

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP
RELATÓRIO DE CONSULTA

TÍTULO DO PROJETO: “Manobras de recrutamento alveolar após lesão pulmonar aguda produzida pela instilação de ácido clorídrico 0,05N: um estudo experimental”

PESQUISADORA: Aline Magalhães Ambrósio

ORIENTADORA: Denise Tabacchi Fantoni

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

FINALIDADE DO PROJETO: Mestrado

PARTICIPANTES DA ENTREVISTA:

Aline Magalhães Ambrósio
Denise Tabacchi Fantoni
Carlos Alberto de B. Pereira
Júlio da Motta Singer
Augusto César G. de Andrade
Jackelyne Cristina R. F. Gense
Maura Gonzaga Lapa

DATA: 03/08/2004

FINALIDADE DA CONSULTA: Dimensionamento da amostra e sugestão para análise estatística dos dados.

RELATÓRIO ELABORADO POR:

Augusto César G. de Andrade
Jackelyne Cristina R. F. Gense
Maura Gonzaga Lapa

1. Introdução

Nos serviços de emergência de hospitais e centros de saúde é comum o atendimento de pacientes acidentados que devem ser operados com emergência. Esses pacientes correm o risco de aspirar o conteúdo do ácido estomacal, pois na maioria das vezes não estão em jejum pré-cirúrgico. A presença desse ácido no pulmão pode provocar lesão pulmonar aguda (LPA), que pode levar o paciente a óbito no período pós-operatório. O tratamento dessa lesão é baseado na ventilação artificial dos pulmões.

O objetivo deste estudo é comparar dois procedimentos de ventilação mecânica para tratamento de LPA induzida por instilação de ácido clorídrico (HCl) em suínos com respeito a diferentes características pneumológicas.

O objetivo deste relatório é dimensionar a amostra e sugerir a análise estatística dos dados.

2. Descrição do estudo

Vinte suínos fêmeas da raça Largewhite – Landrace, com peso variando de 25 a 35 kg foram divididos em 4 grupos de 5 animais. Dois desses grupos foram formados pelos 10 animais que sofreram indução de LPA com instilação de uma dose de 4 ml/kg de HCl. Os outros 10 animais não sofreram instilação de HCl, formando dois grupos controle de 5 animais cada. Mais especificamente os quatro grupos de animais estão definidos a seguir:

Grupo Sem Lesão Pulmonar + PEEP: Trata-se o pulmão com manobras de recrutamento alveolar feitas com elevação da pressão pulmonar no final da expiração de 5, 10, 15, e 20 cmH₂O (PEEP progressivo) e, seqüencialmente, a diminuição da pressão de 20, 15, 10 e 5 cmH₂O (PEEP regressivo).

Grupo Sem Lesão Pulmonar + PEEP + Manobra de Recrutamento Alveolar:

Além do PEEP progressivo e regressivo associado às manobras de recrutamento alveolar, trata-se o pulmão com aumento de pressão durante a inspiração.

Grupo Com Lesão Pulmonar + PEEP: Após 60 minutos da indução da lesão pulmonar aguda tratam-se os animais com PEEP progressivo e regressivo.

Grupo Com Lesão pulmonar + PEEP + Manobras de Recrutamento Alveolar:

Após 60 minutos da indução da lesão pulmonar aguda tratam-se os animais com PEEP progressivo e regressivo associados às manobras de recrutamento alveolar.

Após uma avaliação inicial os animais foram avaliados em mais doze instantes entre as aplicações de pressão durante o tratamento da lesão:

t₀: primeira avaliação
t₁: 60 minutos após t₀, PEEP 5
t₂: 5 minutos após PEEP 10
t₃: 15 minutos de estabilização com PEEP 10
t₄: 5 minutos após PEEP 15
t₅: 15 minutos de estabilização com PEEP 15
t₆: 5 minutos após PEEP 20
t₇: 15 minutos de estabilização com PEEP 20
t₈: 5 minutos após PEEP 15
t₉: 15 minutos de estabilização com PEEP 15
t₁₀: 5 minutos após PEEP 10
t₁₁: 15 minutos de estabilização com PEEP 10
t₁₂: 5 minutos após PEEP 5
t₁₃: 60 minutos após PEEP 5

Observaram-se a frequência cardíaca, débito cardíaco, pressões arteriais, características hemodinâmicas, frequência respiratória, pressão máxima de via aérea, características de mecânica pulmonar e de oxigenação sanguínea.

3. Descrição das variáveis

Dentre as diversas características observadas foram selecionadas seis variáveis para análise, a saber:

- **Relação PaO_2/FiO_2 :** relação entre a pressão do oxigênio dissolvido no sangue PaO_2 do animal e a quantidade de oxigênio que ele inspira FiO_2 .
- **Complacência pulmonar (ml/cmH_2O):** mede a resistência oferecida pelo pulmão quando este recebe ar sob pressão (Gattinoni et al. 1998; Auler et al., 2002);
- **Resistência do sistema respiratório (cmH_2O/ml):** mede a resistência que o ar encontra até chegar aos pulmões. Essa resistência é imposta por obstáculos que possam estar no caminho, como secreções;
- **Índice Cardíaco - IC ($l/min/m^2$):** mede a quantidade de sangue que o coração envia para alimentar os tecidos do corpo;
- **Pressão de Artéria Pulmonar Ocluída - POAP (mmHg):** reflete a pressão medida nos capilares localizados exatamente dentro do pulmão;
- **Pressão de Artéria Pulmonar - PAPM (mmHg):** é a pressão que o sangue exerce quando chega na artéria pulmonar.

4. Sugestões do CEA

Segue um exemplo de tabela para coleta dos dados.

