

CENTRO DE ESTATÍSTICA APLICADA – CEA – USP
RELATÓRIO DE CONSULTA

TÍTULO: "Estudo comparativo entre anestesia com o uso de ventilação mecânica em circuito sem re-inalação (circuito aberto) versus circuito com re-inalação (circuito fechado) e baixo fluxo, em animais com baixo peso. Estudo experimental em coelhos"

PESQUISADORA: Eliana Bonetti

ORIENTADOR: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior

INSTITUIÇÃO: Faculdade de Medicina Veterinária - USP

FINALIDADE: Tese de Mestrado

PARTICIPANTES DA ENTREVISTA: Eliana Bonetti
Fábio Fernando da Silva
Júlia Maria Pavan Soler
Priscila Rosa

DATA: 27/06/2000

FINALIDADE DA CONSULTA: Sugestões e orientação na análise estatística dos dados.

RELATÓRIO ELABORADO POR: Fábio Fernando da Silva
Priscila rosa

1. INTRODUÇÃO

Na modalidade de anestesia com o volume controlado, têm-se como principais características, o estabelecimento de um volume corrente pelo profissional, que deverá ser entregue ao paciente, e que determinará um pico de pressão inspiratória, que também é dependente da complacência do sistema respiratório do paciente. A restrição nesta modalidade é que se o paciente necessitar de um volume maior do que o fornecido, o equipamento não o fornecerá, podendo ocorrer hipóxia, ou se este for excessivo, pode ocorrer volutrauma. Outra restrição é que se a resistência do aparelho respiratório aumentar, depois de iniciada a assistência ventilatória, a variação da pressão será aumentada. Em relação a estes modos de ventilação há controvérsias na literatura, sobretudo de suas indicações durante a anestesia.

Dentre as espécies animais usadas experimentalmente, os coelhos são talvez os mais difíceis de serem anestesiados por apresentarem uma estreita margem de segurança entre a dose capaz de promover plano anestésico e dose letal. A semelhança entre os parâmetros de mecânica pulmonar, volumes pulmonares e diâmetro traqueal de coelhos adultos e neonatos humanos faz com que estes sejam utilizados como modelos para estudos das disfunções respiratórias e estabelecimento de critérios de ventilação mecânica em pediatria.

O presente estudo tem por objetivo avaliar diferentes modalidades de ventilação mecânicas oferecidas por um mesmo equipamento, durante a anestesia geral dos coelhos, utilizando anestésico inalatório halogenado, e também a viabilidade do uso do circuito fechado (com re-inalação) com baixo fluxo de gases. Trata-se portanto, de um estudo comparativo entre o que é usado atualmente, e o que talvez seja a tendência dentro de uma ventilação mecânica.

2. DESCRIÇÃO DO ESTUDO E DAS VARIÁVEIS

Na realização deste estudo foram empregados 16 coelhos da raça Nova Zelândia, fêmeas, com peso superior a 2kg, fornecidos pelo biotério da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esses animais foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: G1 e G2, sendo que cada animal será seu próprio controle.

Todos os animais receberam medicação pré-anestésica pela via intramuscular, com a finalidade de diminuir o stress pela manipulação.

No G1, grupo com ajuste, o equipamento de ventilação mecânica será ajustado nas diferentes modalidades ventilatórias testadas, de forma que se possibilite uma ventilação adequada tentando manter os parâmetros avaliados dentro dos padrões fisiológicos.

No G2, grupo sem ajuste, faz-se inicialmente os ajustes na modalidade controle (CA-TC), para que se atinjam os padrões estabelecidos, e depois não mais se alteram esses valores. Os únicos ajustes permitidos neste grupo serão a diminuição do fluxo de gases no momento de fechamento do circuito, e na concentração do agente anestésico inalatório para manutenção do plano anestésico.

Cada modalidade ventilatória será testada por vinte minutos, independente do grupo testado.

As principais variáveis resposta deste estudo são:

- Pressão arterial média (mmHg)
- Frequência cardíaca (B.P.M.)
- Pressão parcial de oxigênio arterial (mmHg)
- Pressão parcial de dióxido de carbono arterial (mmHg)
- PH sanguíneo arterial (adimensional)
- Volume corrente (ml)
- Tempo inspiratório (s)
- Pressão positiva ao final da expiração (cm H₂O)
- Pico de pressão inspiratória (cm H₂O)

- Dióxido de carbono exalado (mm Hg)
- Dióxido de carbono re-inhalado (mm Hg)
- Frequência respiratória (I.P.M)
- Fluxo de oxigênio (l/min)
- Fluxo de ar comprimido (l/min)
- Complacência dinâmica (ml / cm H₂O)

As variáveis explicativas são:

- Grupos (com ou sem ajuste)
- Tempo

Estas variáveis foram avaliadas sempre após 20 minutos de ventilação em cada modo de ventilação. Como cada animal foi seu próprio controle, o tipo de circuito e o modo de ventilação utilizado para tanto foram o circuito sem re-inalação e ventilação com tempo controlado e pressão limitada (CA-TC), por já estarem bem estabelecidos dentro da rotina veterinária em pequenos animais bem como na pediátrica. O circuito com re-inalação foi avaliado sob dois modos de ventilação: tempo controlado com pressão limitada (CF-TC), e pressão controlada (CF-PC). Sempre após a avaliação de um modo de ventilação voltava-se para o controle (CA-TC), para que não ocorresse interferência entre os dois circuitos fechados, ou seja, para que os animais voltassem aos parâmetros fisiológicos de ventilação.

