

EDITORIAIS

Boas novas para um novo ano279

Eduardo Passos

A busca pela qualidade281

Silvia R.R. Vieira

ARTIGOS ORIGINAIS

Pancreatite aguda grave em centro de terapia intensiva: análise de 10 anos283

*Fabiane L. De La Vega, Janete S. Brauner, Cássio Borges, Chrystiane Marc,
Carolina Peukert, Carolina Stapenhorst, Silvia R.R. Vieira*

Significado do ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume em pacientes com
insuficiência respiratória aguda: avaliação por tomografia computadorizada290

*Silvia R.R. Vieira, Louis Puybasset, Qin Lu, Jack Richecoeur,
Philippe Cluzel, Pierre Coriat, Jean-Jacques Rouby*

Lavagem expiratória versus otimização da ventilação mecânica convencional
durante hipercapnia permissiva em pacientes com insuficiência respiratória aguda308

*Jack Richecoeur, Qin Lu, Silvia R.R. Vieira, Louis Puybasset,
Pierre Kalfon, Pierre Coriat, Jean-Jacques Rouby*

Avaliação por tomografia computadorizada da hiperdistensão pulmonar induzida por
PEEP em indivíduos normais e em pacientes com insuficiência respiratória aguda323

*Silvia R.R. Vieira, Louis Puybasset, Jack Richecoeur, Qin Lu,
Philippe Cluzel, Pablo Gusman, Pierre Coriat, Jean-Jacques Rouby*

Comparação de três métodos para medida das curvas de complacência
em pacientes com insuficiência respiratória aguda336

*Qin Lu, Silvia R.R. Vieira, Jack Richecoeur, Louis Puybasset,
Pierre Kalfon, Pierre Coriat, Jean-Jacques Rouby*

ARTIGOS ESPECIAIS

Contribuições para o entendimento da principal causa de morte
em unidades de tratamento intensivo: a sepse350

Gilberto Friedman

Posição prona como estratégia ventilatória em pacientes com lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda	376
<i>Graziela Torres, Silvia R.R. Vieira</i>	
Interação coração-pulmão em pacientes críticos: aplicação da ventilação mecânica como terapêutica não farmacológica na disfunção ventricular	382
<i>Luis A. Nasi, Graziela Torres, Waldomiro C. Manfrói</i>	
Nutrição e imunidade	388
<i>Sérgio H. Loss</i>	
Efeitos protetores do choque térmico na sepse e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica	397
<i>João M.L. Fonseca, Sergio P. Ribeiro</i>	
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	407
GUIDELINES FOR MANUSCRIPT SUBMISSION.....	413
ÍNDICE REMISSIVO 1999	419

Boas novas para um novo ano

Sempre com a finalidade de recuperar e estimular a produção científica dos Serviços que se destacam no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, estamos entregando a última revista de 1999. Este número reúne trabalhos elaborados por um grupo dos mais qualificados, integrado pelos colegas do Centro de Tratamento Intensivo, sob a coordenação da Professora Silvia Regina Rios Vieira, que retorna de um período de estudos na França.

A Professora Silvia, desde sempre, contribuiu para a organização da Revista HCPA. Portanto, é com justiça que a temos neste número como editora associada, encerrando mais um ano e já voltados para o próximo. E voltados para um próximo ano com muitas novidades.

Em 2000, a Revista HCPA completa 20 anos de existência, já madura para divulgar de forma cada vez melhor o nosso trabalho. Ela segue na Internet e, a partir do próximo número, recebe a colaboração administrativa da Fundação Médica. Com isto, poderá abrir espaço para patrocinadores e vender assinaturas, revestindo-se de um caráter cada vez mais amplo.

Com estas perspectivas excelentes, encerramos este número mais uma vez com um convite à participação de todos os colegas para enviarem seus trabalhos para a Revista HCPA. Ela segue aberta a todos os pesquisadores individualmente, e também aos pesquisadores interessados em propor números que enfoquem a produção de um grupo específico.

Good news for a new year

As we move along with our aim of recovering and stimulating the scientific production of the outstanding Services at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, we present the last 1999 issue of *Revista HCPA*. This is a collection of works by a highly qualified group of colleagues from the Intensive Care Center, coordinated by Professor Silvia Regina Rios Vieira, who has recently returned from a period of studies in France.

Professor Rio Vieira has long contributed to the organization of *Revista HCPA*. Therefore, it is an honor to have her as Associate Editor in the present issue, which closes one year and already looks into the next. And the next year is full of great expectations.

In 2000, we celebrate the 20th anniversary of *Revista HCPA*. Along these years, our journal has matured as a medium of expression for the work developed at our Institution. *Revista HCPA* continues on the Internet, and starting with the next issue, it will received administrative support from the Medical Foundation. This will result in more flexibility for obtaining other types

of sponsorships and for selling subscriptions, opening up the scope of the journal.

With such an excellent perspective, we end this volume with yet another invitation to all colleagues to submit their work to *Revista HCPA*. We are open to all individual researchers, and to those who would like to propose issues that are focused on the work of specific groups.

Eduardo Passos
Editor

A busca pela qualidade

O Centro de Tratamento Intensivo (CTI) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) iniciou suas atividades na década de 70 quando situava-se no quarto andar do HCPA e consistia de uma unidade de apenas três leitos. Posteriormente, com a ativação progressiva do HCPA, o CTI foi ampliado e transferido para uma área física maior, no 13º andar do hospital. Inicialmente com 11 leitos, a unidade foi sendo ampliada progressivamente até atingir, após a última reforma ocorrida em 1996, o total de 33 leitos.

Já na década de 80, o CTI caracterizava-se por um alto grau de eficiência e resolutividade, atingindo bons padrões de resultados, comparáveis a serviços de países mais desenvolvidos e atraindo a atenção de médicos residentes, que desde logo passaram a considerar os estágios no CTI como fundamentais para seu treinamento.

Em 1989, o CTI do HCPA criou o primeiro Programa de Residência Médica de Medicina Intensiva no Brasil, creditado junto ao Ministério de Educação e Cultura, considerado hoje como modelar em todo o território nacional. Com a instituição da Residência Médica no CTI, ficou clara a necessidade de incentivar os componentes do serviço a procurar um melhor treinamento acadêmico.

Na década de 90, vários de nossos intensivistas realizaram formação acadêmica em nível de mestrado e/ou doutorado, visando um melhor treinamento na área de pesquisa. Quatro componentes do grupo foram, inclusive, buscar aperfeiçoamento no exterior, concluindo formação em nível de doutorado e, ou, pós-doutorado.

Em 1997, criou-se a primeira disciplina de Terapia Intensiva da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), incorporando os ensinamentos básicos do atendimento ao paciente criticamente enfermo ao currículo da nossa faculdade.

Atualmente, constituímos o Serviço de Medicina Intensiva, cujo corpo clínico é composto por 28 médicos, cinco professores da FAMED-UFRGS e 23 contratados do HCPA. Neste grupo, todos têm título de especialista em Terapia Intensiva, cinco são doutores em Medicina, vários são mestres em Medicina e alguns estão em vias de realização de tese de mestrado ou doutorado. Além de atuarmos na área de ensino e assistência, estamos formando um grupo de pesquisa cujo objetivo é buscar o desenvolvimento da pesquisa em Terapia Intensiva, uma área que ainda enfrenta muitas dificuldades por estar ainda em desenvolvimento em todo o mundo.

Na área da enfermagem, o Serviço de Enfermagem em Terapia Intensiva é composto por 32 enfermeiros assistenciais, 125 técnicos de

enfermagem, um enfermeiro chefe de unidade e um enfermeiro, professor da Escola de Enfermagem da UFRGS, chefe de serviço. Vários componentes deste grupo realizaram ou estão realizando cursos de pós-graduação, visando a aprimorar sua formação acadêmica. Dentre as atividades desenvolvidas pelo grupo de enfermagem em Terapia Intensiva temos: tarefas assistenciais junto aos pacientes da unidade; ensino de alunos da Escola de Enfermagem da UFRGS; realização de projetos de pesquisa; programa de educação continuada de toda a equipe de enfermagem, o que assegura um impulso constante à missão institucional de formação e aprimoramento de recursos humanos.

Com o crescimento e o aprimoramento dos membros de nossa equipe de trabalho também está crescendo nossa produção científica. No presente número da Revista HCPA apresentamos alguns trabalhos originais ou de revisão, realizados por membros da nossa equipe, refletindo parte da nossa produção científica dos últimos anos.

Silvia Regina Rios Vieira
Editora Associada
Serviço de Medicina Intensiva
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Pancreatite aguda grave em centro de terapia intensiva: análise de 10 anos

Fabiane L. De La Vega¹, Janete S. Brauner²,
Cássio Borges³, Chrystiane Marc³, Carolina Peukert³,
Carolina Stapenhorst³, Sílvia R.R. Vieira⁴

OBJETIVO: Avaliar etiologia, complicações, tratamento, tempo de internação – hospitalar e em centro de terapia intensiva – e mortalidade de todos os pacientes internados por pancreatite aguda no centro de tratamento intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1999.

MATERIAIS E MÉTODOS: Realizamos um estudo de coorte histórico, no qual foram avaliados 57 pacientes, 37% do sexo feminino e 63% do sexo masculino, com média de idade de 48 ± 17 anos. Os pacientes foram divididos em dois grupos – sobreviventes ($n=26;45,6\%$) e não-sobreviventes ($n=31;54,4\%$) –, e foram comparados quanto a tempo de internação, critérios de Ranson e de Glasgow modificados, APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation), falências orgânicas, procedimentos cirúrgicos, nutrição parenteral e antibióticos recebidos

RESULTADOS: As etiologias mais frequentes foram alcoólica (37%) e biliar (31%). A mortalidade foi de 54,4%. Os sobreviventes apresentaram maior tempo de internação que os não-sobreviventes (47 ± 36 dias contra 21 ± 20 dias). Os não-sobreviventes apresentaram maiores taxas de falências orgânicas (respiratória, renal e cardiovascular) e maior número de critérios de Ranson e de Glasgow modificados, quando comparados aos sobreviventes. Os parâmetros restantes foram semelhantes entre os dois grupos.

CONCLUSÕES: Para melhor avaliar os motivos da alta taxa de mortalidade identificada neste grupo, neste período, seria necessário um trabalho prospectivo com melhor controle dos fatores interferentes e que incluísse ainda a avaliação dos casos de pancreatite aguda com critérios de gravidade que não são admitidos no centro de tratamento intensivo.

Unitermos: Pancreatite aguda grave; fatores prognósticos; falência de múltiplos órgãos; terapia intensiva.

Severe acute pancreatitis in a critical care unit: a 10-year evaluation

OBJECTIVE: To evaluate etiology, complications, treatment, hospital and intensive care unit stay and mortality in all patients hospitalized in the intensive care unit of Hospital de Clínicas de Porto Alegre with acute pancreatitis, from January 1st, 1990 to December 31st, 1999.

¹ Residente, Terapia Intensiva do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Rua Walter Só Jobim 556/404, CEP 91050-230, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone: +55-51-9956-8984.

² Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Acadêmicos, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

⁴ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

MATERIALS AND METHODS: We performed a historical cohort study with 57 patients, 37% female and 63% male, with an age average of 48 ± 17 years. Patients were classified in two groups – survivors ($n=26$, 45.6%) and non-survivors ($n=31$, 54.4%) – and compared considering hospital and intensive care unit stay, Ranson's and modified Glasgow's signs, APACHE II (acute physiology and chronic health evaluation), organ failure, surgery, parenteral nutrition and antibiotics.

RESULTS: The most common causes of severe acute pancreatitis were alcohol (37%) and gallstones (31%). Mortality was 54.4 %. Hospital stays were longer for survivors than for non-survivors. Non-survivors presented more organ failures (respiratory, renal and cardiovascular failures) and more Ranson's and modified Glasgow's signs than survivors. Other parameters were similar in both groups.

CONCLUSIONS: In order to better evaluate the reasons for the high rate of mortality identified in the present group in the studied period it would be necessary to perform a prospective study with stronger control of the interfering factors, including an evaluation of the cases of severe acute pancreatitis that are not admitted in the intensive care unit.

Key -words: Severe acute pancreatitis; prognostic signs; multiple organ failure; intensive care.

Revista HCPA 1999;19(3):283-9

Introdução

Pancreatite aguda é uma doença comum, com incidência entre 12 e 38 casos por 100.000 habitantes ao ano (1,2). Cerca de 13 a 30% (1-4) destes casos apresentam características de gravidade e risco de vida, necessitando suporte intensivo. Nos últimos 30 anos, a mortalidade reduziu de 25-30% para 6-15% para todos os casos de pancreatite (1,4), e de aproximadamente 62% para 30-38% para os casos de pancreatite aguda grave (3,5). Diversos fatores têm colaborado com esta diminuição da mortalidade. Entre os principais estão o desenvolvimento de técnicas de imagem, que permitem a identificação precoce de complicações, o desenvolvimento da terapia intensiva, do suporte nutricional e o uso rotineiro de antibióticos (6-10).

Existe um grande interesse em identificar precocemente os casos que vão evoluir de forma grave. Para isto, desenvolveram-se diversos sistemas prognósticos. No entanto, nenhum destes mostrou-se suficientemente acurado para a identificação dos casos que desenvolverão falências orgânicas ou complicações locais, antes que estas se tornem clinicamente evidentes. Os sistemas

clínico-bioquímicos (Ranson, Glasgow modificado) têm uma acurácia de 80% apenas após 48 horas (1,7). O sistema APACHE (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) mostrou-se o melhor método para prever a gravidade do episódio de pancreatite aguda na admissão, com uma sensibilidade de 61-79% (1,11). Os métodos de imagem são essenciais para o diagnóstico não-invasivo de necrose pancreática, que está associada com aumento da mortalidade. A tomografia computadorizada de abdômen apresenta uma acurácia de mais de 90% para diagnóstico de necrose pancreática (3). No entanto, pode haver dificuldade para quantificar o grau de necrose pancreática, levando, assim, à estimativa incorreta da gravidade da doença (12).

Durante as primeiras 72 horas de evolução de um episódio de pancreatite aguda, ocorre uma fase de síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS), que pode ser seguida de sepse ou complicações locais, com risco de falência orgânica múltipla e óbito. Das complicações locais, é especialmente importante a identificação da necrose pancreática infectada, que pode levar a uma mortalidade de 20 a 50% (1,3,9). A falência

orgânica está presente em mais de 92% dos óbitos, e a falência de mais de um órgão aumenta muito o risco de morte. Os sistemas mais frequentemente lesados são pulmonar, renal, cardiovascular, sistema nervoso central, coagulação e gastrointestinal (1,6). A intervenção cirúrgica pode tornar-se necessária devido a complicações locais, tais como: necrose pancreática extensa ou infectada, pseudocisto, abscesso pancreático ou hemorragia (1).

O tempo médio de internação em centro de terapia intensiva (CTI) para pacientes com pancreatite aguda grave é de 7 a 12 dias, e o tempo de internação hospitalar varia de 40 a 226 dias (1,10). No entanto, os pacientes que sobrevivem a um episódio de pancreatite aguda grave têm grande chance de retornar a uma vida normal (1,3).

Em resumo, apesar dos avanços no conhecimento da fisiopatologia, do desenvolvimento de técnicas de diagnóstico mais acuradas, do maior conhecimento sobre a implicação das infecções na mortalidade, do papel da cirurgia, dos antibióticos profiláticos e das técnicas de suporte avançado, a mortalidade permanece alta. Realizamos este trabalho com o objetivo de conhecer a evolução dos pacientes com pancreatite aguda grave que internaram no CTI do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Materiais e métodos

Foram incluídos no estudo todos os

pacientes que internaram no CTI do HCPA com diagnóstico de pancreatite aguda no período de janeiro de 1990 a dezembro de 1999. Os dados foram coletados através dos registros de internações e revisão de prontuários, e após foram processados no software Microsoft Excel. Os pacientes foram avaliados quanto a sexo e idade, etiologia da pancreatite, ocorrência de complicações clínicas, tempo de nutrição parenteral, cirurgias realizadas, antibióticos recebidos, taxa de mortalidade e a gravidade, de acordo com critérios de Ranson, Glasgow modificados e APACHE II. Foram consideradas complicações clínicas a ocorrência de falências orgânicas pelos critérios mostrados na tabela 1. A coleta foi considerada adequada quando pelo menos nove dos 11 critérios de Ranson e seis dos critérios de Glasgow modificados eram conhecidos. Os pacientes foram classificados em dois grupos de acordo com a evolução (sobreviventes e não-sobreviventes), e os dois grupos foram comparados entre si. A análise estatística foi realizada por teste t não pareado para variáveis quantitativas, e χ^2 para variáveis qualitativas.