Tabela A.1.2. Sugestão de planilha para a disposição dos dados.

Variável = Nome da variável mensurada		TEMPO (min)					
INDIVÍDUO	GRUPO	T0	T1	T2	T3	...	T13
1	1						
2	1						
3	1						
4	1						
...	...						
n	1						
1	2						
2	2						
3	2						
4	2						
...	...						
n	2						
1	3						
2	3						
3	3						
4	3						
...	...						
n	3						

Nas células em branco deverão ser anotadas as respostas das variáveis observadas no tempo correspondente. Recomendamos a construção de uma planilha para cada variável em estudo.

Para a análise dos dados, um possível modelo é

$$Y_{ijk} = \mu + \alpha_i + \beta_j + \rho_{k(i)} + (\alpha\beta)_{ij} + (\beta\rho)_{jk(i)} + e_{ijk}$$

com

$$\sum_{j=1}^{13} (\beta\rho)_{jk(i)} = 0, \quad k = 1, \dots, n; \quad i = 1, \dots, 4,$$

$$\sum_{k=1}^n (\beta\rho)_{jk(i)} = 0, \quad j = 1, \dots, 13; \quad i = 1, \dots, 4,$$

$$\sum_{i=1}^4 \alpha_i = \sum_{j=1}^{13} \beta_j = \sum_{i=1}^4 (\alpha\beta)_{ij} = \sum_{j=1}^{13} (\alpha\beta)_{ij} = 0$$

em que:

y_{ijk} é a resposta observada no animal k , no instante j , dentro do grupo i ($i=1, 2, 3, 4$; $j=1, \dots, 13$; $k=1, \dots, n$); n é o número de animais em cada grupo;

μ é a média geral das observações;

α_i = efeito fixo do grupo i ;

β_j = efeito fixo do instante j ;

$(\alpha\beta)_{ij}$ = interação entre o grupo i e o instante j ;

$\rho_{k(i)}$ = efeito aleatório do animal k dentro do grupo i ;

$(\beta\rho)_{jk(i)}$ = interação aleatória entre o tratamento no instante j e o animal k dentro do grupo i ;

e_{ijk} = erro aleatório.

Para os efeitos aleatórios supomos que

$$e_{ijk} \sim N(0, \sigma^2),$$

$$\rho_{k(i)} \sim N(0, \sigma_\rho^2),$$

$$(\beta\rho)_{jk(i)} \sim N\left(0, \frac{t-1}{t} \sigma_{\beta\rho}^2\right),$$

todos independentes.

Como consequência dessas suposições, temos:

$$\text{cov} [(\beta\rho)_{jk(i)}, (\beta\rho)_{j'k(i)}] = -\frac{1}{t} \sigma_{\beta\rho}^2, \text{ para } j \neq j' \text{ e}$$

$$\text{cov} [(\beta\rho)_{jk(i)}, (\beta\rho)_{j'k(i')}] = 0, \text{ para } i \neq i',$$

o que sugere que a análise seja baseada em técnicas adequadas para dados longitudinais.

- **Dimensionamento amostral**

Deseja-se investigar se há diferença entre os quatro tratamentos, relativamente à média da variável $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, considerada clinicamente a mais importante. Para comparar os efeitos dos tratamentos considera-se os valores médios observados no último instante (t_{13}) em cada grupo, sendo que estes devem ser comparados dois a dois.

O número de animais necessários em cada grupo, para detectar uma diferença média de Δ unidades por intermédio de um teste com nível de significância α e poder $1-\beta$ é dado por

$$N = \frac{2 \times \sigma^2 \times (Z_{1-\alpha} - Z_{\beta})^2}{\Delta^2}$$

em que $Z_{1-\alpha}$ e Z_{β} são os percentis de ordem $1-\alpha$ e β , respectivamente, da distribuição Normal padrão (Bussab e Morettin, 2002).

Uma estimativa pontual para o desvio padrão das respostas da variável $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ pode ser obtida com os dados amostrais como:

$$\hat{\sigma} = \frac{(\text{maior resposta observada em } t_{13} - \text{menor resposta observada em } t_{13})}{6}.$$

A resposta máxima observada em t_{13} é 460 e a mínima, 131,5. Portanto, uma estimativa para σ é 54,8.

Na Tabela A.1.1 apresentamos tamanhos amostrais calculados para alguns

valores de σ , α e β , considerando $\Delta = 50$.

Tabela A.1.1. Número de animais que devem participar do estudo em cada um dos 4 grupos

α (%)	1- β (%)	σ	N
5	80	40	8
5	80	55	15
5	80	70	28
5	90	40	11
5	90	55	21
5	90	70	38
10	80	40	6
10	80	55	11
10	80	70	20

Por exemplo, para um nível de significância $\alpha = 5\%$ e um poder $(1-\beta) = 90\%$ (admitindo que o desvio padrão σ seja 40) são necessários 11 animais em cada grupo para detectar uma diferença de $\Delta = 50$ unidades nas médias de dois grupos no tempo 13.

Referências bibliográficas

1. Auler Júnior, J.O.C., Miyoshi, E., Fernandes, C.R., Benseñor, F.E., Elias, L. and Bonassa, J. (2002). The effects of abdominal opening on respiratory mechanics during general anesthesia in normal and morbidly obese patients: a comparative study. **Anaesthesia Analgesia**, **94**, 1-8.
2. Bussab, W.O. e Morettin, P.A. (2002). **Estatística Básica**. 5. ed. São Paulo: Saraiva. 526p.
3. Diggle, P.J., Liang, K.Y. and Zeger, S.L. (1994). **Analysis of longitudinal Data**. Oxford: Clarendon Press. 253p.
4. Gattinoni, L., Pelosi, P., Suter, P.M., Pedoto, A., Vercesi, P. and Lissoni, A. (1998). Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease: different syndromes? **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, **158**, 3-11.
5. Singer, J.M. e Andrade, D.F. (1986). **Análise de Dados Longitudinais**. São Paulo: Associação Brasileira de Estatística. 106p.

