

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP
RELATÓRIO DE CONSULTA

TÍTULO: “Comparação da variação da pressão sistólica (VPS), durante a ventilação com pressão controlada (PCV) ou ventilação com volume controlado (VCV), em pacientes normovolêmicos e em pacientes submetidos à hemorragia controlada (Modelo experimental em coelhos)”.

PESQUISADORA: Eliana Bonetti

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Junior

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina – USP

PARTICIPANTES DA ENTREVISTA: Eliana Bonetti

José Otávio Costa Auler Junior

Júlia Maria Pavan Soller

Denise Aparecida Botter

Démerson André Polli

Rafael Santos Gossn

Larissa Kaneko

Lúcio Franchi Cruz

Kim Samejima Lopes

DATA: 23/03/2004

FINALIDADE DA CONSULTA: Sugestões para a análise de dados e dimensionamento da amostra.

RELATÓRIO ELABORADO POR: Démerson André Polli

Rafael Santos Gossn

1. Introdução

Durante a realização de atos cirúrgicos ou em determinadas doenças pode ocorrer perda acentuada de líquidos orgânicos, um evento conhecido por hipovolemia, o que requer uma imediata reposição de sangue. As ocorrências destas perdas ampliam os efeitos causados pela ventilação artificial realizada durante os procedimentos anestésicos sendo necessário, nestas condições, a constante monitoração do paciente para evitar prejuízos maiores tais como a falência múltipla de órgãos.

A medição da Variação de Pressão Sistólica (VPS) (ver Perel et al, 1987) é um método de fácil realização na sala de cirurgia e é seguro para a monitoração das perdas sangüíneas em pacientes submetidos à ventilação artificial controlada. Este método consiste em medir a amplitude entre as pressões sistólicas máxima e mínima durante alguns ciclos respiratórios, tendo como base a pressão sistólica observada ao final da expiração durante um período de 10 segundos de apnéia.

Este projeto de pesquisa pretende avaliar a Variação da Pressão Sistólica (VPS) em coelhos submetidos a dois métodos de ventilação artificial, a Ventilação com Pressão Controlada (PCV) e a Ventilação com Volume Controlado (VCV), avaliando tais efeitos em um grupo controle e outro submetido à hemorragia controlada para cada método de ventilação.

O objetivo da consulta foi discutir o dimensionamento da amostra e obter sugestões de métodos de análise estatística dos dados.

2. Descrição do estudo

Pretende-se para o estudo utilizar uma amostra de 28 coelhos da raça Nova Zelândia com peso entre 2,0 e 2,5kg, sendo os animais atribuídos aleatoriamente a quatro grupos: G1 – grupo controle submetido à ventilação com pressão controlada (PCV) sem hemorragia, G2 – grupo submetido à ventilação com pressão controlada (PCV) e hemorragia controlada, G3 – grupo controle submetido à ventilação com volume controlado (VCV) sem hemorragia e G4 – grupo submetido à ventilação com volume controlado (VCV) e hemorragia controlada. Antes de distribuir os animais nos

grupos, eles serão pesados e examinados quanto ao seu estado de saúde, sendo que aqueles que apresentarem sintomas clínicos de doença serão retirados da amostra.

Todos os animais serão preparados com medicação pré-anestésica e instalação de cateteres e sensores ligados aos aparelhos cirúrgicos que irão coletar os dados.

Os animais alocados nos grupos controle (G1 e G3) serão avaliados em três momentos: M0 – após o preparo com pré-anestésico e a instalação dos sensores, M1 – 30 minutos após a preparação do animal e M2 – 60 minutos após a preparação do animal.

Os animais alocados nos grupos submetidos à hemorragia controlada (G2 e G4) serão avaliados em três momentos: M0 – após o preparo do animal com pré-anestésico e a instalação dos sensores, M1 – após o animal ser submetido à hemorragia de 15% do volume total de sangue durante 10 minutos e um período posterior de 20 minutos para a estabilização do animal e M2 – após o animal ser submetido à segunda hemorragia de 15% do volume total de sangue durante 10 minutos e um período posterior de 20 minutos para a estabilização do animal.