Resultados

No período de estudo foram avaliados 57 pacientes; destes, 36,8% (n=21) eram do sexo feminino e 63,2% (n=36) eram do sexo masculino. A média de idade foi de $48,1 \pm 17,3$ anos (tabela 2). As etiologias mais comuns de pancreatite aguda grave foram alcoólica (37%) e biliar (31%). Em 25% dos casos não foi

Tabela 1. Critérios para falências orgânicas

Falência respiratória	Uso de ventilação mecânica SARA ^a
Falência renal	Uréia >200 mg/dl ou creatinina >3,5 mg/dl Necessidade de diálise
Falência cardiovascular	Necessidade de drogas vasoativas ^b
Falência hepática	Tempo de protrombina < 45% Bilirrubinas >6mg/dl
CIVD ^c	Plaquetas < 20.000 Fibrinogênio <1 d-dímeros >0,25

^a SARA = síndrome da angústia respiratória aguda; ^b dopamina, dobutamina ou noradrenalina; ^c CIVD = coagulação intravascular disseminada.

Tabela 2. Características clínicas dos pacientes

	Não-sobreviventes N=31 (54,4%)	Sobreviventes N=26 (45,6%)	Total N=57	P
Sexo Feminino N (%)	12 (38,7)	9 (34,6)	21 (36,8)	0,5817 ^a
Masculino N (%)	19 (61,3)	17 (65,4)	36 (63,2)	
Idade ^b	50 ± 18,3	45 ± 15,9	48 ± 17,3	0,1253 ^c
Tempo internação em CTI ^{b, d}	11 ± 11,9	20 ± 23,5	15 ± 18,5	0,0434 ^c
Tempo de internação hospitalar ^b	22 ± 20,5	47 ± 36,4	33 ± 31,3	0,0014 ^c

^a χ^2 ; ^b dados mostrados como média ± DP; ^c Teste t; ^d CTI = centro de tratamento intensivo

possível identificar a etiologia, e em 7% (4 casos) a pancreatite aguda foi atribuída a outras causas (HIV, carcinoma de vesícula, hipertrigliceridemia e pós-operatório de cirurgia abdominal). De acordo com os achados cirúrgicos, de ecografia ou de tomografia computadorizada, os casos foram classificados como pancreatite necro-hemorrágica em 31 casos (54,4%), e como edematosa em 14 casos (24,6%). Em 20% dos casos não havia dados suficientes para classificar o caso de pancreatite (tabela 3).

Dos 57 pacientes, 26 tiveram alta hospitalar e 31 evoluíram a óbito, com uma mortalidade hospitalar total de 54,4%. Na primeira semana de internação no CTI ocorreram 45% dos óbitos, sendo que 50% destes ocorreram nas primeiras 72 horas.

A comparação entre o grupo dos sobreviventes e o grupo dos não-sobreviventes não mostrou diferença estatisticamente significativa quanto a sexo, idade, etiologias mais comuns e classificação da pancreatite

(tabelas 2 e 3).

O tempo de internação hospitalar foi de 47 ± 36,4 dias para os pacientes que tiveram alta, e de 22 ± 20,5 dias para os pacientes que evoluíram a óbito ($P=0,001$). O tempo de internação em CTI foi de 20 ± 23,5 dias nos sobreviventes, e 11 ± 11,9 dias nos não sobreviventes ($P=0,04$) (tabela 2).

Os critérios de Ranson nas primeiras 48 horas foram obtidos em 46 pacientes, com média de 4,38 ± 2,22 critérios presentes nos não-sobreviventes (26 pacientes), e 2,31 ± 1,44 no grupo dos sobreviventes (20 pacientes) ($P=0,0001$) (tabela 4).

Os critérios de Glasgow modificados foram significativamente diferentes entre sobreviventes e não-sobreviventes ($P=0,004$), com média de 2,78 ± 1,56 e 4,11 ± 1,32 critérios presentes, respectivamente. A coleta de dados nas primeiras 48 horas foi adequada em 61,4% dos casos (17 não-sobreviventes e 18 sobreviventes) (tabela 4).

O APACHE, realizado nas primeiras 24

Tabela 3. Etiologia e classificação da pancreatite

		Não sobreviventes N (%)	Sobreviventes N (%)	Total N (%)	χ^2 P
Etiologia	Alcoólica	11 (35,5)	10 (38,5)	21 (36,8)	0,4951
	Biliar	9 (29,0)	9 (34,6)	18 (31,6)	
	Outros	1 (3,2)	3 (11,5)	4 (7,0)	
	Desconhecida	10 (32,3)	4 (15,4)	14 (24,6)	
Classificação	Necro-hemorrágica	17 (54,8)	14 (53,8)	31 (54,4)	0,8643
	Edematosa	9 (29,3)	5 (19,2)	14 (24,6)	
	Desconhecido	5 (16,1)	4 (15,4)	12 (21,0)	

Tabela 4. Testes prognósticos

	Não sobreviventes Média ± DP ^a	Sobreviventes Média ± DP ^a	Total Média ± DP ^a	Teste t P
Ranson	4,5 ± 2,22	2,3 ± 1,4	3,5 ± 2,2	<0,0001
Glasgow modificado	4,1 ± 1,3	2,8 ± 1,6	3,4 ± 1,6	0,0045
APACHE II ^b	16,5 ± 6,5	13,4 ± 9,2	15,2 ± 7,7	0,1550
Nº de falências orgânicas	2,6 ± 0,95	1,0 ± 1,04	1,9 ± 1,26	<0,0001

^aDP = Desvio Padrão; ^bAPACHE II = *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*

horas de pancreatite, foi obtido em apenas 32 pacientes (56,1%), 13 sobreviventes (50%) e 19 não-sobreviventes (61%), com média de 16,47 ± 6,48 e 13,38 ± 9,25, respectivamente, não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos (tabela 4).

A média de falências orgânicas foi de 2,6 ± 0,95 para os não sobreviventes, e 1,04 ± 1 para os sobreviventes ($P < 0,0001$). O grupo dos não-sobreviventes apresentou uma frequência maior de falências respiratória ($P = 0,0002$), cardiovascular ($P = 0,0002$) e renal ($P = 0,0008$) quando comparado ao grupo dos sobreviventes. A presença da associação de falências respiratória, renal e cardiovascular também foi maior nos não-sobreviventes do que nos sobreviventes ($P = 0,0003$) (tabela 5).

Os pacientes receberam uma média de 19,5 dias de NPT (nutrição parenteral total), sem diferença entre os dois grupos. Foi utilizada uma média de 4,56 antibióticos diferentes por paciente, sem diferença entre os dois grupos. Os antibióticos mais utilizados

foram metronidazol, gentamicina, imipenen, quinolonas, ampicilina, vancomicina e clindamicina (tabela 6).

Quarenta e quatro pacientes foram submetidos a um total de 112 cirurgias. Os procedimentos cirúrgicos mais frequentes foram desbridamento de necrose pancreática (70 procedimentos em 33 pacientes), drenagem de abscessos, procedimentos de drenagem de vias biliares, jejunostomia e drenagem de pseudocisto. Não houve diferença entre os dois grupos quanto ao número de cirurgias por paciente, nem quanto ao número de pacientes que foram submetidos a cirurgias (tabela 6). Dos pacientes que foram submetidos a cirurgia, 28 tinham pancreatite necro-hemorrágica, sete tinham pancreatite edematosa e nove não foram classificados. Dos sete pacientes com pancreatite edematosa, dois foram submetidos à laparotomia exploradora, dois à colecistectomia, dois à drenagem de abscessos intra-abdominais e um a toracotomia por

Tabela 5. Falências orgânicas

	Não sobreviventes N (%)	Sobreviventes N (%)	Total N (%)	χ^2 P
Falência respiratória	30 (96,8)	15 (57,7)	45 (78,9)	0,0002
Falência renal	17 (54,8)	3 (11,5)	20 (35,1)	0,0008
Falência cardiovascular	23 (74,2)	6 (23,1)	29 (50,9)	0,0002
Falência hepática	8 (25,8)	3 (11,5)	11 (19,3)	0,1776
CIVD ^a	3 (9,7)	0 (0)	3 (5,3)	0,2095
Falências respiratória, renal e cardiovascular combinadas	14 (45,2)	1 (3,8)	15 (26,3)	0,0003

^aCIVD = Coagulação Intravascular Disseminada

Tabela 6. Tratamento realizado

	Não sobreviventes Média ± DP ^a	Sobreviventes Média ± DP ^a	Total Média ± DP ^a	Teste t P
Número de antibióticos	4,48 ± 2,6	4,65 ± 3,1	4,56 ± 2,8	0,4106
Número de cirurgias	1,7 ± 1,6	2,27 ± 3,0	1,96 ± 2,3	0,1985
Tempo de NPT ^b	18,1 ± 16,1	21,0 ± 14,5	19,6 ± 15,2	0,3003

^a DP = Desvio Padrão; ^b NPT = nutrição parenteral total

hemorragia torácica. O grupo de pacientes que foi submetido à cirurgia teve mortalidade de 59%, enquanto o grupo que recebeu apenas tratamento clínico intensivo teve mortalidade de 38%, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa.

Discussão e Conclusões

Nesta revisão de 57 pacientes com pancreatite aguda grave, verificou-se que a etiologia mais freqüente foi a alcoólica, da mesma forma que foi descrita por Ranson et al. (5), e posteriormente na Europa por Uhl et al. (6) e no Japão por Watanabe (2). Cerca de 25% das etiologias da pancreatite não foram identificadas, dado este semelhante com a literatura, onde em torno de 10 a 20% dos casos são classificados como idiopáticos (13). A mortalidade deste grupo de pacientes foi alta (54,4%), acima da atualmente descrita na literatura, provavelmente devido à gravidade dos pacientes estudados, conforme pode ser avaliado pela presença de valores elevados de critérios prognósticos e pelo alto número de falências orgânicas encontradas.

Características gerais da população estudada, como sexo, idade e etiologia, isoladamente, não se mostraram úteis na identificação do prognóstico, da mesma forma que em outras séries descritas (6,7). Os tempos de internação hospitalar e em CTI foram semelhantes aos descritos na literatura (1).

Os pacientes apresentaram escores elevados nos critérios prognósticos testados, identificando uma população de pacientes com doença muito severa, admitidos no CTI por pancreatite aguda grave. O número de falências orgânicas e critérios de Ranson foram

significativamente maiores no grupo que evoluiu a óbito, como descrito em outras séries de pacientes cuja etiologia principal era alcoólica (5,14). Dados de literatura já haviam demonstrado uma mortalidade de 14% quando menos de três critérios de Ranson estavam presentes, e de até 95% quando estavam presentes três ou mais critérios (15). Também já havia sido demonstrado que a presença de três ou mais sinais prognósticos define pancreatite aguda grave, com uma incidência de complicações sépticas de 34%, e que a presença de sete ou oito sinais prognósticos está associada a uma taxa de mortalidade de 90% (16).

Obtivemos APACHE II em apenas 56,1% e Glasgow modificados em apenas 61,4% dos casos, pois muitos dos pacientes com pancreatite aguda internaram no HCPA com vários dias de evolução, transferidos de outros hospitais, sem relato dos exames nas primeiras horas de pancreatite aguda. A avaliação do APACHE II nas primeiras 24 horas de internação no CTI, quando não coincidia com o primeiro dia do diagnóstico de pancreatite aguda não foi considerada, pois não há comprovação de que seja válida (17). Não se encontrou diferença entre os dois grupos quanto ao APACHE II, podendo-se especular que seja pela perda de dados na coleta, e também devido ao tamanho da amostra.

Devido a perdas na coleta de informações dos sistemas prognósticos (APACHE II e Glasgow modificado), fica difícil comparar a gravidade dos pacientes do grupo estudado com outros grupos descritos na literatura. O APACHE II elevado nos sugere que estudamos um grupo com doença muito severa, compatível com a alta mortalidade encontrada.

Medidas de suporte como uso de

antibióticos, nutrição parenteral e realização de cirurgias não foram diferentes entre os grupos. Um grande número de pacientes, cerca de 77%, foi submetido a procedimentos cirúrgicos. Na sua maioria eram pacientes graves que necessitaram desbridamento de necrose pancreática. Embora a indicação de cirurgia na pancreatite seja controversa, parece haver consenso de que pacientes com tecido necrótico infectado devem submeter-se a desbridamento cirúrgico (15).

Em resumo, no período estudado, encontramos um grupo de pacientes com pancreatite aguda grave, cujas características gerais são semelhantes a outros grupos descritos, mas que apresentam escores elevados nos sistemas prognósticos avaliados, com uma incidência alta de falências orgânicas, em especial no grupo de pacientes que evoluiu a óbito. Para melhor avaliar os motivos da alta taxa de mortalidade identificada neste grupo, neste período, seria necessário um trabalho prospectivo com melhor controle dos fatores interferentes e que incluísse ainda a avaliação dos casos de pancreatite aguda com critérios de gravidade que não são admitidos no CTI.

Referências

1. Neoptolemos JP, Raraty M, Finch M, Sutton R. Acute pancreatitis: the substantial human and financial costs. *Gut* 1998;42:886-91.
2. Watanabe S. Acute pancreatitis: overview of medical aspects. *Pancreas* 1998;16:307-11.
3. Baron TH, Morgan DE. Acute necrotizing pancreatitis. *NEJM* 1999;340:1412-7.
4. United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 1998;42(Suppl 2):1-13.
5. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, Fink SD, Eng K, Localio AS. *Am J Gastroenterol* 1974;61:443-51.
6. Uhl W, Isenmann R, Curti G, Vogel R, Berger HG, Büchler MW. Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:335-43.
7. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Petersen M, Lehnick D, Schirren CA, Stockmann F, et al. Etiology and age have only a limited influence on the course of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:344-9.
8. Powell JJ, Miles R, Siriwardena AK. Antibiotic prophylaxis in the initial management of severe acute pancreatitis. *Br J Surg* 1998;85:582-7.
9. Ho HS, Frey CF. The role of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Arch Surg* 1997;132:487-93.
10. Kalfarentzos F, Kehagias J, Mead N, Kokkinis K, Gogos CA. Enteral nutrition is superior to parenteral nutrition in severe acute pancreatitis: results of a randomized prospective trial. *Br J Surg* 1997;84:1665-9.
11. Heath DI, Meng WC, Anderson JH, Leung KL, Lau WY, Li AK. Failure of the Hong Kong criteria to predict the severity of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol* 1997;22:201-6.
12. Sanio VS, Puolakkainen PA, Kemppainen EJ, Kivisaari L, Haapiainen RK, Schroder TH, et al. Incorrect estimation of severity of acute pancreatitis by contrast-enhanced computed tomography. *Ann Chir Gynaecol* 1997;86:214-21.
13. Singer MV, Gyr K. Revised classification of pancreatitis. *Gastroenterol* 1985;89:683.
14. De Bernardinis M, Viola V, Roncoroni L, Boselli AS, Giunta A, Peracchia A. Discriminant power and information content of Ranson's prognostic signs in acute pancreatitis: A meta-analytic study. *Crit Care Med* 1999;10:2272-83.
15. Steinberg W, Tenner S. Acute pancreatitis. *NEJM* 1994;330:1198-210.
16. Ranson JHC. Prognostication in acute pancreatitis. In: Glazer G, Ranson JHC, editors. *Acute Pancreatitis*. London: Cambridge University Press; 1988. p. 303-30.
17. Wyncoll DL. The management of severe acute necrotizing pancreatitis: an evidence-based review of the literature. *Intensive Care Med* 1999;25:146-56.