Apêndice A

Figura A.1

Gráficos de perfis para PaO₂/FiO₂

Gráfico A.1.1: Perfis Individuais Grupo 1

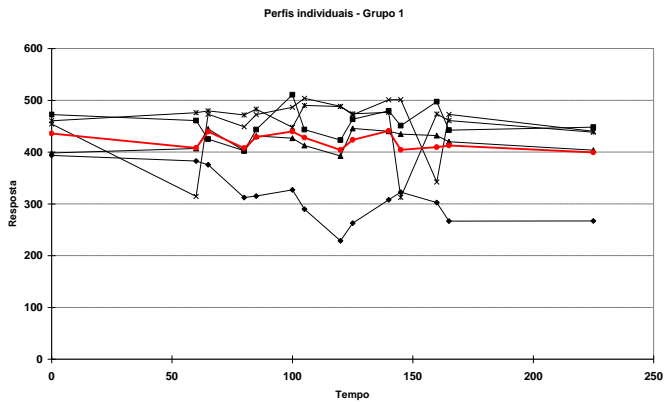


Gráfico A.1.2: Perfis Individuais Grupo 2

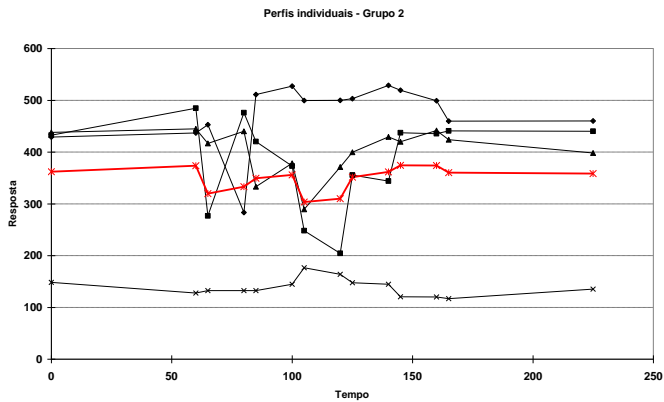


Gráfico A.1.3: Perfis Individuais Grupo 3

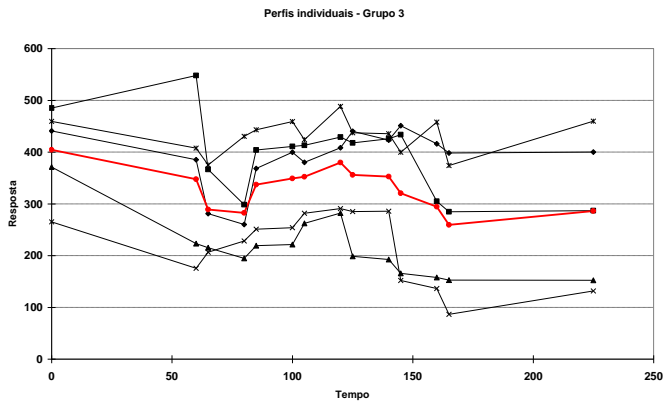


Gráfico A.1.4: Perfis Individuais Grupo 4

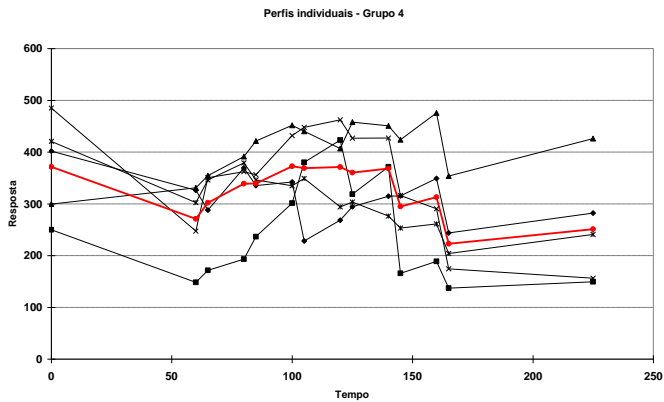


Gráfico A.1.5: Perfis Médios

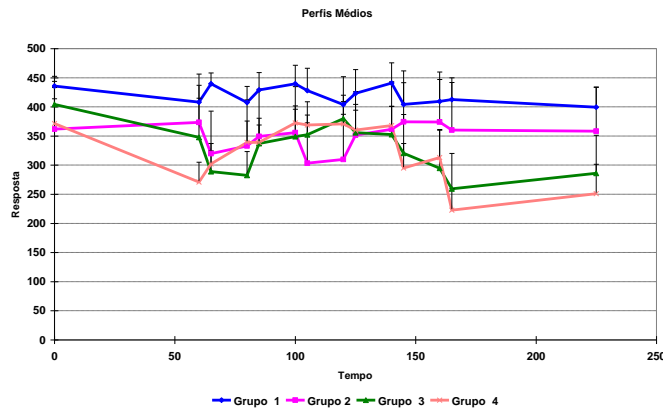


Figura A.2

Gráficos de perfis para Complacência

Gráfico A.2.1: Perfis Individuais Grupo 1

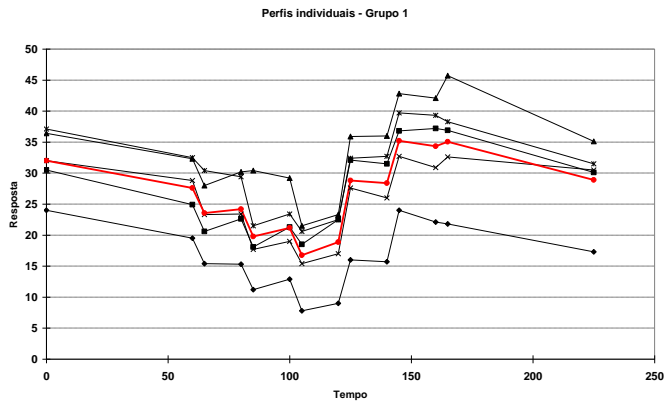


Gráfico A.2.2: Perfis Individuais Grupo 2

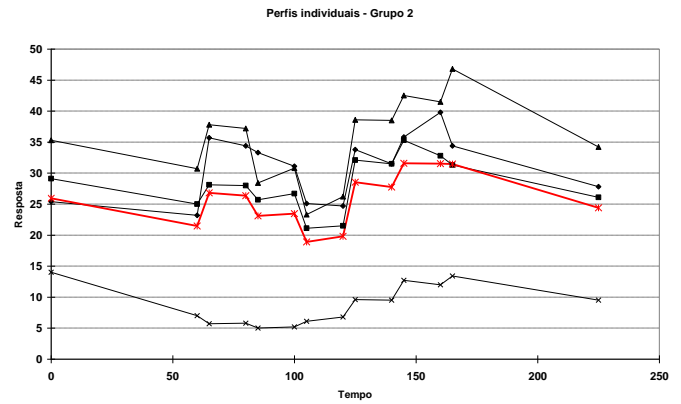


Gráfico A.2.3: Perfis Individuais Grupo 3

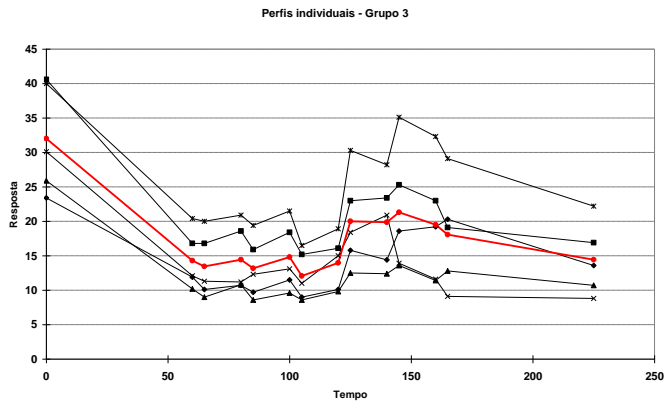


Gráfico A.2.4: Perfis Individuais Grupo 4

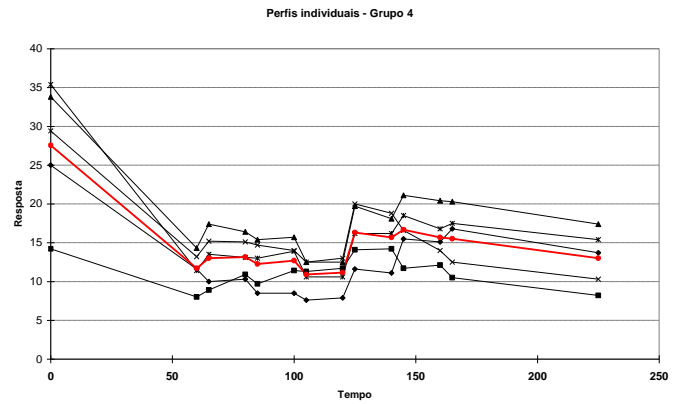


Gráfico A.2.5: Perfis Médios

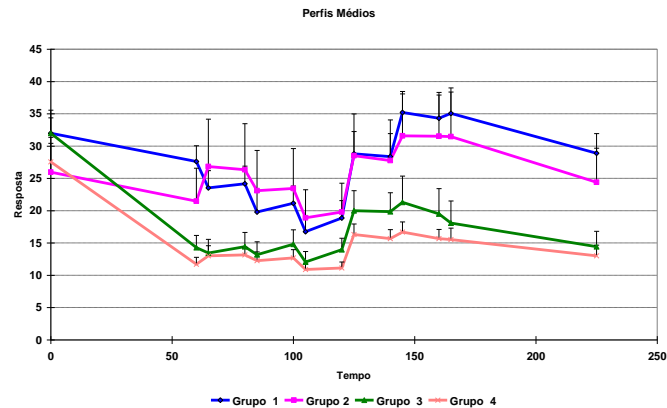


Figura A.3

Gráficos de perfis para Resistência

Gráfico A.3.1: Perfis Individuais Grupo 1

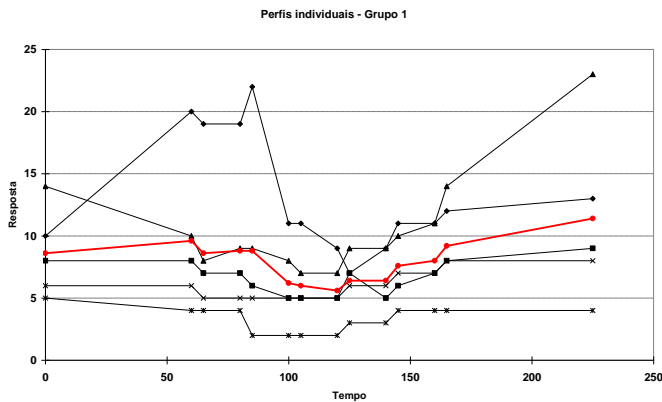