Os animais ficarão expostos à ventilação artificial e anestesia durante três períodos que antecedem os momentos de leitura e compreendem, cada um, cinco ciclos respiratórios e 10 segundos de apnéia. Com os valores obtidos pelo polígrafo para os cinco ciclos respiratórios (veja esquema na Tabela 2.1) e o valor de apnéia serão obtidos os valores da VPS e seus componentes *delta up* e *delta down* (ver definição na Seção 3). Após a coleta dos dados durante estes períodos os animais serão anestesiados com altas doses de isofluorano e sacrificados por aplicação de cloreto de potássio por via intravenosa.

A Tabela 2.1 apresenta os níveis de tratamento aos quais os diferentes grupos estarão alocados. Note que os grupos submetidos à hemorragia serão avaliados em momentos com 30 minutos de defasagem em relação aos grupos controle, o que inviabiliza a comparação entre os momentos de avaliação nos diferentes grupos. Assim, a espera dos 30 minutos de estabilização antes do momento inicial deveria ser evitada ou a avaliação nos grupos controle deveria ser após 30 minutos do preparo do animal.

Tabela 2.1 Esquema dos momentos de avaliação para os quatro grupos de animais.

Grupo	Ventilação	Hemorragia	Momentos de avaliação		
			M0	M1	M2
G1	Pressão Controlada (PCV)	Não	Após o preparo do animal.	Após 30 minutos do preparo.	Após 60 minutos do preparo.
G2	Pressão Controlada (PCV)	Sim	Após o preparo e estabilização de 30 minutos.	Após 10 minutos de hemorragia e 20 minutos de estabilização.	Após 10 minutos de segunda hemorragia e 20 minutos de estabilização.
G3	Volume Controlado (VCV)	Não	Após o preparo do animal.	Após 30 minutos do preparo.	Após 60 minutos do preparo.
G4	Volume Controlado (VCV)	Sim	Após o preparo e estabilização de 30 minutos.	Após 10 minutos de hemorragia e 20 minutos de estabilização.	Após 10 minutos de segunda hemorragia e 20 minutos de estabilização.

3. Descrição das variáveis

Diversas variáveis são analisadas continuamente pelo polígrafo, monitor multiparamétrico e aparelho de anestesia. Dentre estas existe interesse em conhecer e analisar 4 (quatro) variáveis:

- Delta up – diferença entre a média dos valores da pressão sistólica máxima observados em cinco ciclos respiratórios e a pressão sistólica estabilizada ao final dos 10 segundos de apnéia, medida em milímetros de mercúrio (mmHg).
- Delta down – diferença entre a média dos valores da pressão sistólica mínima observados em cinco ciclos respiratórios e a pressão sistólica estabilizada ao final dos 10 segundos de apnéia, medida em milímetros de mercúrio (mmHg).

- VPS – é a soma dos valores do delta up e do delta down que mede a variação da pressão sistólica durante os ciclos respiratórios observados, medida em milímetros de mercúrio (mmHg).
- %VPS – proporção entre a variação de pressão sistólica (VPS) e a pressão em apnéia, em porcentagem.

Os tratamentos definidos no estudo são:

- Hemorragia: presença ou não de hemorragia controlada.
- Ventilação: tipo de ventilação usada durante o período de anestesia (VCV ou PCV)
- Tempo: momento de avaliação dos ciclos respiratórios de acordo com o grupo em que o animal está alocado (ver a Seção 2).