Significado do ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume em pacientes com insuficiência respiratória aguda: avaliação por tomografia computadorizada¹

Silvia R.R. Vieira, Louis Puybasset, Qin Lu, Jack Richecoeur, Philippe Cluzel, Pierre Coriat, Jean-Jacques Rouby

OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi avaliar, através de tomografia computadorizada, a morfologia pulmonar em pacientes com lesão pulmonar aguda de acordo com a presença ou ausência de ponto de inflexão inferior (Pinf) nas curvas pressão-volume e comparar os efeitos da pressão expiratória final positiva (PEEP).

MATERIAIS E MÉTODOS: Oito pacientes com e seis sem Pinf foram submetidos a tomografias computadorizadas realizadas em zero de pressão expiratória final positiva (ZEEP) e em dois níveis de PEEP: PEEP1 = Pinf+2 cmH₂O e PEEP2 = Pinf+7 cmH₂O, ou PEEP1 = 10 cmH₂O e PEEP2 = 15 cmH₂O na ausência de Pinf e, a partir da análise dos histogramas de densidade pulmonares, foram calculados a razão gás-tecido e os volumes pulmonares regionais (volumes não-aerado, pobremente aerado, normalmente aerado e hiperdistendido).

RESULTADOS: Os pacientes com e sem Pinf apresentaram, em ZEEP, valores similares de volume pulmonar total e volume de gás e tecido, mas a porcentagem de pulmão normalmente ventilado foi menor e a de pulmão pobremente ventilado maior em pacientes com Pinf do que em pacientes sem Pinf. Os histogramas de densidade pulmonares de pacientes com Pinf mostraram uma distribuição unimodal com um pico em 7 unidades Hounsfield (UH), enquanto os pacientes sem Pinf tinham uma distribuição bimodal com um primeiro pico em -727 UH e um segundo em 27 UH. A complacência do sistema respiratório era menor em pacientes com Pinf, enquanto todos os outros parâmetros cardiorrespiratórios eram similares nos dois grupos. Em ambos os grupos, PEEP induziu recrutamento alveolar, o qual foi associado à hiperdistensão pulmonar apenas nos pacientes sem Pinf.

CONCLUSÕES: A avaliação das curvas pressão-volume em portadores de lesão pulmonar aguda permite dividi-los em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de ponto de inflexão inferior. Esta divisão associa-se com diferenças na morfologia pulmonar e nas respostas à aplicação de PEEP em termos de recrutamento alveolar e hiperdistensão, definindo-se esta última como a ocorrência de parênquima pulmonar abaixo de -900 UH. Em pacientes com Pinf, gás e tecido

¹ Estudo realizado na Unité de Réanimation Chirurgicale, Département d' Anesthesiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, (Université Paris VI), Paris, França, como parte de tese de doutorado. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Trabalho traduzido e modificado a partir de: Vieira SRR, Puybasset L, Lu Q, Richecoeur J, Cluzel P, Coriat P, et al. A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury: signification of the lower inflection point on the pressure-volume curve. Am J Resp Crit Care Med 1999;159:1612-23.

estão mais homogeneamente distribuídos no interior dos pulmões, e níveis crescentes de PEEP resultam em recrutamento alveolar adicional sem hiperdistensão. Em pacientes sem P_{inf}, regiões pulmonares normalmente ventiladas coexistem com regiões não-ventiladas, e a aplicação de PEEP, embora cause recrutamento, acarreta também hiperdistensão, que aumenta com níveis crescentes de PEEP.

Unitermos: Lesão pulmonar aguda; síndrome da angústia respiratória aguda; ponto de inflexão inferior; tomografia computadorizada; pressão expiratória final positiva.

Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve: an assessment by computed tomography

OBJECTIVE: The goal of this study was to assess lung morphology in patients with acute lung injury according to the presence or the absence of a lower inflection point on the lung pressure-volume curve and to compare the effects of positive end-expiratory pressure (PEEP).

MATERIALS AND METHODS: Eight patients with and six without a lower inflection point (LIP) underwent a computed tomography performed at zero end-expiratory pressure (ZEEP) and at two levels of PEEP: PEEP1 = LIP + 2 cmH₂O e PEEP2 = LIP + 7 cmH₂O, or PEEP1 = 10 cmH₂O and PEEP2 = 15 cmH₂O in the absence of LIP and, based on the analysis of the lung density histograms, the gas-tissue ratio and the lung areas volumes were calculated (nonaerated, poorly aerated, normally aerated and overdistended volumes).

RESULTS: In the ZEEP condition, patients with and without LIP presented similar total lung volume, volume of gas, and volume of tissue, although the percentage of normally aerated lung was lower and the percentage of poorly aerated lung was greater in patients with LIP than in patients without it. Lung density histograms of patients with LIP showed an unimodal distribution with a peak at 7 Hounsfield units (HU), while histograms of patients without LIP had a bimodal distribution, with a first peak at -727 HU, and a second at 27 HU. Lung compliances were lower in patients with LIP whereas all other cardiorespiratory parameters were similar in the two groups. In both groups, PEEP induced an alveolar recruitment that was associated with lung overdistension only in patients without LIP.

CONCLUSIONS: The evaluation of the pressure-volume curve in patients with acute lung injury allows us to divide them into two groups according to the presence or absence of LIP. This division is associated with the differences in lung morphology and in the responses to PEEP application in terms of alveolar recruitment and overdistention, the latter being defined as the occurrence of pulmonary parenchyma under -900 HU. In patients with LIP, gas and tissue are more homogeneously distributed within the lungs and increasing levels of PEEP result in additional alveolar recruitment without lung overdistention. In patients without LIP, normally aerated areas coexist with nonaerated lung areas and increasing levels of PEEP result in lung overdistention rather than in additional alveolar recruitment.

Key-words: Acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; lower inflection point; computed tomography; positive end-expiratory pressure.

Introdução

As imagens resultantes da tomografia computadorizada torácica (TC) levaram a um melhor conhecimento da morfologia pulmonar na insuficiência respiratória aguda (IRA). Uma quantificação precisa e uma análise regional do recrutamento alveolar induzido pela PEEP (pressão expiratória final positiva) (1-7) bem como uma avaliação conjunta da hiperdistensão induzida pela PEEP (8) podem ser realizadas. Entretanto, em pacientes com IRA, a TC torácica pulmonar nem sempre pode ser realizada, e a curva pressão-volume (P-V) é seguidamente utilizada para ajustar os parâmetros respiratórios (9-14). Com base em parâmetros hemodinâmicos e respiratórios, foi inicialmente recomendado aplicar uma PEEP levemente acima do ponto de inflexão inferior (Pinf) da curva P-V (9). Mais recentemente, tem sido sugerido que, para evitar barotrauma e hiperdistensão, a pressão de platô de via aérea deve ser mantida abaixo do ponto de inflexão superior (Psup) da curva P-V (8,15). Em suma, a estratégia mais recomendada para ventilação na lesão pulmonar aguda (LPA) e na síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) é a utilização de PEEP acima do Pinf e de pressão platô abaixo do Psup, estratégia esta que resulta em baixos volumes correntes e em hipercapnia (16,17). Entretanto, a experiência clínica tem mostrado que muitos pacientes que preenchem os critérios de LPA e SARA não apresentam ponto de inflexão inferior na sua curva P-V. O significado exato da presença ou ausência de ponto de inflexão inferior na curva P-V em termos de morfologia pulmonar e suas conseqüências nos efeitos cardiorrespiratórios da PEEP são desconhecidos.

O objetivo do presente estudo é testar a hipótese de que a presença ou ausência de um ponto de inflexão inferior na curva P-V corresponde a diferenças na morfologia pulmonar que influenciam as respostas à PEEP. Para isso, dois grupos de pacientes com IRA, diferindo pela presença ou ausência de ponto de inflexão inferior na curva P-V, foram comparados quanto às alterações observadas na TC espiralada de tórax e quanto aos parâmetros cardiorrespiratórios.

Materiais e métodos

População estudada

Durante um período de seis meses, foram estudados, consecutivamente, 14 pacientes (10 homens, quatro mulheres, idade média 61 ± 13 anos) com o diagnóstico de IRA (LPA ou SARA) conforme definido pela *American-European Consensus Conference* (18) e estabelecido quando de sua admissão na unidade de tratamento intensivo cirúrgica (UTI) do Grupo Hospitalar Pitié Salpêtrière de Paris, França (departamento de anestesiologia).

Foram incluídos pacientes com LPA e SARA e excluídos pacientes com história de doença pulmonar obstrutiva crônica, de insuficiência cardíaca de isquemia coronariana aguda, de doença neurológica aguda, e em uso de dreno de tórax com drenagem aérea persistente.

Todos os pacientes eram portadores de um tubo endotraqueal e eram ventilados mecanicamente em modo volume controlado (ventilador César, Taema, França), com os seguintes parâmetros respiratórios: volume corrente de 10 ml.kg^{-1} , frequência respiratória de 18 ciclos por minuto, $Ti/Ttot$ de 33% e FIO_2 de 1,0. Os pacientes eram sedados e curarizados. Todos eram portadores de um cateter pulmonar arterial de termodiluição e de um cateter arterial radial ou femoral como parte integrante da monitorização cardiorrespiratória.

Protocolo experimental

Medidas respiratórias e hemodinâmicas, curvas P-V e TC espiralada de tórax foram realizadas em ZEEP e em dois níveis de PEEP. O primeiro nível de PEEP (PEEP1) foi definido como igual ao ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume +2 ou igual a 10 na ausência desse ponto. O segundo nível de PEEP (PEEP2) foi definido como igual ao ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume +7 ou igual a 15 na ausência desse ponto. Na UTI foram medidos os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios e realizadas as curvas P-V, no mínimo após uma hora de estabilidade em cada condição. Transportava-se, então, o paciente ao departamento de radiologia, num período

inferior a 6 horas, para a realização de uma TC espiralada de tórax em ZEEP e nos dois níveis de PEEP, após 15 minutos de estabilização da ventilação em cada condição. A ordem de aplicação das três condições foi randomizada.

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a presença ou ausência do ponto de inflexão inferior na curva P-V.

As variáveis cardiorrespiratórias estudadas foram: frequência cardíaca (FC); pressões arteriais sistêmicas e pulmonares, sistólicas e diastólicas e médias (PAS, PAD, PAM, PAPS, PAPPD e PAPPM); pressão capilar pulmonar (PCP); pressão atrial direita (PAD); débito cardíaco (DC), medido pela técnica da termodiluição; índice cardíaco (IC); volume sistólico (VS); índice sistólico (IS); índice de resistência vascular pulmonar (IRVP); índice de resistência vascular sistêmica (IRVS); end-tidal CO_2 (ETCO_2); medidas gasométricas de pH, PaO_2 , PvO_2 e PaCO_2 ; saturações arterial e venosa mista de oxigênio (SaO_2 e SvO_2); *shunt* intrapulmonar (Qs/Qt); diferença arteriovenosa de oxigênio [$\text{C}(\text{a-v})\text{O}_2$]; extração de oxigênio (EaO_2); oferta de oxigênio (DO_2); consumo de oxigênio (VO_2); espaço morto alveolar ($\text{V}_{\text{DA}}/\text{V}_{\text{T}}$); fluxos inspiratório e expiratório, medidos por um pneumotacógrafo; volume corrente obtido pela integração do sinal de fluxo; medidas de pressão de via aérea, realizadas na extremidade proximal do tubo endotraqueal; pressões esofageanas, medidas usando uma sonda inserida no terço médio do esôfago; complacência respiratória quase-estática (Cqrs), calculada dividindo o volume corrente pela pressão final inspiratória menos a PEEP intrínseca (PEEPi) (19); resistência respiratória total (Rrs), medida usando a técnica da oclusão inspiratória final (20) e computada dividindo a pressão inspiratória máxima menos a pressão de platô pelo fluxo inspiratório constante imediatamente precedente à pausa final inspiratória.

As curvas P-V do sistema respiratório foram obtidas em ZEEP e em dois níveis de PEEP, usando o método das oclusões inspiratórias descrito por Levy (21) para diferentes volumes correntes a serem testados. Em resumo, as medidas eram realizadas através do ventilador César, usando as pausas ins e expiratórias finais. Depois de escolhido o

volume corrente a ser testado, a PEEP intrínseca (PEEPi) era determinada através da pausa expiratória. Então, o botão da pausa inspiratória era pressionado por aproximadamente três segundos para obter um platô de pressão inspiratória. A mesma seqüência era repetida para todos os volumes correntes a serem testados. Estes eram estabelecidos de forma randomizada a incrementos de 100 ml, sendo que o menor volume utilizado era 100 ml e o maior era aquele correspondente a uma pressão de platô inspiratória de 30 cm H_2O em ZEEP. A frequência respiratória era mantida constante independentemente do volume utilizado. Entre cada volume testado os parâmetros de ventilação basal eram restabelecidos durante cinco ciclos. Os mesmos volumes correntes utilizados em ZEEP eram utilizados nos dois níveis de PEEP de forma randomizada e independentemente da pressão de platô então desenvolvida.

Para cada paciente as seguintes curvas P-V eram reconstruídas: (1) a curva P-V toracopulmonar plotando cada volume corrente contra a correspondente pressão de via aérea (sem correção da auto-PEEP); (2) a curva P-V toracopulmonar plotando cada volume corrente contra a correspondente diferença de pressão entre a pressão de via aérea e a PEEPi (com correção da auto-PEEP); (3) a curva P-V pulmonar plotando cada volume corrente contra a correspondente diferença de pressão entre a pressão de via aérea, PEEPi e pressão esofageana; (4) a curva P-V torácica plotando cada volume corrente com a correspondente pressão esofageana. Para traçar as curvas P-V nos diferentes níveis de PEEP, os aumentos da capacidade residual funcional entre PEEP1 e ZEEP e entre PEEP2 e ZEEP, medidos a partir da análise da tomografia pulmonar, foram acrescentados a cada volume corrente administrado durante cada volume testado. As inclinações das curvas P-V toracopulmonares (com correção da auto-PEEP), das curvas pulmonares e das curvas torácicas foram determinadas por uma análise de regressão linear considerando a porção linear da curva, ou seja, a porção entre o P_{inf} e o P_{sup} . O valor individual do P_{inf} foi determinado nas curvas antes da correção da PEEPi, de forma cega,

por dois médicos independentes. A determinação do valor do Pinf era realizada conforme descrito previamente por Gattinoni et al. (6) e do Psup conforme descrito previamente por Roupie et al. (15).

Uma tomografia computadorizada espiralada de tórax foi realizada em todos os pacientes no mesmo dia do estudo, nas primeiras 6 horas após a realização das demais medidas. As tomografias pulmonares foram registradas do ápex até o diafragma conforme previamente descrito (22-24). As tomografias foram realizadas em ZEEP e nos dois níveis de PEEP. Em ZEEP o paciente era desconectado do ventilador por 15 segundos. Para manter os níveis de PEEP constantes durante a aquisição, o conector do tubo endotraqueal era clampeado ao fim da expiração (volume pulmonar igual à capacidade residual funcional após recrutamento pela PEEP).

As tomografias em ZEEP eram

analisadas do ponto de vista qualitativo quanto à morfologia pulmonar. O aspecto tomográfico era classificado por um radiologista independente (PC) de acordo com a localização das hiperdensidades radiológicas: quando hiperdensidades eram localizadas e delineadas por uma estrutura anatômica, como a cissura maior, então a tomografia era classificada como apresentando hiperdensidades localizadas (HL). Quando hiperdensidades eram encontradas de forma difusa, em todo o parênquima pulmonar, sem limitação por estrutura anatômica, então as tomografias eram classificadas como apresentando hiperdensidades difusas (HD).

