et al - Steady-state end-tidal alveolar dead space fraction and D-dimer: bedside tests to exclude pulmonary embolism. *Chest*, 2001;120:115-119.
16. Cross EM, Chauffin WW - Use of the binomial theorem in interpreting results of multiple tests of significance. *Educational and Psychological Measurement*, 1982;42:25-34.
17. Courtney DM, Watts JA, Kline JA - End tidal CO₂ is reduced during hypotension and cardiac arrest in a rat model of massive pulmonary embolism. *Resuscitation*, 2002;53:83-91.
18. Weil MH, Rackow EC, Trevino R et al - Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med*, 1986;315:153-156.
19. Kline JA, Israel EG, Michelson EA et al - Diagnostic accuracy of a bedside D-dimer assay and alveolar dead-space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism: a multicenter study. *JAMA*, 2001;285:761-768.
20. Verschuren F, Liistro G, Coffeng R et al - Volumetric capnography as a screening test for pulmonary embolism in the emergency department. *Chest*, 2004;125:841-850.
21. Levine RL - End-tidal CO₂: physiology in pursuit of clinical applications. *Intensive Care Med*, 2000;26:1595-1597.
22. Weil MH, Bisera J, Trevino RP et al - Cardiac output and end-tidal carbon dioxide. *Crit Care Med*, 1985;13:907-909.
23. Gerst PH, Rattenborg C, Holaday DA - The effects of hemorrhage of pulmonary circulation and respiratory gas exchange. *J Clin Invest*, 1959;38:524-538.
24. Dubin A, Murias G, Estenssoro E et al - End-tidal CO₂ pressure determinants during hemorrhagic shock. *Intensive Care Med*, 2000;26:1619-1623.
25. Fortune JB, Mazzone RW, Wagner PD - Ventilation-perfusion relationships during hemorrhagic hypotension and reinfusion in the dog. *J Appl Physiol*, 1983;54:1071-1082.
26. Nunn JF, Hill DW - Respiratory dead space and arterial to end-tidal carbon dioxide tension difference in anesthetized man. *J Appl Physiol*, 1960;15:383-389.
27. Hardman JG, Aitkenhead AR - Estimating alveolar dead space from the arterial to end-tidal CO₂ gradient: a modeling analysis. *Anesth Analg*, 2003;97:1846-1851.