As demais variáveis que serão controladas em cada animal são:

- Pressão em apnéia – medido pelo polígrafo durante os intervalos de 10 segundos de apnéia, é o valor da pressão sistólica em milímetros de mercúrio (mmHg) estabilizada ao final do período de apnéia.
- Frequência Cardíaca (FC) – indica quantos batimentos o coração do animal está realizando por minuto (bpm), obtida pelo monitor multiparamétrico.
- Temperatura corpórea retal (T) – temperatura do corpo do animal em graus centígrados (°C) obtida continuamente pelo aparelho de anestesia.
- Dióxido de carbono exalado (PetCO₂) – pressão em milímetro de mercúrio (mmHg) do dióxido de carbono eliminado durante a respiração obtida pelo analisador de gases incorporado ao aparelho de anestesia.
- Dióxido de carbono re-inhalado (CO₂ins) – pressão em milímetro de mercúrio (mmHg) do dióxido de carbono re-inhalado durante a respiração obtida pelo analisador de gases incorporado ao aparelho de anestesia.

- Fração inspirada (FiO_2) – porcentagem (%) de oxigênio inspirado durante a respiração obtida pelo analisador de gases incorporado ao aparelho de anestesia.
- Fração expirada (FeO_2) – porcentagem (%) de oxigênio expirado durante a respiração obtida pelo analisador de gases incorporado ao aparelho de anestesia.
- Concentração inspirada (% ISO_{ins}) – valor obtido pelo analisador de gases incorporado ao aparelho de anestesia, em porcentagem (%).
- Concentração exalada (% ISO_{exp}) – valor obtido pelo analisador de gases incorporado ao aparelho de anestesia, em porcentagem (%).
- Frequência respiratória (FR) – indica quantos movimentos respiratórios o animal executou por minuto (vpm) obtida pelo monitor de mecânica respiratória do aparelho de anestesia.
- Pressão de pico respiratório (PIP) – pressão dos gases inalados em centímetros de água (cmH₂O) medida no instante do término da inspiração obtida pelo monitor de mecânica respiratória do aparelho de anestesia.
- Relação inspiração/expiração (I:E) – relação entre o volume de gás inspirado e expirado obtida pelo monitor de mecânica respiratória do aparelho de anestesia.
- Complacência dinâmica (C_{din}) – valor obtido pelo monitor de mecânica respiratória do aparelho de anestesia em mililitros por centímetro de água (ml/cmH₂O).
- Pressão de vias aéreas (PAW) – pressão presente nas vias aéreas em centímetro de água (cmH₂O) obtida pelo pneumotacógrafo integrado ao polígrafo.
- Fluxo (F) – fluxo de gás usado durante a respiração litros por minuto (L/min) obtido pelo pneumotacógrafo integrado ao polígrafo.
- pH sangüíneo arterial – nível de acidez do sangue arterial obtido do sangue arterial pelo aparelho de hematogasometria.
- Pressão parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$) – pressão do sangue arterial causada pelo dióxido de carbono em milímetros de mercúrio (mmHg) obtida pelo aparelho de hematogasometria.

- Pressão parcial de oxigênio arterial (PaO_2) – pressão do sangue arterial causada pelo oxigênio em milímetros de mercúrio (mmHg) obtida pelo aparelho de hematogasometria.
- Saturação arterial da hemoglobina (SaO_2) – concentração de hemoglobina no sangue arterial obtida pelo aparelho de hematogasometria.
- Saturação arterial de bicarbonato plasmático (HCO_3^-) – concentração de bicarbonato plasmático em milimol por litro (mmol/L) no sangue arterial obtida pelo aparelho de hematogasometria.
- Excesso de base (BE) – concentração de bases em milimol por litro (mmol/L) no sangue arterial obtida pelo aparelho de hematogasometria.
- Saturação arterial de potássio (K^+) – concentração de potássio em milimol por litro (mmol/L) no sangue arterial obtida pelo aparelho de hematogasometria.
- Saturação arterial de sódio (Na^+) – concentração de sódio em milimol por litro (mmol/L) no sangue arterial obtida pelo aparelho de hematogasometria.
- Proporção de hematócrito (Ht) – porcentagem (%) de hematócrito no sangue arterial obtida pelo aparelho de hematogasometria.
- Proporção de hemoglobina (Hb) – porcentagem (%) de hemoglobina no sangue arterial obtida pelo aparelho de hematogasometria.
- Débito cardíaco (DC) – valor obtido pelo monitor cardíaco, em litro por minuto (L/min).
- Volume corrente (VC) – valor obtido pelo sinal de fluxo do pneumotacógrafo, em mililitros (ml).