Os volumes pulmonares, em ZEEP e nos dois níveis de PEEP, foram quantificados por um método previamente descrito e validado (25). As zonas pulmonares com uma densidade entre -1000 e -900 unidades Hounsfield (UH) foram consideradas como hiperdistensão, entre

Tabela 1. Características clínicas dos 14 pacientes

Paciente (Nº)	Idade/ Sexo	Causa da admissão	Causa da IRA	Choque	SAPS	LISS	Tempo entre início da IRA e estudo (dias)	Pinf	TC	Evolução
1	36M	Politrauma	CP	Sim	26	3,00	6	+	HL+HD	Óbito
2	50M	Clínica	BPN	Sim	44	3,00	3	+	HL	Óbito
3	50F	Cirúrgica	BPN	Sim	23	3,50	4	+	HD	Sobrevida
4	65M	Clínica	BPN, Sepsis	Sim	39	4,00	20	+	HD	Óbito
5	37F	Clínica	BPN, Aspiração	Não	27	2,50	6	+	HL+HD	Óbito
6	69F	Cirúrgica	BPN	Sim	62	1,75	12	+	HL+HD	Sobrevida
7	62M	Cirúrgica	BPN, Aspiração	Sim	65	2,50	4	+	HL+HD	Óbito
8	70M	Cirúrgica	BPN, CEC	Sim	68	1,75	6	+	HL+HD	Sobrevida
9	73M	Cirúrgica	BPN	Não	28	1,75	4	-	HL	Sobrevida
10	78M	Cirúrgica	BPN	Sim	63	1,75	8	-	HL	Óbito
11	58M	Politrauma	CP	Sim	32	1,75	4	-	HL	Sobrevida
12	66M	Cirúrgica	BPN, CEC	Sim	53	2,25	6	-	HL+HD	Sobrevida
13	70F	Cirúrgica	BPN	Sim	43	1,50	8	-	HL	Sobrevida
14	73M	Cirúrgica	BPN	Sim	47	3,00	8	-	HL+HD	Sobrevida
Média	61				44	2,43	7,1			
DP	13				16	0,77	4,4			

IRA = insuficiência respiratória aguda; SAPS = *simplified acute physiologic score*; LISS = *lung injury severity score*; Pinf = ponto de inflexão inferior; TC = tomografia computadorizada; M = masculino; F = feminino; CP = contusão pulmonar; BPN = broncopneumonia; CEC = circulação extracorpórea; HL = hiperdensidades localizadas; HD = hiperdensidades difusas; DP = desvio padrão.

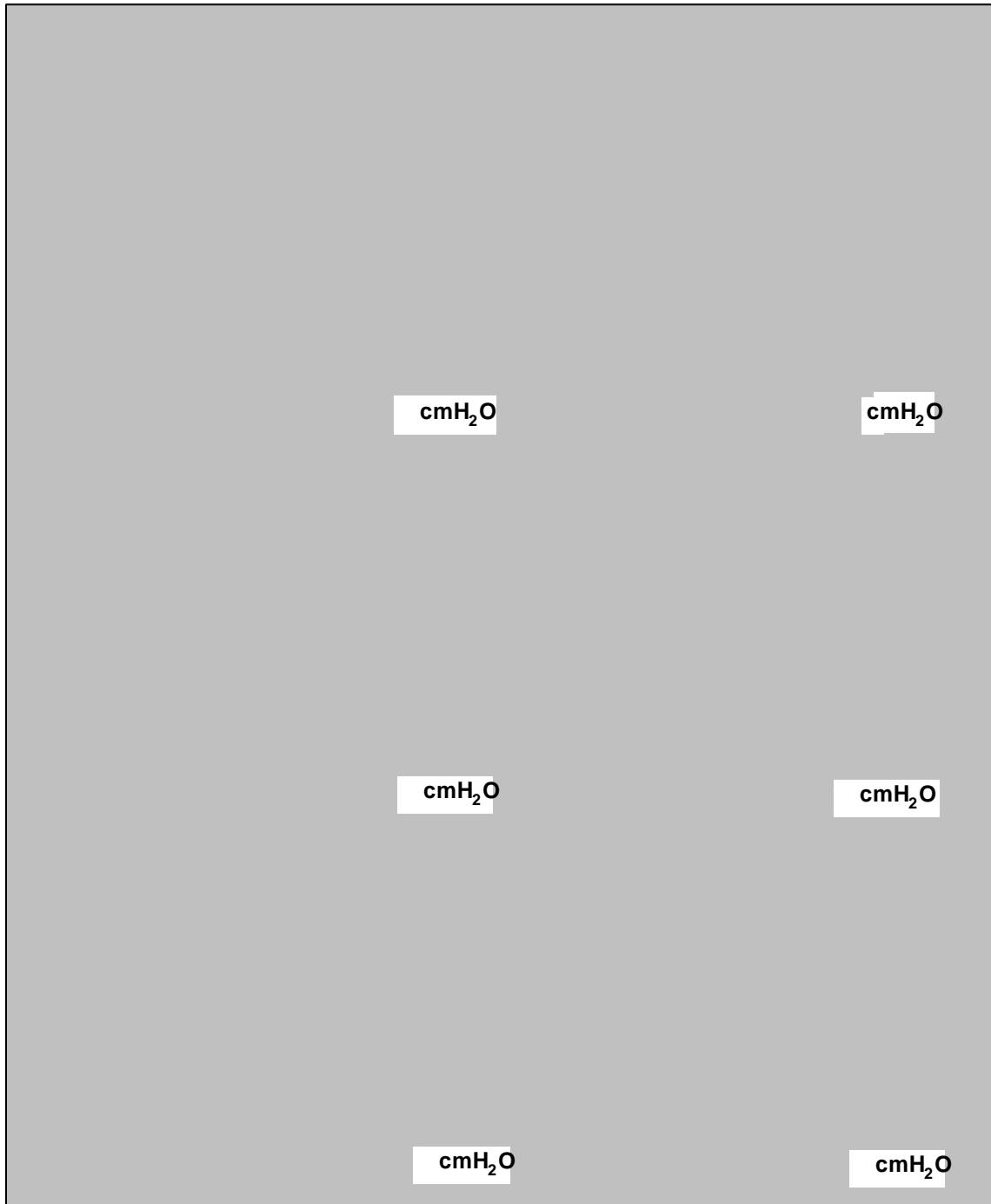


Figura 1. Curvas pressão-volume toracopulmonares (painel esquerdo) e pulmonares (painel direito) em pacientes com ($n = 8$, □) e sem ($n = 6$, ■) ponto de inflexão inferior. ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = pressão expiratória final positiva; PEEP1 = $P_{inf} + 2$ cmH_2O ou 10 cmH_2O na ausência de P_{inf} ; PEEP2 = $P_{inf} + 7$ cmH_2O ou 15 cmH_2O na ausência de P_{inf} .

-900 e -500 UH como normalmente aeradas, entre -500 e -100 UH como pobremente aeradas e entre -100 e +100 UH como não-aeradas (6). O limite de hiperdistensão de -900 UH foi determinado previamente em voluntários sãos (26). Os histogramas de densidade, com

a média dos histogramas obtidos para cada paciente em ZEEP, PEEP1 e PEEP2 foram traçados.

Em adição à avaliação quantitativa do volume pulmonar, a proporção de relação gás-tecido em ZEEP e nos dois níveis de PEEP foi

Tabela 2. Volumes pulmonares obtidos a partir dos histogramas de densidade nos pacientes com e sem ponto de inflexão inferior (média±DP)

Volume (ml)	Pinf	ZEEP	PEEP2	Fator PEEP	ANOVA Fator grupo	Interação
Total	+	2.491 ± 660	3.351 ± 971			
	-	2.614 ± 710	3.993 ± 823	0,0001	NS	0,02
Ventilado	+	649 ± 723	1.681 ± 1.155			
	-	1.458 ± 642V	2.959 ± 726	0,0001	0,03	NS
Parcialmente ventilado	+	972 ± 327	1.121 ± 527			
	-	603 ± 271V	495 ± 145	NS	0,01	NS
Não-ventilado	+	866 ± 419	534 ± 286			
	-	538 ± 118	306 ± 96	0,0001	NS	NS
Distensão	+	2 ± 3	15 ± 27			
	-	16 ± 19	234 ± 213	0,0009	0,01	0,003

DP = desvio padrão; Pinf = ponto de inflexão inferior; + = presente; - = ausente; ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = presença de pressão expiratória final positiva; PEEP1 = Pinf + 2 cmH₂O ou 10 na ausência de Pinf; PEEP2 = Pinf + 7 cmH₂O ou 15 na ausência de Pinf; Ventilado = volume entre -900/-500; Parcialmente ventilado = volume entre -500/-100; Não ventilado = volume entre -100/100; Distensão = volume entre -1000/-900; V = $P < 0,05$ comparando Pinf+ e Pinf- em ZEEP; NS = não-significativo.

avaliada usando uma técnica previamente descrita (4, 27).

Os resultados foram apresentados como média ± DP nos textos e tabelas e como média ± EPM nos gráficos. As variáveis qualitativas foram comparadas pelo teste do qui-quadrado. Os parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e tomográficos realizados em ZEEP, PEEP1 e PEEP2 foram comparados entre os grupos por análise de variância de um fator intra-grupo e um fator inter-grupo. As variações percentuais entre PEEP1 e PEEP2 com relação a ZEEP foram comparadas pelo teste t de Student. As curvas P-V toracopulmonares, pulmonares e torácicas completas, obtidas em ZEEP, PEEP1 e PEEP2 foram comparadas por análise de variância de dois fatores intra-grupo e um fator inter-grupo. As inclinações das curvas foram comparadas por análise de variância de um fator intra-grupo e um fator inter-grupo. O nível de significância considerado como significativo foi de 5%.

Resultados

Os 14 pacientes estudados foram admitidos por complicações cirúrgicas (n=9), clínicas (n=3) ou traumáticas (n=2).

Broncopneumonia era a principal causa de IRA. O índice de severidade da doença, avaliado pelo simplified acute physiologic score (SAPS II) (28), foi de 44 ± 16 , e o índice de severidade da lesão pulmonar (*lung injury severity score* – LISS) (29), de $2,43 \pm 0,77$. No momento do estudo o tempo de duração da IRA era de 7 ± 4 dias. A mortalidade global foi de 43% (tabela 1). A PEEP intrínseca média foi de $2,7 \pm 1,8$ cmH₂O, a Cqrs de 48 ± 12 ml.cmH₂O⁻¹ e a Rrs de $4,2 \pm 1,2$ cmH₂O.l⁻¹.s nos pacientes estudados.

Um Pinf estava presente na curva P-V em oito pacientes e ausente em seis pacientes (figura 1). Em pacientes com Pinf, seu valor médio, antes da correção da PEEP intrínseca, era de $9,4 \pm 1,1$ cmH₂O. Conseqüentemente, esses foram ventilados com um primeiro nível de PEEP (PEEP1) de $11,4 \pm 1,1$ cmH₂O e um segundo nível de PEEP (PEEP2) de $16,4 \pm 1,1$ cmH₂O. Em pacientes sem Pinf, PEEP1 e PEEP2 foram definidas como sendo 10 cmH₂O e 15 cmH₂O respectivamente. Nos oito pacientes em que o Pinf estava presente na curva P-V toracopulmonar ($9,4 \pm 1,1$ cmH₂O) o mesmo podia ser observado na curva pulmonar ($6,6 \pm 0,9$ cmH₂O) (figura 1).

Os pacientes com Pinf eram mais jovens

(idade média de 55 ± 14 anos) do que os sem Pinf (idade média de 70 ± 7 anos) ($P < 0,05$). Sua mortalidade (63% versus 17%) e seu escore LISS ($2,8 \pm 0,8$ versus $2,0 \pm 0,5$) foram mais altos, sem que a diferença fosse significativa. O escore SAPS II foi semelhante nos dois grupos (44 ± 19 versus 44 ± 13). As causas de admissão dos pacientes com Pinf foram complicações cirúrgicas cardiovasculares ou abdominais (50%), complicações clínicas (37,5%) e complicações após politraumatismo (12,5%). No grupo sem Pinf, as causas da admissão foram predominantemente complicações de grandes cirurgias (83%) (NS). A análise tomográfica mostrou densidades puramente difusas ou difusas e localizadas em pacientes com Pinf, enquanto pacientes sem Pinf mostraram, predominantemente, hiperdensidades localizadas ($P < 0,05$).

Comparação dos dois grupos em ZEEP

As curvas P-V toracopulmonares e pulmonares obtidas em ZEEP foram significativamente diferentes entre os dois

grupos ($P < 0,05$) (figura 1). Para uma dada pressão, o volume pulmonar era mais reduzido em pacientes com Pinf. Conforme apresentado na tabela 2 e figura 2, o volume pulmonar total (gás+tecido) e os respectivos volumes de ar e tecido medidos foram similares em ambos os grupos, sugerindo que a inflamação pulmonar era equivalente em pacientes com e sem Pinf. Entretanto, a distribuição do parênquima pulmonar normalmente ventilado, parcialmente ventilado e não-ventilado foi diferente. A proporção de pulmão normalmente ventilado foi menor ($24 \pm 22\%$ versus $55 \pm 12\%$, $P < 0,05$) enquanto a proporção de pulmão parcialmente ventilado foi maior ($40 \pm 12\%$ versus $23 \pm 8\%$, $P < 0,05$) em pacientes com Pinf. Conforme observa-se na figura 3, os histogramas de densidade pulmonares de pacientes com Pinf mostraram uma distribuição unimodal, com aumento progressivo do volume pulmonar ao longo da escala UH, até um pico máximo em 7 ± 20 UH. Em contraste, os histogramas de densidade pulmonares de pacientes sem Pinf apresentaram uma distribuição bimodal, com

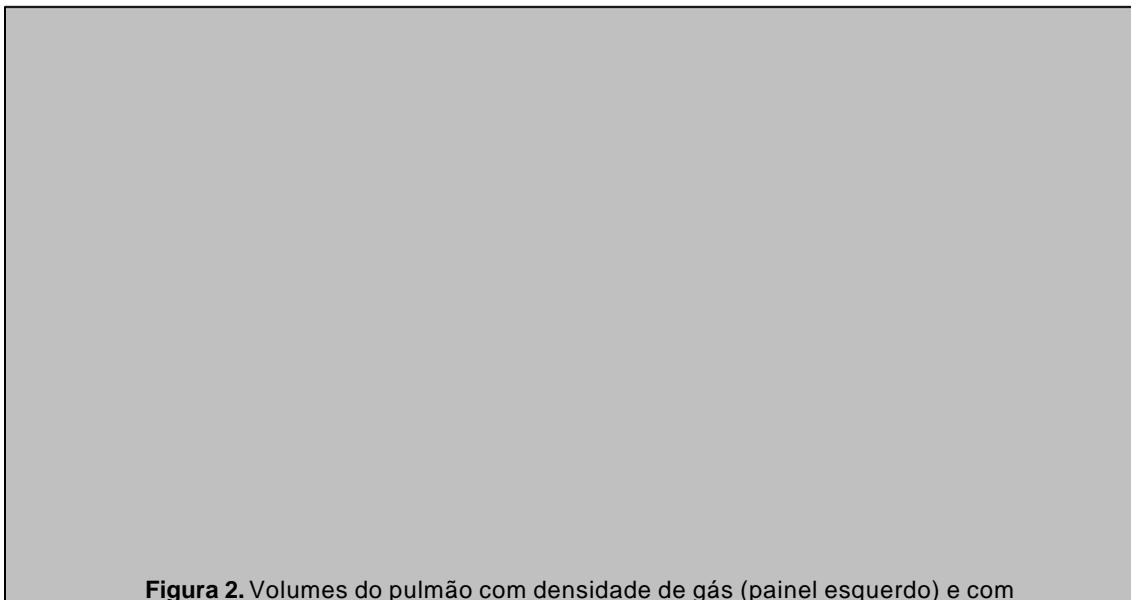


Figura 2. Volumes do pulmão com densidade de gás (painel esquerdo) e com densidade de tecido (painel direito) obtidas pela análise da relação gás -tecido em ZEEP, PEEP1 e PEEP2 em pacientes com ($n = 8$, □) e sem ($n = 6$, ■) um ponto de inflexão inferior; * = $P < 0,05$; ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = pressão expiratória final positiva; PEEP1 = ponto de inflexão inferior + 2 cmH_2O ou 10 cmH_2O na ausência de ponto de inflexão inferior; PEEP2 = ponto de inflexão inferior + 7 cmH_2O ou 15 cmH_2O na ausência de ponto de inflexão inferior; * = $P < 0,05$ comparando grupos com e sem ponto de inflexão inferior. Os dois grupos são semelhantes em ZEEP. PEEP causa aumento significativo na quantidade de ar, mas não altera a de tecido.