Seguem abaixo cada um dos momentos deste experimento:

- *Tempo zero (valor controle)* – momento em que o animal se encontrava dentro dos parâmetros estabelecidos de ventilação. Início do grupo controle: circuito aberto – tempo controlado – limitado a pressão (CA-TC)
- *Tempo 1 (CA1-TC)* – tempo considerado após 20 minutos de ventilação com circuito sem re-inalação, tempo controlado e limitado a pressão.
- *Tempo 2 (CF-TC)* – após 20 minutos de ventilação em circuito com re-inalação, tempo controlado e limitado à pressão.

- *Tempo 3 (CA2-TC)* – após 20 minutos de ventilação em circuito sem re-inalação, tempo controlado e limitado a pressão.
- *Tempo 4 (CF-PC)* – após 20 minutos de ventilação em circuito com re-inalação e pressão controlada.
- *Tempo 5 (CA3-TC)* – após 20 minutos de ventilação em circuito sem re-inalação, tempo controlado e limitado a pressão.

3. ESTÁGIO DO PROJETO

A análise estatística dos dados já foi realizada através de serviço externo ao CEA. Há interesse da pesquisadora em obter algumas orientações.

4. SUGESTÕES DO CEA

Com a finalidade de detectar diferenças dentro dos grupos e entre os grupos, quanto às variáveis: Pico de Pressão Inspiratória (PIP), Volume Corrente (VC), PH Sanguíneo Arterial (PH) e Pressão Parcial de Dióxido de Carbono arterial (PaCO₂), a pesquisadora desenvolveu em seu estudo testes “t” de Student da seguinte maneira:

- para as comparações dentro dos grupos foram utilizados tempos consecutivos, ou seja, as comparações foram feitas entre: *Tempo zero – Tempo 1, Tempo 1 – Tempo 2, ..., Tempo 4 – Tempo 5.*

para as comparações entre os grupos foram utilizados os tempos correspondentes, ou seja, as comparações foram feitas entre: *Tempo zero do G1 – Tempo zero do G2, Tempo 1 do G1 – Tempo 1 do G2, ..., Tempo 5 do G1 – Tempo 5 do G2.*

As análises foram realizadas considerando um nível de significância de 5% para cada um dos testes acima mencionados. Há portanto, a necessidade de um controle do tamanho do nível de significância global.

Para que esta subestimação do nível de significância global seja controlada, deveriam ter sido desenvolvidas comparações múltiplas, tais como: Testes de

Tukey ou de Bonferroni (Neter et.al., 1996). No entanto, é possível aplicar uma correção nos níveis de significância dos testes já executados (comparações de médias 2 a 2), para que os mesmos garantam um nível de significância global de 5%.

A correção que sugerimos é a mesma utilizada no Teste de Bonferroni. Adote um nível de significância global γ , para cada teste T de Student o nível de significância individual assumirá a seguinte forma: $\gamma/2g$. Onde g indica o número total de comparações a serem realizadas para o mesmo conjunto de comparações.

Para o conjunto de comparações realizadas dentro dos grupos, tem-se o seguinte nível de significância:

- dentro do G1: $\gamma/2g = 5\%/2.5 = 0,005$
- dentro do G2: $\gamma/2g = 5\%/2.5 = 0,005$

Para o conjunto de comparações realizadas entre os grupos, tem-se o seguinte nível de significância:

- entre G1 e G2: $\gamma/2g = 5\%/2.6 = 0,004$

Note que foram realizadas 5 comparações dentro de cada grupo e 6 entre os grupos.

Também é de interesse da pesquisadora determinar, para cada grupo de diferentes tempos deste estudo, se ocorrem e como ocorrem, as relações entre as seguintes variáveis: VC x PIP, VC x PaCO₂, VC x PH.

Para verificar se ocorrem as relações citadas acima foi construída a Tabela A, de correlações de Pearson. O campo variação da correlação de Pearson é de -1 a 1. Quando a correlação assume um desses valores, a relação entre as variáveis é perfeita e pode ser descrita exatamente por uma reta. Se o valor da correlação for positivo a relação entre as variáveis é direta ou seja, quando o valor de uma delas aumentar, o valor da outra variável também aumentará. Se a correlação for negativa, a relação entre as variáveis ocorrerá de modo inverso ou seja, se o valor de uma das variáveis aumentar, o valor da outra diminuirá. Portanto, para valores próximos a -1 ou 1 existirá também uma relação porém não será exata. O resultado obtido nesse caso é que também poderemos descrever essa relação por

uma reta porém os pontos não estarão todos sobre a reta e sim ao redor dela e a reta representará a tendência de todo o conjunto.