4. Situação do projeto

O projeto está em fase de coleta dos dados que deverá ser concluída até outubro de 2004. Foi observado em um estudo piloto 2 animais por grupo, num total de 8 animais. As medidas de débito cardíaco dependem de equipamento específico que deve ser adquirido com verba da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e, até o momento da inscrição do projeto no CEA, ainda não havia sido adquirido.

A previsão da conclusão do projeto é junho de 2005 sendo que as análises estatísticas devem ser realizadas entre novembro de 2004 e janeiro de 2005.

5. Sugestões do CEA

5.1. Dimensionamento amostral

O dimensionamento da amostra neste tipo de experimento tem a finalidade de se obter um tamanho suficientemente grande para que diferenças importantes (do ponto de vista prático) sejam detectadas com alta probabilidade e também se evitar que a amostra seja exageradamente grande a ponto de que diferenças de pouca importância prática sejam estatisticamente significativas (Neter et al., 1996, Seção 26.4).

Apesar do experimento ser com medidas repetidas (o mesmo animal é utilizado ao longo dos momentos de avaliação), o dimensionamento será feito sob um modelo mais conservador, supondo que animais diferentes sejam medidos ao longo do tempo. Esta abordagem acarreta um tamanho amostral maior que o necessário, no entanto, optamos por este enfoque devido a pouca informação acerca da variabilidade, e simplificação nos cálculos.

Dessa forma, considerando os fatores de interesse, temos doze combinações dos níveis dos fatores tipo de ventilação artificial (pressão controlada ou volume controlado), hemorragia (presença ou ausência) e momentos de avaliação (três momentos) com as unidades amostrais (animais) alocadas de forma balanceada, isto é, cada um dos níveis tem a mesma quantidade de animais.

O tamanho de amostra é calculado com base na variabilidade da %VPS (a qual os valores esperados de diferença foram informados pela pesquisadora) e no poder do teste (a probabilidade de concluir corretamente que existem diferenças na %VPS entre os grupos). É necessária, ainda, uma medida denominada delta, que é o quociente entre a maior diferença da %VPS esperada entre os grupos submetidos aos diferentes tratamentos e o desvio-padrão obtido dos dados. Estes valores encontram-se na Tabela 5.1.

Tabela 5.1: Valores do quociente delta.

Fatores	Diferença esperada ¹	Desvio-padrão ²	Delta
Hemorragia	50%	6,6%	7,6
Ventilação	10%	6,6%	1,5

Adotando-se um nível de significância, probabilidade de rejeitar a hipótese de igualdade das médias dos diferentes tratamentos quando na realidade estas são iguais, de 5% teremos na Tabela 5.2 o poder do teste com relação ao tamanho de amostra para cada grupo e valores de delta entre 1 e 3.

Maiores detalhes sobre as fórmulas envolvidas podem ser encontrados em Neter et al (1996). Esta tabela foi obtida da internet em visita feita em 15/04/2004 na página <http://www.math.yorku.ca/SCS/Online/power/>.

Tabela 5.2: Poder do teste para valores fixos de tamanho de amostra e deltas, com um nível de significância de 5%.