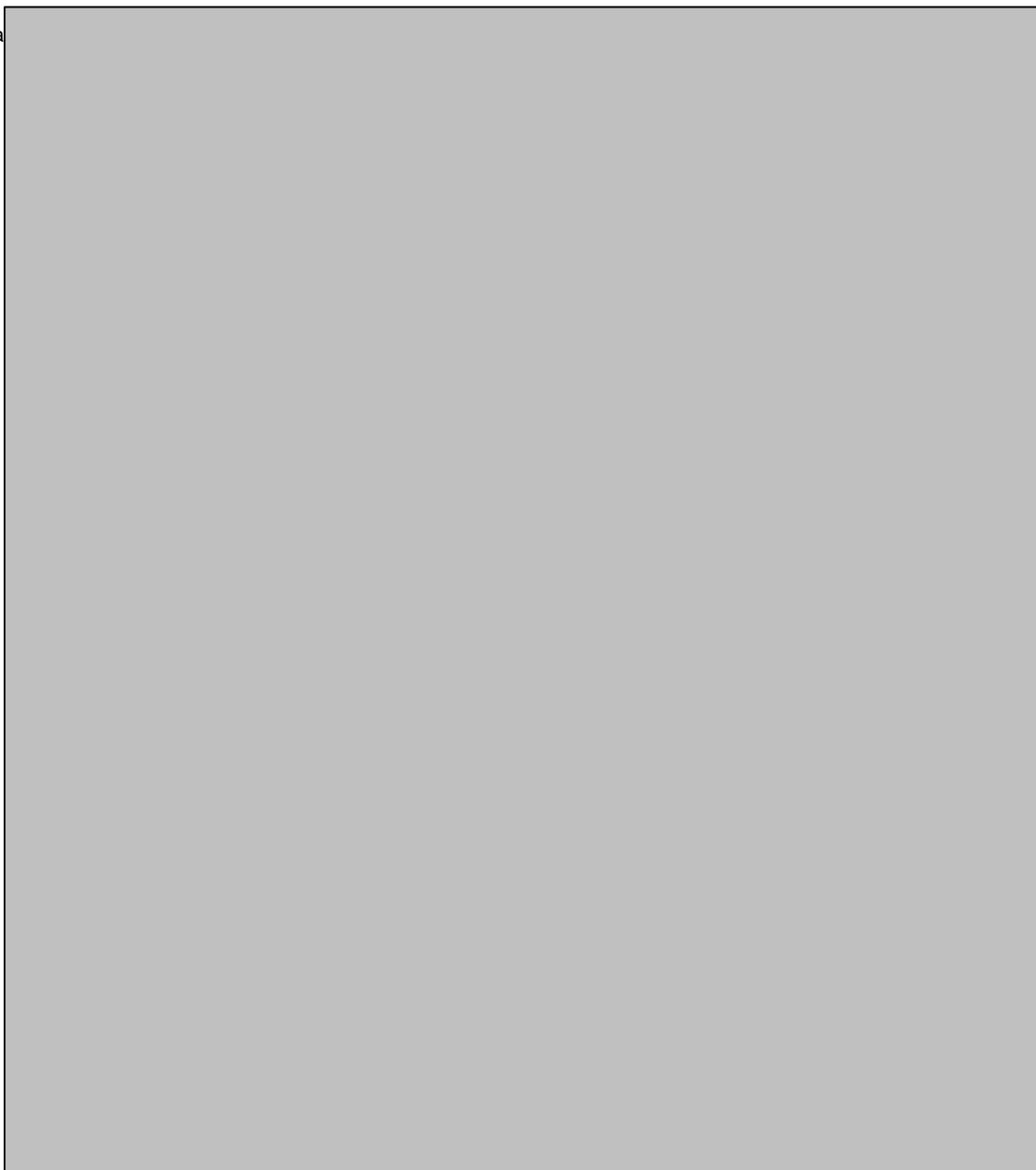


Figura 3. Histogramas de densidade de pacientes com (painel superior) e sem (painel inferior) um ponto de inflexão inferior em ZEEP (□), PEEP1 (●) e PEEP2 (○). ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = pressão expiratória final positiva; PEEP1 = ponto de inflexão inferior + 2 cmH₂O ou 10 cmH₂O na ausência de ponto de inflexão inferior; PEEP2 = ponto de inflexão inferior + 7 cmH₂O ou 15 cmH₂O na ausência de ponto de inflexão inferior. A linha pontilhada indica o limite da hiperdistensão.

um primeiro pico em -727 ± 58 UH e um segundo em 27 ± 27 UH.

Conforme observa-se na tabela 3, a pressão máxima e a pressão de platô foram mais altas e as complacências toracopulmonares e pulmonares mais baixas em pacientes com Pinf. Por outro lado, todos os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios medidos foram semelhantes entre os grupos (tabelas 4 e 5). Houve uma tendência de níveis mais altos de PaCO₂ em pacientes sem Pinf,

apesar de um espaço morto e de uma ventilação-minuto similares.

Efeitos da PEEP

O recrutamento alveolar induzido pela PEEP, definido como uma redução no volume pulmonar não-ventilado, foi similar em ambos os grupos, como se pode ver na figura 4. Entretanto, o padrão de recrutamento entre PEEP1 e PEEP2 foi diferente. Em pacientes

sem Pinf, praticamente todo o recrutamento induzido pela PEEP ocorreu em PEEP1 e foi acompanhado por hiperdistensão, ao passo que em pacientes com Pinf, o recrutamento alveolar suplementar ocorreu entre PEEP1 e PEEP2 e não foi acompanhado por hiperdistensão. Histogramas de densidade individuais, curvas P-V e as respectivas TCs de pacientes representativos dos grupos com e sem Pinf são mostrados nas figuras 5 e 6. Conforme mostrado na figura 2, PEEP causa um significativo aumento na quantidade de gás presente dentro dos pulmões, mas não modifica o volume de tecido.

Como se observa na figura 1, a implementação de PEEP1 e PEEP2 induziu, em ambos os grupos de pacientes, um desvio para cima e para a direita das curvas P-V. Para uma dada pressão aérea, o volume pulmonar era sempre mais baixo em pacientes com do que em pacientes sem Pinf. Conforme esperado, um ponto de inflexão inferior não pôde ser identificado em PEEP. Em contraste, um ponto de inflexão superior esteve presente na maioria dos pacientes em PEEP.

A aplicação de PEEP induziu um significativo aumento na PaO₂, na pressão

aérea máxima, na pressão de platô e na pressão arterial pulmonar média e capilar pulmonar e uma significativa redução no débito cardíaco, no *shunt* pulmonar verdadeiro, no espaço morto alveolar e na oferta de oxigênio. Essas mudanças foram similares em ambos os grupos (tabelas 3, 4 e 5).

Conforme o apresentado na tabela 2, a PEEP induziu um aumento significativo no volume pulmonar total, que foi mais pronunciado em pacientes sem Pinf. A figura 4 mostra que a hiperdistensão pulmonar induzida pela PEEP foi observada apenas em pacientes sem Pinf. Em ambos os grupos, o volume das áreas pobremente ventiladas não mudou significativamente após a aplicação de PEEP.

Discussão

Nesta série de pacientes com IRA, o volume de pulmão caracterizado por densidade de tecido foi semelhante, sugerindo que o dano alveolar foi comparável em todos eles. Porém dois grupos de pacientes foram identificados, diferindo pela curva P-V e pela morfologia pulmonar. O primeiro grupo foi caracterizado por curvas P-V toracopulmonares e pulmonares

Tabela 3. Mecânica respiratória dos pacientes com e sem ponto de inflexão inferior (média±DP)

Parâmetro	Pinf	ZEEP	PEEP1	PEEP2	Fator PEEP	ANOVA Fator grupo	Interação
Pmáx (cmH ₂ O)	+	35 ± 9	44 ± 4	51 ± 4			
Pplat (cmH ₂ O)	-	24 ± 2VV	33 ± 2	37 ± 3	0,0001	0,0001	NS
Compl TP (ml.cmH ₂ O ⁻¹)	+	46 ± 11	44 ± 11	44 ± 11			
Compl PULM (ml.cmH ₂ O ⁻¹)	-	57 ± 5V	55 ± 7	54 ± 6	NS	0,04	NS
Compl TOR (ml.cmH ₂ O ⁻¹)	+	59 ± 17	59 ± 19	55 ± 15			
	-	78 ± 16VV	83 ± 13	90 ± 10	NS	0,004	NS
	+	210 ± 92	233 ± 96	203 ± 56			
	-	207 ± 68	172 ± 38	163 ± 32	NS	NS	NS

DP = desvio padrão; Pinf = ponto de inflexão inferior; + = presente; - = ausente; ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = presença de pressão expiratória final positiva; PEEP1 = Pinf + 2 cmH₂O ou 10 na ausência de Pinf; PEEP2 = Pinf + 7 cmH₂O ou 15 na ausência de Pinf; Pmáx = pressão máxima de via aérea; Pplat = pressão de platô; Compl TP, PULM e TOR = complacência estática obtida a partir das curvas pressão-volume toracopulmonar, pulmonar e torácica; V = P < 0,05; VV = P < 0,01 comparando Pinf+ com Pinf- em ZEEP; NS = não-significativo.

Tabela 4. Parâmetros hemodinâmicos dos pacientes com e sem ponto de inflexão inferior (média±DP)

Parâmetro	Pinf	ZEEP	PEEP1	PEEP2	fator PEEP	ANOVA fator grupo	Interação
FC	+	101 ± 22	103 ± 18	101 ± 26			
(b.min ⁻¹)	-	83 ± 14	87 ± 17	84 ± 19	NS	NS	NS
PAM	+	81 ± 14	75 ± 13	80 ± 12			
(mmHg)	-	88 ± 13	82 ± 16	79 ± 20	NS	NS	NS
IRVS	+	1.644 ± 764	1.511 ± 609	1.743 ± 751			
dinas.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	-	1.715 ± 444	1.813 ± 602	1.933 ± 999	NS	NS	NS
PAPM	+	30 ± 13	30 ± 11	32 ± 12			
(mmHg)	-	24 ± 6	25 ± 3	27 ± 2	0,04	NS	NS
IRVP	+	375 ± 323	401 ± 279	454 ± 300			
dinas.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	-	307 ± 91	291 ± 40	379 ± 152	NS	NS	NS
PCP	+	13 ± 4,2	13 ± 3,6	14 ± 3,7			
(mmHg)	-	10 ± 4,4	13 ± 3,5	14 ± 2,6	0,01	NS	NS
IC	+	4,4 ± 2,4	3,9 ± 1,4	3,6 ± 1,3			
(l.min ⁻¹ .m ⁻²)	-	3,5 ± 1,1	3,0 ± 0,8	2,8 ± 0,9	0,01	NS	NS
IS	+	43 ± 19	37 ± 10	37 ± 13			
(l.m ⁻²)	-	46 ± 6	38 ± 8	39 ± 17	NS	NS	NS

DP = desvio padrão; Pinf = ponto de inflexão inferior; + = presente; - = ausente; ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = presença de pressão expiratória final positiva; PEEP1 = Pinf + 2 cmH₂O ou 10 na ausência de Pinf; PEEP2 = Pinf + 7 cmH₂O ou 15 na ausência de Pinf; FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; PAPM = pressão arterial pulmonar média; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; PCP = pressão capilar pulmonar; IC = índice cardíaco; IS = índice sistólico; NS = não-significativo.

demonstrando complacência respiratória reduzida e presença de um Pinf. Nesse grupo, predominavam hiperdensidades pulmonares difusas, presentes nos lobos superiores e inferiores. O segundo grupo apresentava complacência respiratória mais alta sem evidência de Pinf nas curvas P-V. Nesse grupo, predominavam hiperdensidades pulmonares distribuídas nos lobos inferiores, enquanto os lobos superiores permaneciam ventilados. Em ambos os grupos, PEEP induziu um recrutamento alveolar significativo que foi acompanhado por hiperdistensão pulmonar apenas nos pacientes do grupo sem Pinf. É importante lembrar que todos os nossos pacientes que apresentaram Pinf nas curvas toracopulmonares, também o apresentaram nas pulmonares, mostrando a contribuição do componente pulmonar na determinação do referido ponto. Não tivemos casos como os de Mergoni et al. (14), em que o ponto de inflexão

inferior da curva toracopulmonar era relacionado apenas ao componente torácico, sem a participação do pulmão, situação em que o comportamento pode diferir do por nós observado.

Avaliação da morfologia pulmonar por tomografia

No presente estudo, a TC espiralada de tórax foi usada para avaliar a morfologia pulmonar, antes e após a aplicação de PEEP, combinando avaliações volumétricas e densitométricas. A primeira análise baseou-se na quantificação dos volumes com consistência de gás e de tecido do pulmão como um todo. O pulmão normal apresenta densidade de gás (ar) e de tecido (septo alveolar, vasos pulmonares, células e sangue). Quando comprometido por IRA, o pulmão apresenta uma quantidade excessiva de água

extravasular, que se acumula nos espaços intersticiais e alveolares, e uma infiltração por células inflamatórias, resultando em um aumento do volume pulmonar com consistência de tecido. Os volumes de pulmão com densidade de gás e tecido podem ser devidamente medidos a partir da análise dos histogramas de densidade pulmonares (4), permitindo não só a determinação acurada do volume total presente nos pulmões, como também a quantificação da extensão do comprometimento alveolar pela determinação da quantidade de pulmão com excesso de

densidade tecidual. Quando avaliados deste modo, nossos dois grupos de pacientes apresentaram, em ZEEP, quantidades similares de tecido, sugerindo um grau semelhante de comprometimento pulmonar inflamatório. A aplicação de PEEP não alterou este volume com consistência tecidual, mas aumentou o volume com consistência de gás, permitindo considerar-se que a PEEP reabriu áreas pulmonares colapsadas sem alterar a inflamação e o edema pulmonares. Esses achados estão de acordo com os de trabalhos experimentais prévios (30).

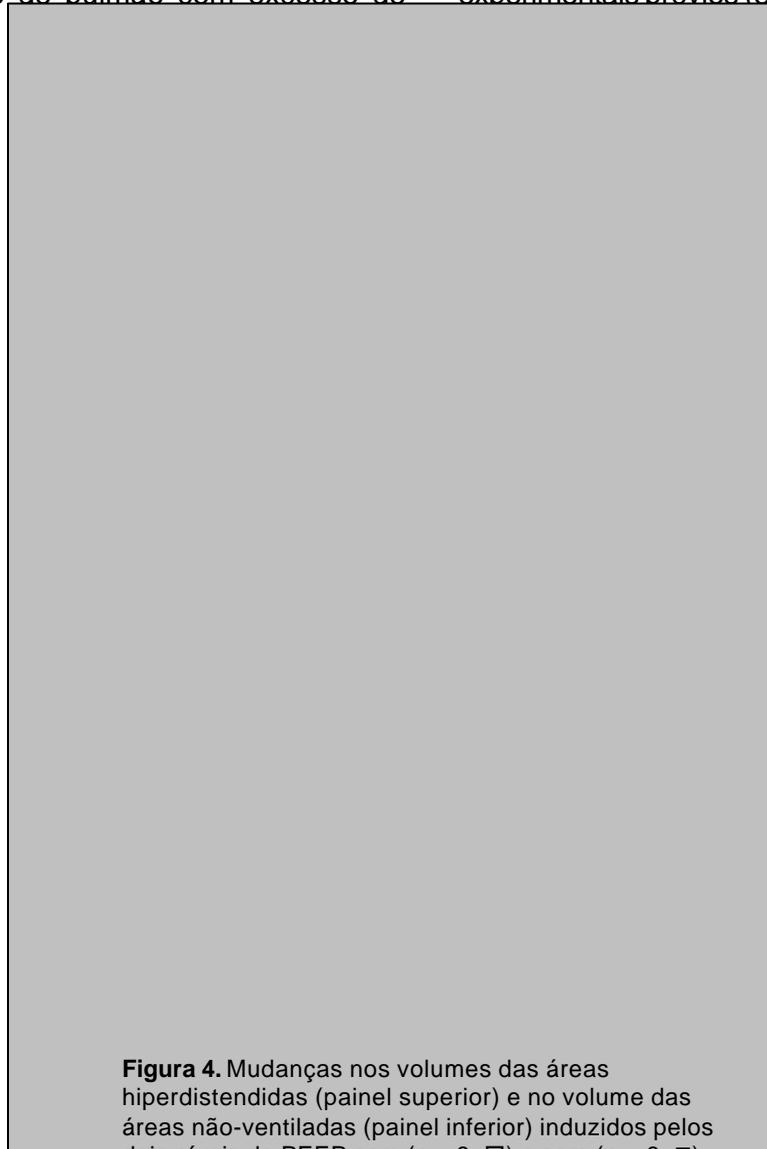


Figura 4. Mudanças nos volumes das áreas hiperdistendidas (painel superior) e no volume das áreas não-ventiladas (painel inferior) induzidos pelos dois níveis de PEEP com (n = 8, □) e sem (n = 6, ■) ponto de inflexão inferior. ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = pressão expiratória final positiva; PEEP1 = ponto de inflexão inferior + 2 cmH₂O ou 10 cmH₂O na ausência de ponto de inflexão inferior; PEEP2 = ponto de inflexão inferior + 7 cmH₂O ou 15 cmH₂O na ausência de ponto de inflexão inferior.