Quando a correlação assumir zero, dizemos que não há relação entre as variáveis. Entretanto, dificilmente a correlação assumirá os valores exatos -1 , 0 ou 1 . Portanto, sempre estaremos analisando valores próximos a esses limites, e é o que acontece na Tabela A.

Tabela A – Correlação de Pearson entre as variáveis VC, PIP e PaCO₂.

	Grupo	VC x PIP	VC x PaCO ₂	VC x PH
<i>Tempo zero</i>	G1	-0,174	-0,46	-0,077
	G2	0,028	0,152	0,064
<i>Tempo 1</i>	G1	0,064	-0,824	-0,191
	G2	-0,012	-0,565	0,621
<i>Tempo 2</i>	G1	-0,697	-0,306	0,251
	G2	0,637	-0,771	0,845
<i>Tempo 3</i>	G1	0,231	-0,555	0,346
	G2	-0,131	-0,339	0,599
<i>Tempo 4</i>	G1	-0,679	-0,611	0,291
	G2	-0,333	-0,712	0,755
<i>Tempo5</i>	G1	0,179	-0,869	0,685
	G2	-0,038	-0,383	0,096

Os valores em vermelho são os considerados significantes, ou seja, podemos dizer que fixado os respectivos tempos e grupos, as variáveis em questão apresentam relações entre si. Notamos que entre as variáveis VC e PaCO₂ a correlação é negativa, e para as variáveis VC e PH a correlação é positiva, dentre as correlações significantes.

Com isso, ajustamos modelos de regressão para quantificarmos essa relação, ou seja, determinar como é o comportamento entre essas variáveis. Ressaltamos que as correlações encontradas são, somente, para os grupos e tempos fixados, ou seja, a relação entre VC e PH só ocorrerá no grupo 2, fixados os tempos 2 e 4 (ver Tabela A). Para as demais, considerando a amostra obtida, não há evidências de que essas variáveis (VC e PH) estejam relacionadas.

O modelo será da seguinte forma:

$$Y_i = \mu + \alpha X_i + \varepsilon_i$$

$$\varepsilon_i \approx \text{Normal}(0, \sigma)$$

onde:

Y_i : valor da variável resposta para o i-ésimo indivíduo;

μ : média basal;

α : coeficiente da regressão;

X_i : valor da variável preditora para o i-ésimo indivíduo;

ε_i : erro residual.

Nesta análise, iremos considerar como resposta as variáveis PaCO₂ e PH e como variável preditora o VC.

Portanto os modelos encontrados, para os seguintes tempos e grupos fixados, foram:

Variável PaCO₂

- Tempo 1, Grupo 1:

$$\text{PaCO}_2 = 65.2 - 1.52\text{VC}$$

	μ	α
p-value	0.000	0.012

$$R\text{-sq(Adj)} = 62.5\%$$

- Tempo 2, Grupo2:

$$\text{PaCO}_2 = 89.2 - 2.82\text{VC}$$

	μ	α
p-value	0.000	0.025

$$R\text{-sq(Adj)} = 52.7\%$$

- Tempo 4, Grupo 2:

$$PaCO_2 = 86.6 - 2.29VC$$

	μ	α
p-value	0.000	0.047

$$R\text{-sq(Adj)} = 42.5\%$$

- Tempo 5, Grupo 1:

$$PaCO_2 = 60.5 - 1.07VC$$

	μ	α
p-value	0.000	0.005

$$R\text{-sq(Adj)} = 71.4\%$$

Variável PH

- Tempo 2, Grupo 2:

$$PH = 7.16 + 0.0139VC$$

	μ	α
p-value	0.000	0.008

$$R\text{-sq(Adj)} = 66.6\%$$

- Tempo 4, Grupo 2:

$$PH = 7.17 + 0.0121VC$$

	μ	α
p-value	0.000	0.030

$$R\text{-sq(Adj)} = 49.8\%$$

Para os modelos acima, adotando um nível de significância de 5%, todos os modelos são aceitos, pois comparando esse nível de significância com o p-value de cada componente dos modelos, observa-se que todos os p-value se encontram abaixo do nível de significância, indicando a não rejeição dos modelos.

Analisando o $R\text{-sq(Adj)}$, o qual indica o quanto da variabilidade da variável resposta esta sendo explicada no modelo, notamos que em alguns modelos apenas 50% da variabilidade está sendo explicada. Para esses modelos, é recomendada a inclusão de outras variáveis para que uma maior variabilidade seja explicada.

Para os outros modelos, verificamos que a variabilidade explicada está em torno de 70%, indicando um modelo que explica uma grande parte da variabilidade da variável resposta.

5. BIBLIOGRAFIA

Bussab, W. O. e Morettin, P. A. (1987). **Estatística básica**. 4ª edição. São Paulo: Editora Atual.

NETER, J.; Kutner, M.H.; NACHTSHEIN, C.J.; WASSERMAN, W.; (1996); **Applied linear statistical models**. 4ª edição, Chigago, Irwin;

BUSSAB, W.O.; (1988); **Análise de variância e de regressão**. 2ª edição, São Paulo, Atual;