Tamanho da amostra	Delta						
	1,00	1,25	1,50	1,75	2,00	2,50	3,00
4	0,10	0,14	0,18	0,25	0,32	0,51	0,70
5	0,12	0,17	0,24	0,33	0,43	0,66	0,85
6	0,14	0,21	0,30	0,41	0,54	0,78	0,93
7	0,16	0,25	0,36	0,49	0,63	0,86	0,97
8	0,19	0,29	0,42	0,57	0,72	0,92	0,99
9	0,21	0,33	0,48	0,64	0,78	0,95	1,00
10	0,23	0,37	0,54	0,71	0,84	0,97	1,00
12	0,29	0,46	0,64	0,81	0,92	0,99	1,00
14	0,34	0,54	0,73	0,88	0,96	1,00	1,00
16	0,39	0,61	0,81	0,93	0,98	1,00	1,00
18	0,45	0,68	0,86	0,96	0,99	1,00	1,00
20	0,50	0,74	0,91	0,98	1,00	1,00	1,00
25	0,62	0,85	0,97	1,00	1,00	1,00	1,00

Para estimar o tamanho da amostra consideramos separadamente a diferença entre os grupos submetidos ou não à hemorragia e entre os dois métodos de ventilação. É importante observar que o valor do delta (maior que 3) entre os grupos

¹ Informada pela pesquisadora na entrevista realizada em 23/03/2004.

² Calculado a partir dos dados de %VPS fornecidos pela pesquisadora em 29/03/2004.

submetidos ou não à hemorragia permite que com uma amostra de apenas 4 animais por grupo (veja a Tabela 5.2, considerando um delta igual a 3) tenhamos um poder do teste superior a 70%, ou seja, com uma amostra de 4 animais por grupo é possível rejeitar a igualdade da %VPS com relação à presença ou não de hemorragia com uma probabilidade mínima de acerto de 70%.

Assim, iremos dimensionar a amostra com base apenas no fator método de ventilação, pois, como a variabilidade da resposta (%VPS) neste fator é menor que para o fator hemorragia, é suficiente determinar o tamanho de amostra por meio dela para que se possa rejeitar a igualdade da %VPS com relação aos dois fatores com a maior probabilidade de acerto possível.

Na Tabela 5.2, temos que para um valor de delta de 1,5, é suficiente uma amostra com 14 animais por grupo para nos garantir um poder do teste igual a 73% ou uma amostra de 25 animais por grupo para nos garantir um poder do teste igual a 97%.

5.2. Análise estatística

A pesquisadora tem interesse em verificar os efeitos de hemorragia e ventilação na Variação de Pressão Sistólica (VPS) e na variável percentual correspondente (%VPS). Para isso, pretende observar os animais alocados aleatoriamente aos fatores hemorragia e ventilação em três momentos distintos. Trata-se, portanto, de um modelo de análise de variância (ANOVA) com três fatores fixos (hemorragia, ventilação e tempo) e medidas repetidas no tempo. O modelo com três fatores fixos, que deve ser usado para a análise estatística dos dados pode ser encontrado em Winer (1971, p. 559).

6. Conclusões

Sob as condições estabelecidas pela pesquisadora, sobre os limites de diferença mínima significativa entre os grupos e considerando as estimativas obtidas pela amostra piloto, o CEA sugere que a pesquisadora aloque no mínimo 14 (quatorze) animais para

cada combinação de ventilação artificial e hemorragia e que inscreva o trabalho para ser analisado futuramente.

Além disso, é recomendável como referência aos métodos estatísticos para a análise dos dados de componentes da VPS que a pesquisadora consulte o relatório RAE – CEA – 04P02 (“Avaliação hemodinâmica pela variação da pressão sistólica em coelhos normovolêmicos e durante hemorragia gradual, submetidos a pneumoperitônio”) que estará disponível a partir de julho de 2004.

7. Referências Bibliográficas

NETER, J.; KUTNER, M. H.; NACHTSHEIM, C. J. and WASSERMAN, W. (1996). **Applied Linear Statistical Models**. 4.ed. Boston: Mc Graw Hill. 1408p.

PEREL, A.; PIZOV, R. and COTEV, S. (1987). **Systolic blood pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage**. *Anesthesiology*, v. 67, p. 498-502.

WINER, B. J., (1971). **Statistical Principles in Experimental Design**. 2.ed. New York: Mc Graw Hill. 907p.