Uma outra abordagem dos histogramas de densidade, que pode ser combinada com a acima discutida, é dividir o pulmão em quatro compartimentos caracterizados por diferentes graus de aeração e avaliar o volume de cada compartimento analisando a distribuição de densidade dos histogramas pulmonares (6,26). Os volumes das zonas pulmonares hiperdistendidas, normalmente ventiladas, pobremente ventiladas ou não-ventiladas podem, então, ser devidamente medidos usando-se essa análise qualitativa que permite uma compreensão da distribuição de gás e tecido nos pulmões comprometidos. Dois pulmões caracterizados por volume pulmonar total e número médio de densidade idênticos podem apresentar a mesma quantidade de gás e tecido no parênquima pulmonar, mas ter uma morfologia total diferente: em um caso, o

excesso de tecido e a redução de aeração podem ser homogêneos, enquanto em outro, o excesso de tecido pode ser concentrado em algumas partes do pulmão que aparecem como não-ventiladas, e o restante do parênquima pulmonar pode permanecer normalmente ventilado. Tais diferenças foram observadas no presente estudo, uma vez que os pacientes tinham semelhantes volumes com consistência de tecido mas apresentavam distribuição diferente de seus volumes pulmonares. Este comportamento diverso teve consequências terapêuticas importantes conforme discutiremos posteriormente.

Ponto de inflexão inferior, morfologia pulmonar e mecânica respiratória

Em ambos os grupos de pacientes, o

Tabela 5. Parâmetros respiratórios dos pacientes com e sem ponto de inflexão inferior (média±DP)

Parâmetro	Pinf	ZEEP	PEEP1	PEEP2	fator PEEP	ANOVA Fator grupo
PaO ₂ (mmHg)	+ -	157 ± 113 178 ± 69	226 ± 112 200 ± 25	270 ± 125 285 ± 70		
PaCO ₂ (mmHg)	+ -	47 ± 14 37 ± 6	49 ± 14 37 ± 5	47 ± 13 37 ± 5	0,0001 NS	NS NS
Qs/Qt (%)	+ -	41 ± 15 38 ± 7	33 ± 10 33 ± 5	29 ± 12 28 ± 5		
PetCO ₂ (%)	+ -	28 ± 7 25 ± 2	30 ± 7 26 ± 2	30 ± 7 26 ± 1	0,0001 0,01	NS NS
V _{DA} /V _T (%)	+ -	39 ± 9 30 ± 9	36 ± 9 29 ± 7	34 ± 9 28 ± 9		
SvO ₂ (%)	+ -	68 ± 9 77 ± 6	74 ± 5 75 ± 5	73 ± 7 75 ± 9	0,03 NS	NS NS
DO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	+ -	537 ± 189 549 ± 172	512 ± 118 496 ± 235	480 ± 126 457 ± 249		
VO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	+ -	146 ± 56 122 ± 46	134 ± 21 120 ± 41	126 ± 21 116 ± 40	0,03 NS	NS NS

DP = desvio padrão; Pinf = ponto de inflexão inferior; + = presente; - = ausente; ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = presença de pressão expiratória final positiva; PEEP1 = Pinf + 2 cmH₂O ou 10 na ausência de Pinf; PEEP2 = Pinf + 7 cmH₂O ou 15 na ausência de Pinf; PaO₂ = pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ = pressão arterial de CO₂; Qs/Qt = *shunt* pulmonar; PetCO₂ = end tidal CO₂; V_{DA}/V_T = espaço morto alveolar; SvO₂ = saturação venosa de oxigênio; DO₂ = oferta de oxigênio indexada; VO₂ = consumo de oxigênio indexado; NS = não-significativo.

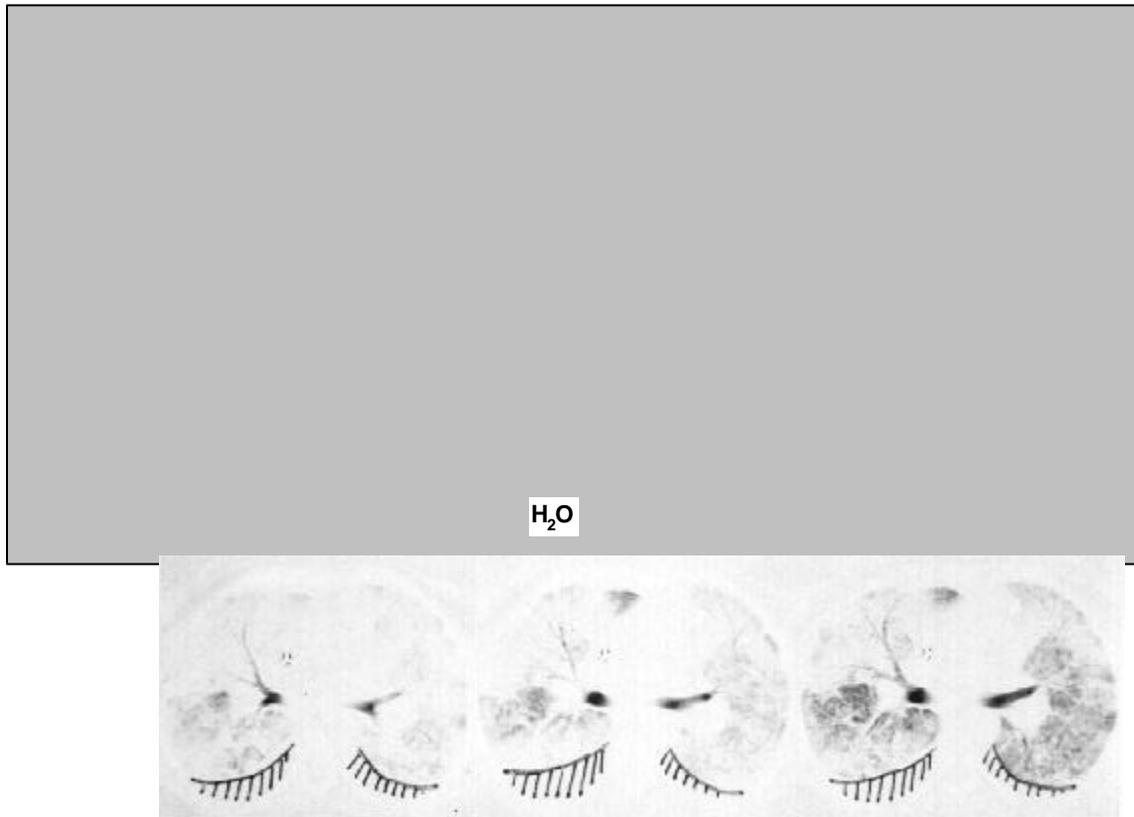


Figura 5. Curva pressão-volume toracopulmonar em ZEEP (painel esquerdo e superior); histograma de densidade pulmonar (painel direito e superior) e cortes tomográficos pulmonares (painel inferior) em ZEEP (□), PEEP1 (●) e PEEP2 (○) de um caso típico do grupo de pacientes com um ponto de inflexão inferior. Um ponto de inflexão inferior foi observado em 10 cmH₂O, e o paciente foi ventilado com uma PEEP1 de 12 cmH₂O e uma PEEP2 de 17 cmH₂O. Recrutamento alveolar foi observado na parte retilínea da curva pressão-volume, acima do ponto de inflexão inferior, sem concomitante hiperdistensão alveolar, conforme demonstrado pela ausência de parênquima pulmonar com uma densidade abaixo de -900 UH.

excesso de volume de tecido e o volume de gás no interior dos pulmões foram equivalentes, sugerindo que a quantidade de dano alveolar era semelhante. Entretanto a distribuição de gás e de tecido e, conseqüentemente, a morfologia pulmonar eram diferentes entre os grupos. Em pacientes com Pinf, os histogramas de densidade pulmonares mostraram uma distribuição unimodal com predominância de áreas pulmonares pobremente ou não-ventiladas em relação às áreas normalmente ventiladas, que representaram menos de 25% do volume pulmonar total. Radiologicamente, isso correspondeu a opacidades pulmonares bilaterais difusas, envolvendo lobos superiores e inferiores. Por outro lado, os pacientes sem Pinf mostraram uma distribuição bimodal dos histogramas de densidade pulmonares, com

uma maior quantidade de áreas pulmonares normalmente ventiladas e uma menor quantidade de áreas pobremente ou não-ventiladas, que representaram menos de 45% do volume pulmonar total. Radiologicamente, isso correspondeu a lobos inferiores não-ventilados coexistentes com lobos superiores normalmente ventilados. Além disso, pacientes de ambos os grupos diferiam por algumas características clínicas e respiratórias. Pacientes com Pinf eram mais jovens e tinham uma complacência respiratória mais baixa do que pacientes sem Pinf. Houve uma tendência a um índice de Murray e a uma mortalidade mais altos em pacientes Pinf. Nenhuma diferença significativa foi observada em termos da etiologia da IRA.

As razões das diferenças na morfologia

pulmonar e na mecânica respiratória entre os dois grupos não estão devidamente elucidadas. Na realidade, em ZEEP, os dois grupos não diferiram quanto à quantidade de excesso de tecido presente no pulmão nem quanto à redução da aeração pulmonar, mas apenas quanto à distribuição de gás e tecido no interior do parênquima pulmonar. No presente estudo, a diferença observada foi que pacientes sem Pinf têm lesões pulmonares envolvendo predominantemente os lobos inferiores e respeitando os lobos superiores, ao passo que pacientes com Pinf têm lesões pulmonares homogeneamente distribuídas e envolvendo a totalidade do parênquima pulmonar. Nenhuma correlação foi encontrada entre a etiologia da IRA (primária versus secundária, infecciosa versus não-infecciosa) e a morfologia pulmonar. Em cada grupo composto por um número limitado de pacientes, a mesma

proporção de pacientes tinha broncopneumonia, contusão pulmonar, pneumonia de aspiração e IRA secundária à sepse severa ou circulação extracorpórea. Outros estudos incluindo um número maior de pacientes são necessários para compreender os mecanismos subjacentes às diferenças na morfologia pulmonar observadas nos pacientes com e sem Pinf e para avaliar o papel dos fatores causais da IRA. Ranieri et al. (31) estudaram a mecânica respiratória de pacientes com SARA de origem clínica e cirúrgica, tendo concluído que as alterações das propriedades elásticas do sistema respiratório podem variar de acordo com a doença subjacente. Em trabalho bastante recente, Gattinoni et al. (32) também observaram comportamento diverso quanto à mecânica respiratória e à resposta à PEEP, ao compararem pacientes com SARA por doença pulmonar versus SARA secundária à doença

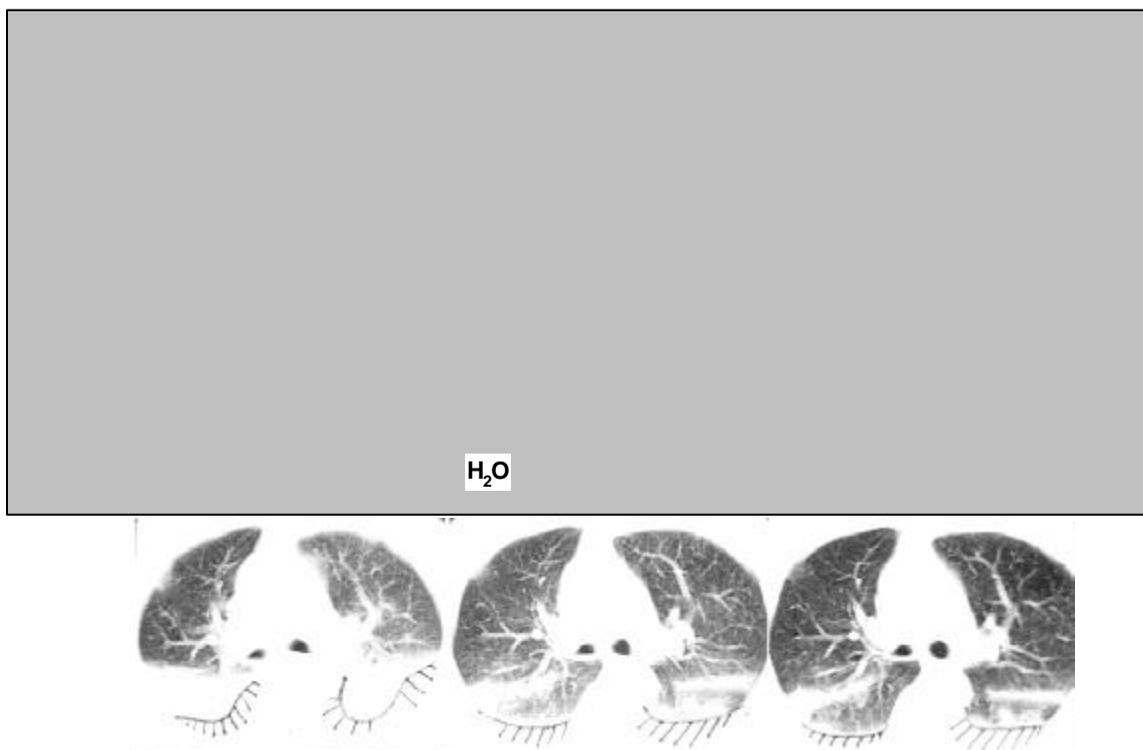


Figura 6. Curva pressão-volume toracopulmonar em ZEEP (painel esquerdo e superior); histograma de densidade pulmonar (painel direito e superior) e cortes tomográficos pulmonares (painel inferior) em ZEEP (\square), PEEP1 (\bullet) e PEEP2 (\circ) de um caso típico do grupo de pacientes sem um ponto de inflexão inferior. Nenhum ponto de inflexão inferior foi observado, de forma que o paciente foi ventilado com uma PEEP1 de 10 cmH_2O e uma PEEP2 de 15 cmH_2O . Recrutamento alveolar foi mais importante em PEEP1 do que em PEEP2, e neste segundo nível de PEEP ocorreu simultaneamente hiperdistensão, conforme demonstrado pela presença de parênquima pulmonar com uma densidade abaixo de -900 UH.

extrapulmonar, tendo explicado as diferenças por prevalência de consolidações na SARA pulmonar e de edema e colapso alveolares na extrapulmonar. Nesses trabalhos, os pacientes não foram divididos quanto à presença ou ausência de Pinf na curva P-V.

Efeitos da PEEP em pacientes com e sem ponto de inflexão inferior

Em ambos os grupos de pacientes, o primeiro nível de PEEP, PEEP1, induziu recrutamento alveolar de magnitude similar. Simultaneamente, a oxigenação arterial melhorou e o *shunt* pulmonar diminuiu. Entretanto, em pacientes sem Pinf, PEEP1 induziu aumento no volume do pulmão normalmente ventilado significativamente maior do que em pacientes com Pinf. Quando um nível de PEEP mais alto foi aplicado, PEEP2, o comportamento de cada grupo foi ainda mais diferente. Recrutamento alveolar continuou a ocorrer em pacientes com Pinf e uma significativa proporção de pulmão foi reventilada quando aplicados níveis mais altos de PEEP. Esse resultado está de acordo com os de outros estudos. Smaldoni et al. (33) já haviam demonstrado, em pesquisa experimental, que recrutamento pode ocorrer ao longo de toda a porção retilínea da P-V, até atingir a capacidade pulmonar total, havendo abertura sucessiva a partir de ductos alveolares até os alvéolos. Posteriormente, Gattinoni et al. (2) demonstraram, em pacientes com SARA, recrutamento alveolar progressivo com níveis crescentes de PEEP entre 5 e 20 cmH₂O. Muito recentemente, o assunto foi rediscutido por Hicking (34) que desenvolveu um modelo matemático de SARA e demonstrou reinflação de unidades pulmonares colapsadas ao longo de toda a porção retilínea da curva P-V.