Gráfico A.3.2: Perfis Individuais Grupo 2

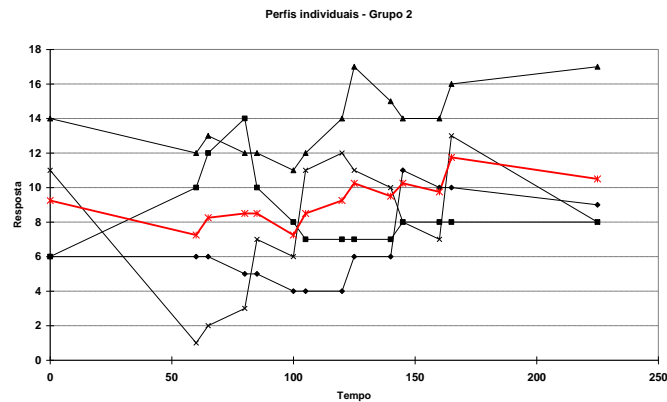


Gráfico A.3.3: Perfis Individuais Grupo 3

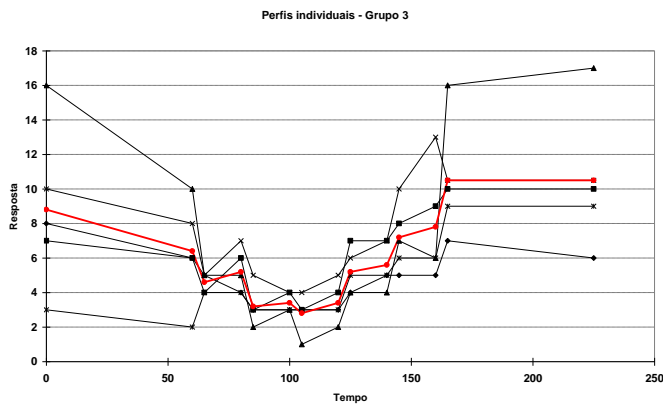


Gráfico A.3.4: Perfis Individuais Grupo 4

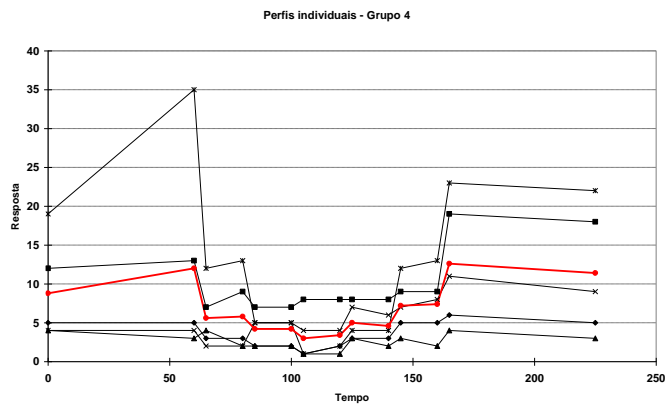


Gráfico A.3.5: Perfis Médios

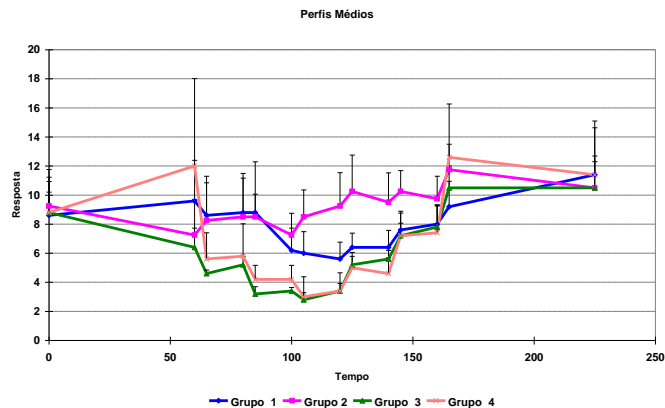


Figura A.4

Gráficos de perfis para PAMP

Gráfico A.4.1: Perfis Individuais Grupo 1

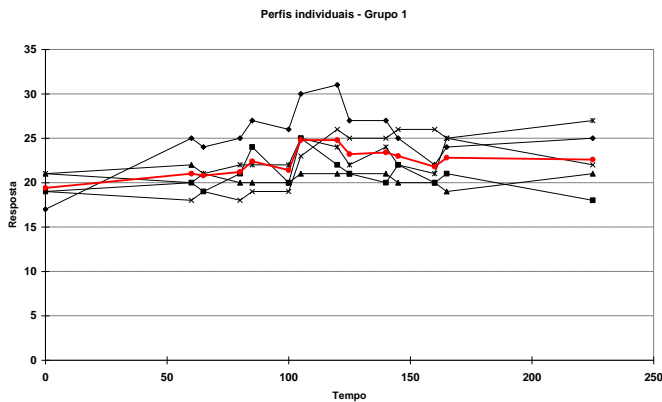


Gráfico A.4.2: Perfis Individuais Grupo 2

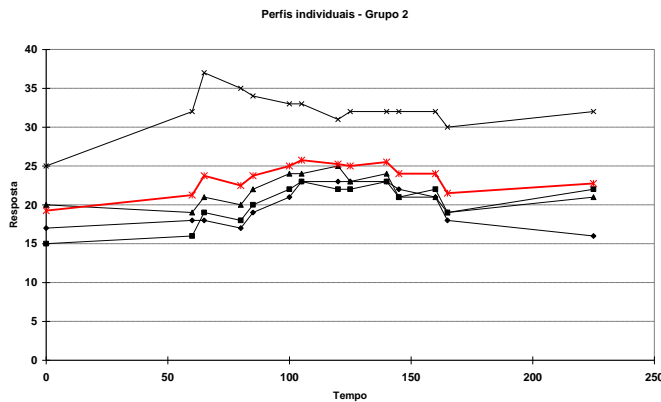


Gráfico A.4.3: Perfis Individuais Grupo 3

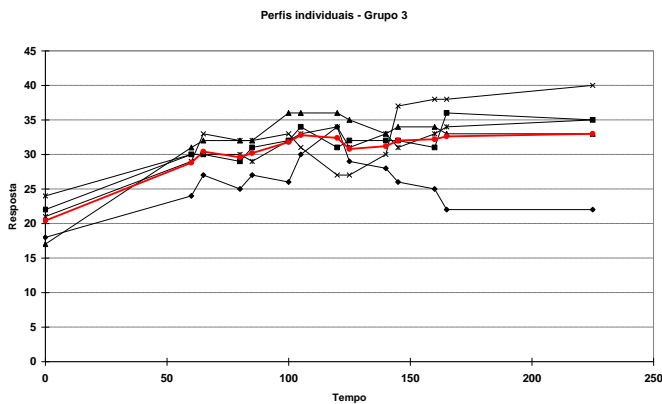


Gráfico A.4.4: Perfis Individuais Grupo 4

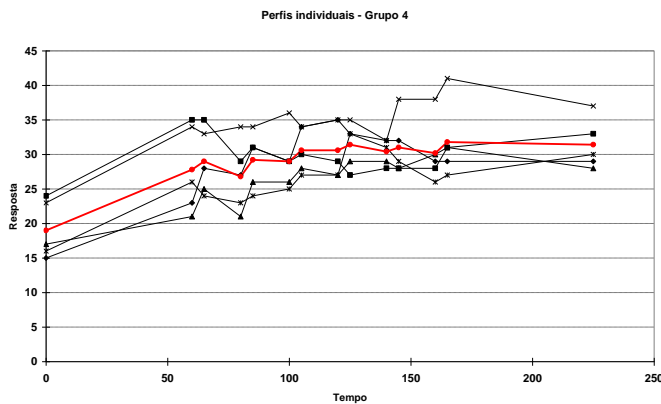


Gráfico A.4.5: Perfis Médios

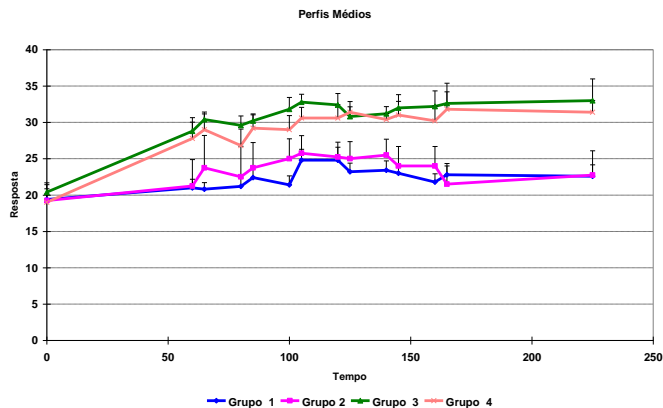


Figura A.5

Gráficos de perfis para POAP

Gráfico A.5.1: Perfis Individuais Grupo 1

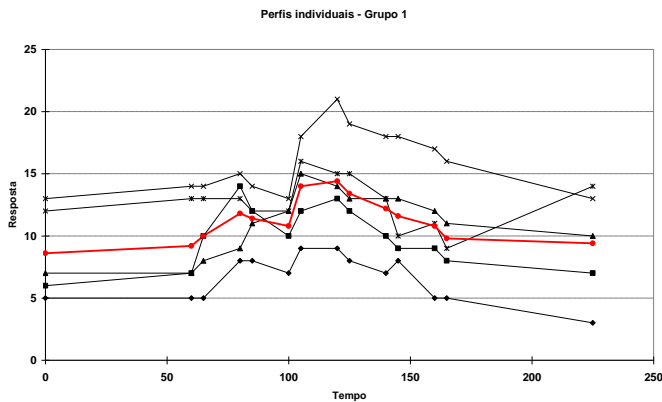


Gráfico A.5.2: Perfis Individuais Grupo 2

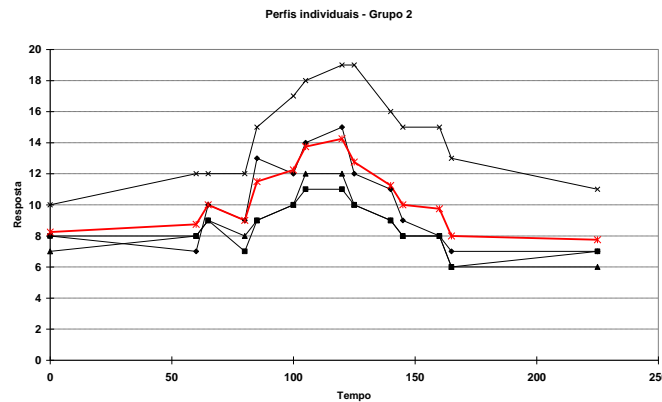


Gráfico A.5.3: Perfis Individuais Grupo 3

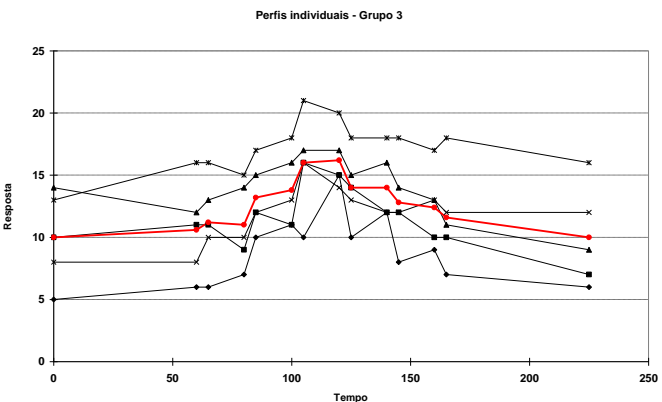