Diferentemente do verificado nos pacientes com Pinf, naqueles sem o referido ponto, PEEP2 praticamente não induziu recrutamento adicional, mas foi associada com a ocorrência de hiperdistensão em algumas regiões do pulmão. Deve-se salientar que, para evitar exposição excessiva aos raios-X, uma segunda série de cortes tomográficos não foi realizada em final de inspiração. Entretanto, pode-se assumir que a hiperdistensão seria

ainda mais pronunciada em inspiração do que a observada em expiração. Tal hiperdistensão já havia sido demonstrada por Dambrosio et al. (8), cujo trabalho, realizado em três cortes tomográficos, avaliou os pacientes também em inspiração.

A diferente resposta à PEEP entre nossos dois grupos de pacientes pode ser facilmente explicada pelas diferenças observadas na morfologia pulmonar. Como os pacientes sem Pinf tinham lobos superiores bem ventilados e lobos inferiores não ventilados em ZEEP, parece lógico que a complacência pulmonar dos lobos superiores fosse muito maior do que a dos lobos inferiores. Quando PEEP2 foi aplicada no sistema respiratório como um todo, houve aumento de volume das áreas pulmonares previamente ventiladas, além de recrutamento das áreas não-ventiladas, induzindo mais predominantemente hiperdistensão do que recrutamento alveolar.

Apesar da observação de recrutamento alveolar, acompanhado ou não de hiperdistensão, não foram constatadas alterações significativas das complacências estáticas toracopulmonares, pulmonares ou torácicas. Este dado está de acordo com trabalhos prévios. Embora tenha sido mostrada uma boa correlação entre morfologia da curva P-V com recrutamento alveolar (11,13), em muitos estudos não têm sido observadas alterações das complacências estáticas medidas a partir das curvas (11,13,35,36). O surgimento de P_{sup} em PEEP, quando as pressões atingidas foram mais altas, confirma a necessidade de restringir as pressões de platô conforme já discutido previamente (8,15).

Com relação à oxigenação, a aplicação de PEEP induziu aumento significativo na PaO₂ e redução significativa no *shunt* pulmonar verdadeiro. Como essas alterações foram semelhantes em ambos os grupos, nenhuma correlação foi estabelecida entre elas e a morfologia pulmonar.

Conclusão

Em conclusão, recrutamento alveolar PEEP-induzido ocorreu em ambos os grupos de pacientes com IRA, tanto nos com como nos sem Pinf, identificados nas curvas P-V

toracopulmonares e pulmonares. No entanto, nos pacientes que apresentaram ponto de inflexão inferior, houve comprometimento mais homogêneo, e recrutamento alveolar continuou ocorrendo quando PEEP foi colocada bem acima do referido ponto, não se tendo observado hiperdistensão associada. Por outro lado, nos pacientes sem ponto de inflexão, áreas normalmente ventiladas coexistiam com não-ventiladas, e a utilização de PEEPs mais elevadas foi acompanhada de hiperdistensão importante.

Referências

- Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991;74:15-23.
- Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:1807-14.
- Pelosi P, D'Andrea L, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149:8-13.
- Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi G, et al. Relationships between lung computer tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988;69:824-32.
- Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S, Vitale G, Rivolta M, Pelosi P. Inflammatory pulmonary edema and positive end-expiratory pressure: correlations between imaging and physiologic studies. *J Thorac Imag* 1988;3:59-64.
- Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. *Computed tomographic scan study. Am Rev Resp Dis* 1987;136:730-6.
- Gattinoni L, Pesenti A, Torresin A, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imag* 1986;1:25-30.
- Dambrosio M, Roupie E, Mollet JJ, Angalde MC, Vasile N, Lemaire F, et al. Effects of positive end-expiratory pressure and different tidal volumes on alveolar recruitment and hyperinflation. *Anesthesiology* 1997;87:495-503.
- Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984;86:58-66.
- Benito S, Lemaire F. Pulmonary pressure-volume relationship in acute respiratory distress syndrome in adults: role of positive end expiratory pressure. *J Crit Care* 1990;5:27-34.
- Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, Matar N, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the Adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1991;144:544-51.
- Ranieri VM, Giuliani R, Flore T, Dambrosio M, Milic-Emili J. Volume-Pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: "Occlusion" versus "Constant flow" technique. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:19-27.
- Ranieri VM, Mascia LM, Fiore T, Bruno F, Brienza A, Giuliani R. Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83:710-20.
- Mergoni M, Martelli A, Volpi A, Primavera S, Zucconi P, Rossi A. Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:846-54.
- Roupie E, Dambrosio M, Servillo G, Mentec H, El Atrous S, Beydon L, et al. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:121-8.
- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Schettino GDP, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:1835-46.
- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPB, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke

- K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
19. Mead J, Gaensler EA. Esophageal and pleural pressure in man, upright and supine. *J Appl Physiol* 1959;14:81-3.
 20. Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 1985;58:1840-8.
 21. Levy P, Similowski T, Corbeil C, Albala M, Pariente R, Milic-Emili J, et al. A method for studying the static volume-pressure curves of the respiratory system during mechanical ventilation. *Journal of Critical Care* 1989;4:83-9.
 22. Puybasset L, Stewart TE, Rouby JJ, Cluzel P, Mourgeon E, Belin MF, et al. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with ARDS. *Anesthesiology* 1994;80:1254-67.
 23. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Cluzel P, Law-Koune JD, Stewart T, et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:318-28.
 24. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vézinet C, Abdenour L, et al. Dose-response of inhaled NO with and without intravenous almitrine in adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83:929-43.
 25. Umamaheswara Rao GS, Gallart L, Law-koune J-D, Lu Q, Puybasset L, Coriat P, et al. Factors influencing the uptake of inhaled nitric oxide in patients on mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1997;87:823-34.
 26. Vieira SRR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, et al. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:1571-77.
 27. Gattinoni L, Mascheroni D, Basilico E, Foti G, Pesenti A, Avalli L. Volume/pressure curve of total respiratory system in paralyzed patients: artifacts and correction factors. *Intensive Care Med* 1987;13:19-25.
 28. Legall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
 29. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:720-3.
 30. Saul GM, Feeley TH, Minhm FG. Effect of graded administration of PEEP on lung water in noncardiogenic pulmonary edema. *Crit Care Med* 1982;10:667-9.
 31. Ranieri VM, Brienza N, Santostasi S, Puntillo F, Mascia L, Vitale N, et al. Impairment of lung and chest wall mechanics in patients with acute respiratory distress syndrome: role of abdominal distension. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1082-91.
 32. Gattinoni L, Pelosi P, Suter PM, Pedoto A, Vercesi P, Lissoni A. Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:3-11.
 33. Saldone GC, Mitzner W, Itoh H. Role of alveolar recruitment in lung inflation: influence on pressure-volume hysteresis. *J Appl Physiol* 1983;55:1321-32.
 34. Hickling KG. The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment. A mathematical model of ARDS lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:194-202.
 35. Dall'ava-Santucci J, Armaganidis A, Brunet F, Dhainaut JF, Noura S, Morisseau D, et al. Mechanical effects of PEEP in patients with adult respiratory distress syndrome. *J Appl Physiol* 1990;68:843-8.
 36. Pelosi P, Cereda M, Foti G, Giacommi M, Pesenti A. Alterations of lung and chest wall mechanics in patients with acute lung injury: effects of positive end-expiratory pressure. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:531-7.

Lavagem expiratória versus otimização da ventilação mecânica convencional durante hipercapnia permissiva em pacientes com insuficiência respiratória aguda¹

Jack Richecoeur, Qin Lu, Silvia R.R. Vieira, Louis Puybasset, Pierre Kalfon, Pierre Coriat, Jean-Jaques Rouby

OBJETIVO: O objetivo deste estudo foi comparar três técnicas ventilatórias para reduzir pressão arterial de CO₂ em pacientes com insuficiência respiratória aguda severa e em hipercapnia permissiva.

MATERIAIS E MÉTODOS: Em um grupo de seis pacientes com insuficiência respiratória aguda severa que desenvolveram hipercapnia permissiva com técnicas protetoras de ventilação mecânica, três estratégias ventilatórias foram comparadas: lavagem pan-expiratória isolada, ventilação otimizada (definida como aumento na frequência respiratória associado à redução do espaço morto instrumental) e a combinação de ambos os métodos. Em todas as técnicas a pressão de platô inspiratória foi mantida constante por ajuste da pressão expiratória final positiva extrínseca.

RESULTADOS: A lavagem pan-expiratória e a ventilação otimizada tiveram efeitos similares na eliminação de CO₂, sendo que um decréscimo adicional na pressão arterial de CO₂ foi observado quando ambos os métodos foram combinados. A pressão expiratória final positiva extrínseca teve de ser reduzida quando a lavagem pan-expiratória foi usada, mas permaneceu inalterada durante a ventilação otimizada isolada.

CONCLUSÕES: Nos pacientes com insuficiência respiratória aguda severa, que necessitam de pressões de platô mais baixas para evitar hiperdistensão, e que em decorrência disso desenvolveram hipercapnia, o aumento da frequência respiratória e a redução do espaço morto instrumental são tão eficientes quanto a lavagem pan-expiratória para reduzir PaCO₂ e, quando usadas em combinação, ambas as técnicas têm efeitos aditivos e resultam em níveis de PaCO₂ próximos aos normais.

Unitermos: Lesão pulmonar aguda; síndrome da angústia respiratória aguda; ventilação mecânica; insuflação traqueal de gases; lavagem pan-expiratória.

Expiratory washout versus optimization of mechanical ventilation during permissive hypercapnia in patients with severe acute respiratory distress syndrome

OBJECTIVE: The aim of the present study was to compare three ventilatory techniques

¹ Estudo realizado na Unité de Réanimation Chirurgicale, Département d'Anesthesiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, (Université Paris VI), Paris, França, como parte de tese de doutorado. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Trabalho traduzido e modificado a partir de: Richecoeur J, Lu Q, Vieira SRR, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, et al. Expiratory washout x optimisation of mechanical ventilation during permissive hypercapnia in patients with severe acute respiratory distress syndrome. Am J Resp Crit Care Med 1999; 160:77-85.

for reducing PaCO₂ in patients with severe acute distress syndrome treated with permissive hypercapnia.

MATERIALS AND METHODS: In a group of six patients with severe acute distress syndrome who developed permissive hypercapnia with protective techniques of mechanical ventilation, three ventilatory strategies were compared: expiratory washout alone, optimized mechanical ventilation, defined as an increase in respiratory frequency associated with a reduction of the instrumental dead space, and the combination of both methods. In all strategies, inspiratory plateau airway pressure was kept constant by setting the extrinsic positive end-expiratory pressure.

RESULTS: Expiratory washout and optimized mechanical ventilation had similar effects on CO₂ elimination. A further decrease in PaCO₂ was observed when both methods were combined. Extrinsic positive end-expiratory pressure had to be reduced during expiratory washout, whereas it remained unchanged during optimized mechanical ventilation alone.

CONCLUSIONS: In patients with severe acute distress syndrome, who need lower plateau airway pressures in order to avoid overdistention, therefore developing hypercapnia, the increasing respiratory rate and reducing instrumental dead space are as efficient as expiratory washout to reduce PaCO₂ and, when used in combination, both techniques have additive effects and result in PaCO₂ levels close to normal values.

Key-words: Acute lung injury; severe acute distress syndrome; mechanical ventilation; tracheal gas insufflation; expiratory washout.

Revista HCPA 1999;19(3):308-22

Introdução

Pacientes com síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) apresentam baixa complacência, redução do volume pulmonar aerado, e hipoxemia (1-4), necessitando ventilação mecânica. A ventilação mecânica convencional com altos volumes correntes, altos picos de pressão e altas FIO₂ pode ter efeitos por induzir baro e volotrauma (5-8). Uma nova estratégia (*lung protective approach*) no manejo da SARA foi inicialmente introduzida por Hickling et al. que observaram uma redução de mortalidade e morbidade em pacientes com SARA tratados com hipercapnia permissiva (9,10). Mais recentemente, Amato et al. evidenciaram uma melhora na função pulmonar e um decréscimo na mortalidade com esta estratégia (11-14). Entretanto, a hipercapnia permissiva causa alguns problemas e pode ser mal tolerada (15,16).

Existe um consenso contra-indicando seu uso em pacientes com edema cerebral, doença arterial coronariana, acidose metabólica severa e hipoxemia severa (17). O uso da insuflação contínua de gás na traquéia permite uma redução na PaCO₂. Esta técnica tem sido extensivamente estudada por Marini et al. (18-24). A insuflação traqueal de gases pode ser realizada durante todo o ciclo respiratório ou limitada à fase expiratória (lavagem expiratória). No primeiro caso, a insuflação de gás causa um aumento na pressão de via aérea, por causar um aumento no volume corrente e uma limitação do fluxo expiratório. No segundo caso, o volume corrente não varia, mas a pressão expiratória final positiva (PEEP) intrínseca aumenta (25), levando a um aumento das pressões inspiratórias. Uma possibilidade para manter a pressão de platô inspiratória constante, e compensar este efeito colateral, é reduzir o nível da PEEP extrínseca. Um

método mais simples de reduzir a PaCO_2 é aumentar a frequência respiratória até o limite da PEEP intrínseca e diminuir o espaço morto instrumental, removendo as conexões entre o tubo endotraqueal e a peça em Y do ventilador. O objetivo deste estudo prospectivo é avaliar a eficácia destas técnicas isoladas ou combinadas para reduzir a PaCO_2 em pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA) severa.

Materiais e métodos

População estudada

Durante um período de 12 meses, seis pacientes consecutivos com IRA severa diagnosticada durante ou após a admissão na unidade de cuidados intensivos (UTI) cirúrgica do Grupo Hospitalar Pitié-Salpêtrière (Paris, França) foram prospectivamente incluídos neste estudo. Os critérios de inclusão foram: infiltrados bilaterais no raio-X à beira de leito e hiperdensidades bilaterais extensas numa tomografia computadorizada (TC) espiralada de tórax de alta resolução; pressão capilar pulmonar menor que 18 mmHg e ausência de disfunção ventricular esquerda avaliada pela ecocardiografia transesofágica; $\text{PaCO}_2 > 50$ mmHg quando ventilados com PEEP e controle da pressão de platô. Os critérios de exclusão foram: trauma craniano, doença hipertensiva severa, insuficiência coronariana aguda e acidose metabólica severa.

Seis pacientes que preencheram os critérios de inclusão e de exclusão foram incluídos no estudo. Todos os pacientes eram portadores de um tubo endotraqueal do tipo Mallinckrodt Hi-Lo Jet 8™ (Mallinckrodt Inc, Argyle, NY, EUA) que incorpora dois orifícios laterais, um terminando na porção distal do tubo endotraqueal e um mais proximal terminando 6 cm acima da extremidade distal, que era usado para a administração da lavagem expiratória. Os pacientes eram sedados, curarizados e ventilados por um ventilador César™ (Taema, Antony, França) em ventilação convencional com volume controlado. Em todos os pacientes, os dados hemodinâmicos eram monitorizados usando um cateter de artéria pulmonar de termodiluição e um cateter arterial radial ou femoral.

Protocolo experimental

O estudo foi realizado durante um período de dois dias. No primeiro dia, o protocolo consistia em checar os critérios de inclusão e de exclusão, obter as medidas hemodinâmicas e respiratórias iniciais, e realizar a tomografia computadorizada. Ao fim do primeiro dia, hipercapnia permissiva era implementada de acordo com os seguintes parâmetros: a PEEP administrada era igual ao ponto de inflexão inferior (P_{inf}) visualizado na curva P-V, mais 2 cmH_2O ; a frequência respiratória era de 18 rpm ; a relação I/E era de 33%; o volume corrente era reduzido com o objetivo de obter uma pressão de platô igual ao ponto de inflexão superior (P_{sup}) menos 2 cmH_2O ou 25 cmH_2O na ausência de P_{sup} .