Gráfico A.5.4: Perfis Individuais Grupo 4

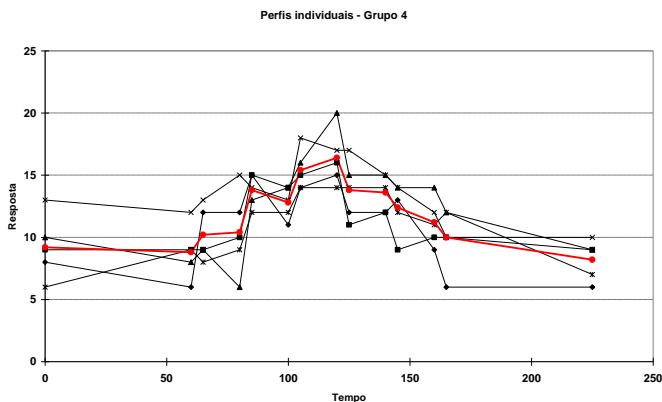


Gráfico A.5.5: Perfis Médios

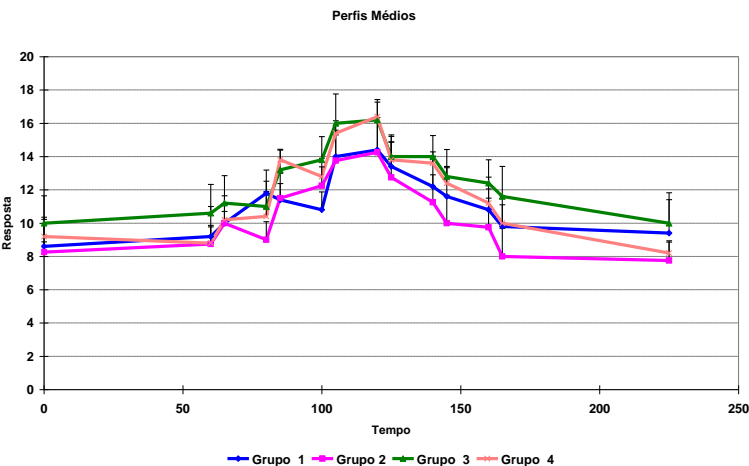


Figura A.6

Gráficos de perfis para Índice Cardíaco

Gráfico A.6.1: Perfis Individuais Grupo 1

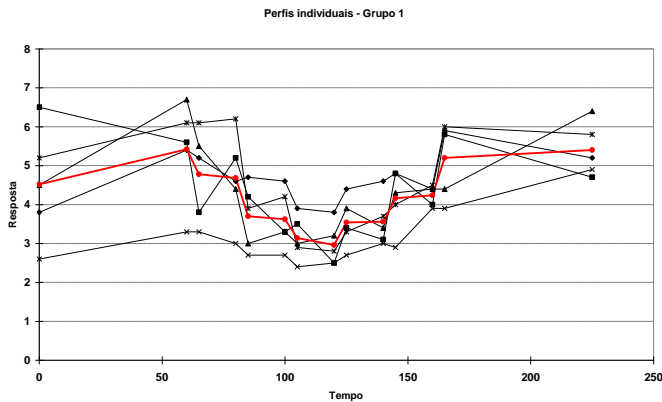


Gráfico A.6.2: Perfis Individuais Grupo 2

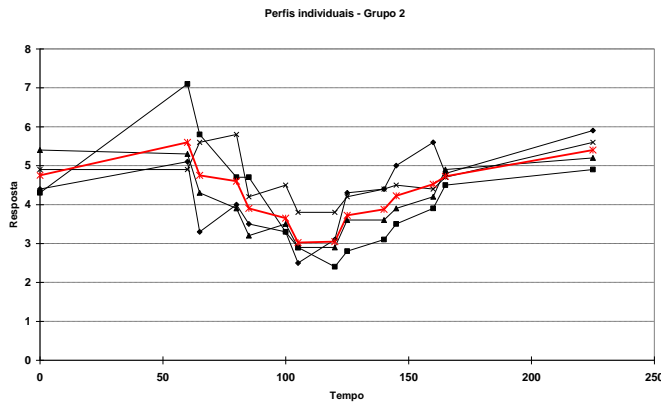


Gráfico A.6.3: Perfis Individuais Grupo 3

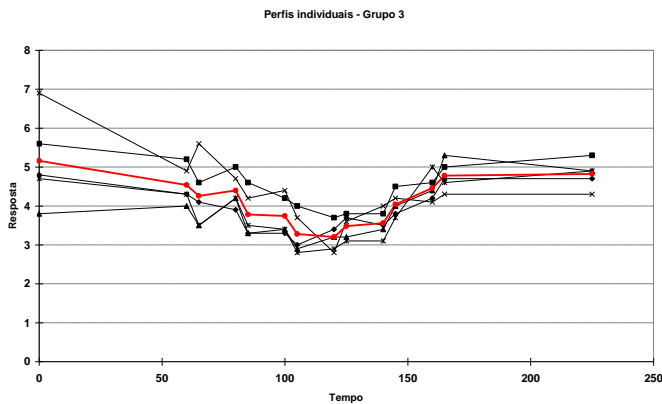


Gráfico A.6.4: Perfis Individuais Grupo 4

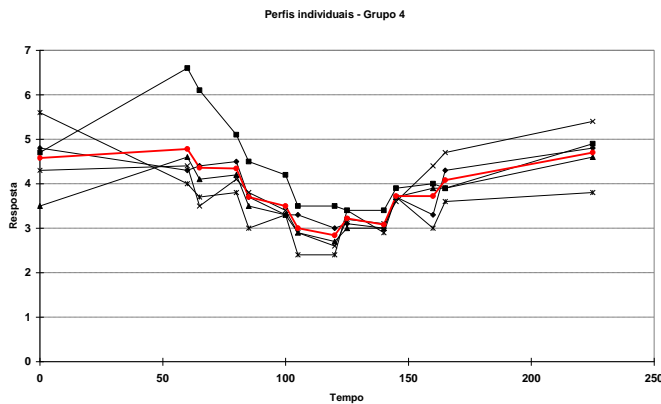
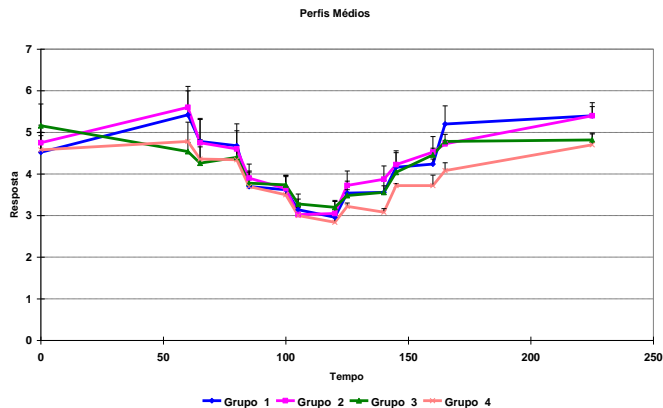


Gráfico A.6.5: Perfis Médios



- **Comentários dos gráficos**

- **PaO₂/FiO₂:** para as respostas da variável PaO₂/FiO₂, nos Gráficos A.1.1 à A.1.4 notamos tendências diferentes nos quatro grupos, entre os instantes t₁ e t₁₂. Os grupos 1 e 2 apresentam menor variabilidade do que os grupos 3 e 4, considerando que no grupo 2 há um animal cujos resultados se apresentam num patamar mais baixo em relação aos demais, fazendo com que a curva média desse grupo seja afetada. No último instante podemos observar que as respostas médias seguem a ordem grupo 1 > grupo 2 > grupo 3 > grupo 4.
- **Complacência:** sobre o comportamento das respostas da variável Complacência, descritos pelos Gráficos A.2.1. a A.2.5., nota-se que nos grupos 1 e 2 há valores mais altos e comportamento semelhante. Os grupos 3 e 4 apresentam respostas médias menores do que os outros dois. Quanto aos perfis gerais percebemos que o grupo 3 destoa dos demais a partir do sétimo instante(t₇), apresentando valores inferiores a todos os outros. No grupo 2 pode-se perceber que o animal citado anteriormente, novamente apresenta respostas muito inferiores aos demais. Através do gráfico de perfis médios, notamos que os grupos 1 e 2 chegam a respostas parecidas ao final, com valores próximos a 30 e 25 ml/cmH₂O, respectivamente. O mesmo ocorre com os grupos 3 e 4, em que as respostas no instante final para estes grupos aproximam-se de 15 ml/cmH₂O . No último instante podemos observar que as respostas médias seguem a ordem grupo 1 > grupo 2 > grupo 3 > grupo 4.
- **Resistência:** as respostas relativas à variável “Resistência” apresentam grande variabilidade nos grupos 1 e 2, gráficos A.3.1 e A.3.5. Os grupos 3 e 4, gráficos A.3.4 e A.3.4, parecem ter comportamento semelhante aos outros dois grupos, entre os instantes t₁ e t₁₂. Exceto pelo grupo 4, podemos afirmar que há uma tendência crescente se observarmos apenas o início e o final do experimento. No final do experimento os valores médios dos grupos 1 e 4

igualam-se, o mesmo acontecendo com os grupos 2 e 3, mas com valores mais abaixo do que os outros.

- PAMP: para a variável PAMP, gráficos A.4.1 a A.4.5, podemos afirmar que no grupo 2 as respostas variam seguindo um mesmo perfil nos animais, porém em patamares diferentes. Com o gráfico dos perfis médios, gráfico A.4.5, notamos que os grupos 1 e 2 apresentam respostas inferiores aos dos grupos 3 e 4. Os grupos 1 e 2 estão em torno de 20 e 25, respectivamente e os grupos 3 e 4 acima de 30. O valor médio final para o grupo 3 é maior do que para o grupo 4.
- POAP: observando as respostas da variável POAP através dos gráficos A.5.1 a A.5.2, percebemos que dentro dos quatro grupos há variações semelhantes entre os instantes t_1 e t_{13} , sendo que geralmente os valores aumentam até o meio do período e depois passam a diminuir, atingindo respostas próximas às iniciais.

O grupo 4 é o que apresenta menor variabilidade.

No final do experimento temos os grupos 3 e 1, nessa ordem, chegando a valores levemente acima dos outros dois, sendo que o grupo 2 é o que apresenta menor resposta média final.

- Índice cardíaco: as respostas para Índice cardíaco, gráficos A.6.1 a A.6.5, seguem perfis semelhantes nos quatro grupos. Nota-se a tendência de elevar-se até chegar no instante t_1 (exceto o grupo 3) para em seguida diminuir até a metade do período, onde os valores recomeçam a crescer até atingir respostas próximas das iniciais em t_{13} .

O grupo 3 apresenta respostas com menor variabilidade. No último instante os grupos 1 e 2 não parecem diferir, com valores acima de 5 l/min/m². Já os grupos 3 e 4, com valores abaixo de 5, parecem diferir, sendo que o grupo 3 apresenta resposta média final levemente maior do que o grupo 4.