O estudo propriamente dito foi realizado no segundo dia, aproximadamente 12 horas após o começo da hipercapnia permissiva. Três modos ventilatórios foram testados: ventilação otimizada, lavagem expiratória e a combinação destes dois modos. Cada um destes modos foi precedido por um retorno ao modo controle, isto é, à hipercapnia permissiva. Para cada fase, uma hora de estabilização era respeitada antes das medidas. Ventilação otimizada foi definida como aquela obtida pelo aumento da frequência respiratória até o limite da PEEP intrínseca (PEEPi) e pela remoção dos tubos de conexão entre o tubo endotraqueal e a peça em Y do ventilador. A PEEPi era medida pela análise visual do fluxo expiratório no écran do ventilador César. Durante a lavagem expiratória e a combinação de ambos os modos, a PEEP extrínseca era reduzida de modo a obter uma pressão de platô idêntica àquela observada durante os controles. Usando estes parâmetros, os três modos ventilatórios testados (ventilação otimizada, lavagem expiratória e a combinação de ambos) e os respectivos controles precedentes foram analisados para uma mesma pressão de platô inspiratória final.

Medidas hemodinâmicas e respiratórias

As medidas hemodinâmicas e respiratórias foram realizadas em ZEEP (zero

de PEEP) e em PEEP. Foram medidos: pressões arteriais sistêmicas e pulmonares, sistólicas diastólicas e médias (PAS, PAD, PAM, PAPS, PAPD e PAPM); pressão capilar pulmonar (PCP); pressão atrial direita (PAD); débito cardíaco (DC), medido pela técnica da termodiluição; índice cardíaco (CI); volume sistólico (VS); índice sistólico (IS); índice de resistência vascular pulmonar (IRVP); índice de resistência vascular sistêmica (IRVS); *end tidal* CO₂ (PetCO₂); espaço morto alveolar (V_{DA}/V_T); medidas arteriais de pH, PaO₂, PvO₂ e PaCO₂; saturações arterial e venosa mista de oxigênio (SaO₂ and SvO₂); *shunt* intrapulmonar (Qs/Qt); diferença arteriovenosa de oxigênio [C(a-v)O₂]; extração de oxigênio (EaO₂); oferta de oxigênio (DO₂); consumo de oxigênio (VO₂); fluxos inspiratório e expiratório, medidos usando um pneumotacógrafo; volume corrente; medidas de pressão de via aérea na extremidade proximal do tubo endotraqueal; complacência respiratória quase-estática (Cqrs), calculada dividindo o volume corrente pela pressão final inspiratória, menos a PEEPi (26); resistência respiratória total (Rrs), medida usando a técnica da oclusão inspiratória final (27) e computada dividindo a pressão inspiratória máxima menos a pressão de platô pelo fluxo inspiratório constante imediatamente precedente à pausa final inspiratória.

Tabela 1. Características clínicas dos seis pacientes

Paciente N°	1	2	3	4	5	6	Média ± DP
Idade (anos)	27	47	38	36	50	71	45 ± 18
Sexo	M	M	M	M	F	F	
SAPSII	44	47	41	26	17	71	41 ± 18
LISS	3,0	2,5	4,0	3,0	3,7	3,0	3,2 ± 0,5
Condições predisponentes	Trauma torácico	Politrauma	Politrauma	Politrauma	Cirurgia	Cirurgia	
Causa da IRA	CP	CP, BPN	CP	BPN	Aspiração	Aspiração	
Tempo desde o início da doença (dias)	0	30	11	13	18	13	14 ± 9
Choque séptico	não	sim	sim	sim	sim	sim	
Prognóstico	Sobrevida	Sobrevida	Óbito	Óbito	Sobrevida	Óbito	

DP = desvio padrão; M = masculino; F = feminino; SAPS II = *Simplified Acute Physiologic Score*; LISS = *lung injury severity score*; IRA = insuficiência respiratória aguda; CP = contusão pulmonar; BPN = broncopneumonia nosocomial.

Medidas das curvas pressão-volume

As curvas pressão-volume (P-V) do sistema respiratório foram obtidas em ZEEP usando o método das oclusões inspiratórias (28).

O ponto de inflexão inferior (Pinf) foi determinado nas curvas antes da correção da PEEPi, de forma cega, por dois médicos independentes conforme descrito por Gattinoni et al. (2). O ponto de inflexão superior (Psup) era definido como o primeiro ponto em que a inclinação da curva divergia daquela da porção reta da curva (29). A inclinação de cada curva P-V foi determinada por uma regressão linear, considerando os valores entre o Pinf e o Psup.

Tomografia computadorizada espiralada

Uma tomografia computadorizada espiralada de tórax foi realizada em todos os pacientes no mesmo dia do estudo em ZEEP e em PEEP. Em ZEEP, o paciente era desconectado do ventilador. Para manter os níveis de PEEP constantes durante a aquisição, o conector do tubo endotraqueal era clampeado ao fim da expiração. Os volumes pulmonares foram quantificados por um método previamente descrito (30).



Figura 1. Histograma de densidade médio dos seis pacientes em ZEEP. Nota-se um pico na região de pulmão não-ventilado e ausência de densidade pulmonar abaixo de -800 UH.

Para diferenciar as zonas pulmonares com diferentes graus de ventilação, todo o pulmão foi dividido em quatro zonas (31), substituindo a divisão tradicional em três zonas até agora utilizada (2). As zonas pulmonares com uma densidade entre -1000 e -900 unidades Hounsfield (UH) foram consideradas como hiperdistensão, entre -900 e -500 UH como normalmente aeradas, entre -500 e -100 UH como pobremente aeradas, e entre -100 e +100 UH como não-aeradas. O valor médio do

CTN (CTN médio) foi calculado, em ZEEP e PEEP, como a soma dos pixels totais, multiplicados pela quantidade média de unidades Hounsfield de cada corte, dividido pela soma dos pixels totais de cada corte. O valor máximo do CTN (CTN máximo) era considerado como o valor correspondente ao pico dos histogramas de densidade. Os histogramas de densidade, com a média dos histogramas obtidos para cada paciente em ZEEP e PEEP, eram traçados.

Tabela 2. Volumes pulmonares individuais dos seis pacientes obtidos a partir da tomografia computadorizada em ZEEP

Paciente N°	1	2	3	4	5	6	Média	±	DP
Volume (ml)									
Total	nd	2.582	1.894	2.817	1.846	2.330	2.294	±	424
Ventilado	nd	1.366	283	276	0	260	436	±	533
(%)	nd	53	15	10	0	11	18	±	20
Parcialmente ventilado	nd	713	700	1.614	677	1.107	962	±	405
(%)	nd	28	37	57	37	48	41	±	11
Não-ventilado	nd	502	911	927	1.169	963	894	±	243
(%)	nd	19	48	33	63	41	41	±	16
Distensão	nd	0	0	3	0	0	1	±	1
(%)	nd	0	0	0,1	0	0	0,02	±	0,05

ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; DP = desvio padrão; ventilado = volume entre -900/-500; parcialmente ventilado = volume entre -500/-100; não-ventilado = volume entre -100/100; distensão = volume entre -1.000/-900; % = percentagem do volume total.

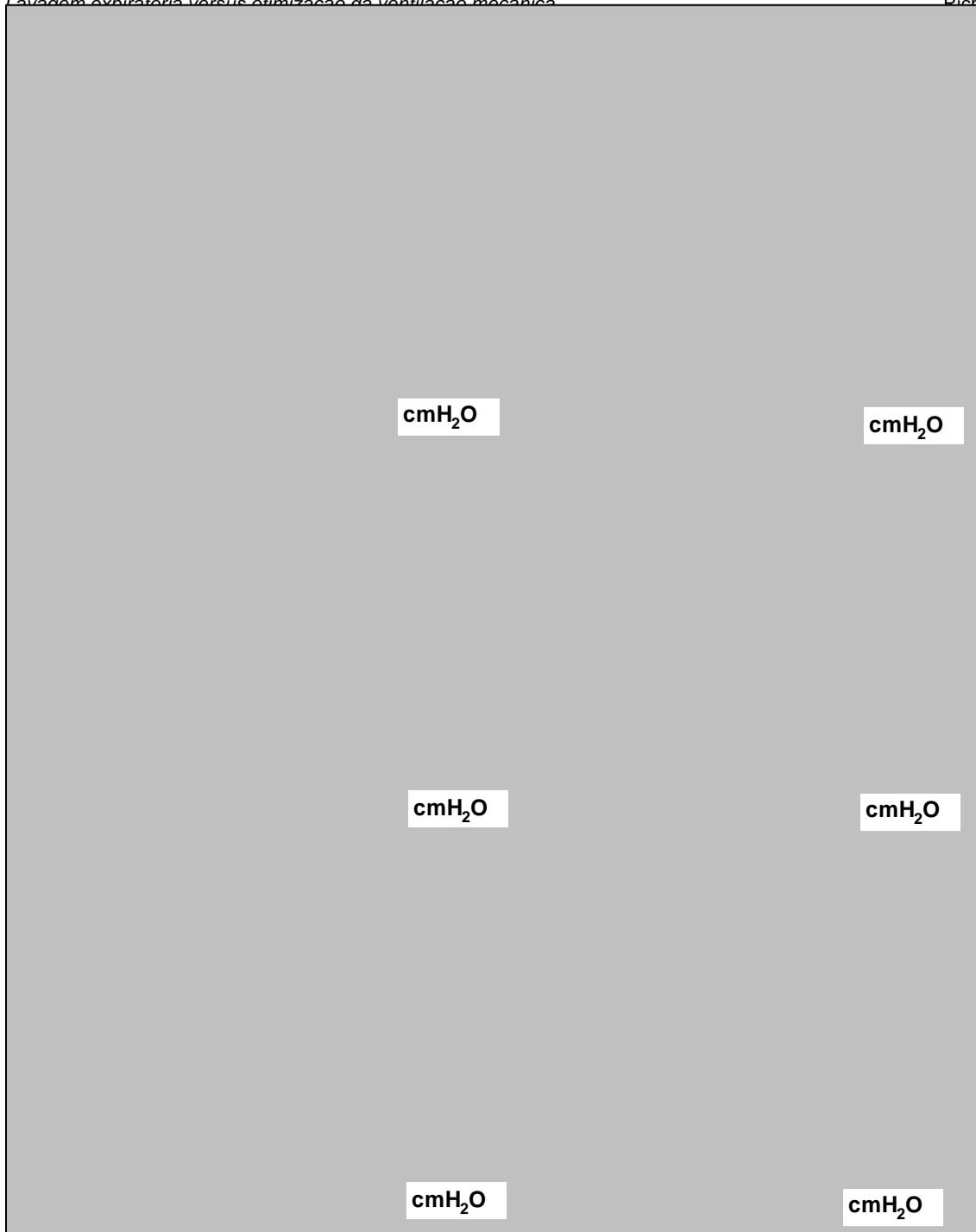


Figura 2. Curvas pressão-volume toracopulmonares individuais obtidas pela técnica da oclusão inspiratória ($VT = 10 \text{ ml.kg}^{-1}$, ZEEP). Todos os pacientes exibiam ponto de inflexão inferior e apenas um (paciente 4) não apresentava ponto de inflexão superior.

Administração da lavagem expiratória

O gerador de fluxo de lavagem expiratória (Taema, Antony, França) era sincronizado com a fase expiratória do ventilador César por meio de um sensor de fluxo conectado ao braço inspiratório do ventilador, que ordenava a

parada do fluxo de lavagem expiratória quando um novo ciclo inspiratório começava. O fluxo de lavagem expiratória selecionado de 15 L.min^{-1} foi liberado através do canal proximal do tubo endotraqueal conectado ao gerador de fluxo adicional através de um tubo com diâmetro interno de 3 mm. Tal fluxo era liberado durante

Tabela 3. Parâmetros iniciais individuais de mecânica respiratória dos seis pacientes em ZEEP ($FIO_2 = 1$; FR = 18 ciclos por minuto; VC = 10 ml.kg⁻¹)

Paciente N°	1	2	3	4	5	6	Média ± DP
VC (ml)	640	660	740	760	800	680	696 ± 70
VM (l.min ⁻¹)	11,5	11,8	13,3	13,6	10,8	12,4	1,2 ± 1,0
Cqrs (ml.cmH ₂ O ⁻¹)	39	31	32	40	24	40	34 ± 7
Crs (ml. cmH ₂ O ⁻¹)	45	37	31	56	36	47	42 ± 9
Rrs (cmH ₂ O.l ⁻¹ .s)	3,8	7,4	5,8	3,4	6,0	2,9	4,6 ± 2,0
Pinf (cmH ₂ O)	12	8	11	9	13	8	10 ± 2
Psup (cmH ₂ O)	23	25	26	ausente	33	24	26 ± 4
PEEPi (cmH ₂ O)	1,3	2,2	2,8	1,8	6,8	2,9	2,5 ± 2,0

ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; FR = frequência respiratória; DP = desvio padrão; VC = volume corrente; VM = volume minuto; Cqrs = complacência quase estática do sistema respiratório; Crs = complacência estática do sistema respiratório; Rrs = resistência do sistema respiratório; Pinf = ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume; Psup = ponto de inflexão superior; PEEPi = PEEP intrínseca.

toda a fase expiratória (lavagem pan-expiratória).

Análise estatística

Os resultados são apresentados em tabelas como média ± DP, e nas figuras como média ± EPM. As três condições controle e as três condições experimentais (ventilação otimizada, lavagem pan-expiratória e a

combinação de ambas) foram comparadas entre si por uma análise de variância de um fator intra-grupo, seguida de um teste de comparação múltipla de Bonferroni. Cada condição foi comparada ao seu controle prévio por um teste t pareado de Student. A interação entre a ventilação otimizada e a lavagem pan-expiratória foi testada por uma análise de variância de dois fatores intra-grupo. O nível de significância foi considerado como 5%.

Tabela 4. Parâmetros iniciais individuais de mecânica respiratória dos seis pacientes em PEEP ($FIO_2 = 1$; FR = 18 ciclos por minuto; VC = 10 ml.kg⁻¹)

Paciente N°	1	2	3	4	5	6	Média ± DP
VC (ml)	640	660	740	760	800	680	696 ± 70
VM (l.min ⁻¹)	11,5	11,8	13,3	13,6	10,8	12,4	12,2 ± 1,0
PEEP (cmH ₂ O)	14	10	13	11	15	10	12 ± 3
Pmáx (cmH ₂ O)	37	55	50	43	49	38	45 ± 7
Pplat (cmH ₂ O)	27	39	36	35	36	28	33 ± 5
Cqrs (ml.cmH ₂ O ⁻¹)	49	25	35	60	28	42	38 ± 13
Rrs (cmH ₂ O.l ⁻¹ .s)	3,3	8,2	5,8	4,4	7,6	3,0	5,0 ± 2,2

PEEP = pressão expiratória final positiva; FIO_2 = fração inspirada de oxigênio; FR = frequência respiratória; DP = desvio padrão; VC = volume corrente; VM = volume minuto; PEEP = pressão expiratória final positiva; Pmáx = pressão máxima de via aérea; Pplat = pressão de platô; Cqrs = complacência quase estática do sistema respiratório; Rrs = resistência do sistema respiratório.

CO_2 (cmH_2O) O_2 (cmH_2O)

induzidas por lavagem pan-expiratória (LPE), por ventilação mecânica otimizada (VMO), e pela combinação de ambas, em comparação com a situação controle em hipercapnia permissiva (HP).

Resultados

As características individuais dos pacientes são mostradas na tabela 1. As causas de SARA foram contusão pulmonar em três pacientes, pneumonia de aspiração em dois e pneumonia nosocomial em um. A taxa de mortalidade foi de 50%.

A análise dos histogramas de densidade em ZEEP (figura 1) mostrou um histograma monofásico com pico na região de pulmão não

ventilado (0 UH). A análise volumétrica obtida a partir desses histogramas (tabela 2) indicou que $41 \pm 16\%$ do pulmão era não-ventilado, $41 \pm 11\%$ parcialmente ventilado e apenas $18 \pm 20\%$ bem ventilado. Praticamente não havia hiperdistensão.

A figura 2 exibe as curvas pressão-volume toracopulmonares individuais dos seis pacientes. Todos os pacientes incluídos tinham uma pressão de platô acima da pressão de distensão superior quando ventilados em PEEP,

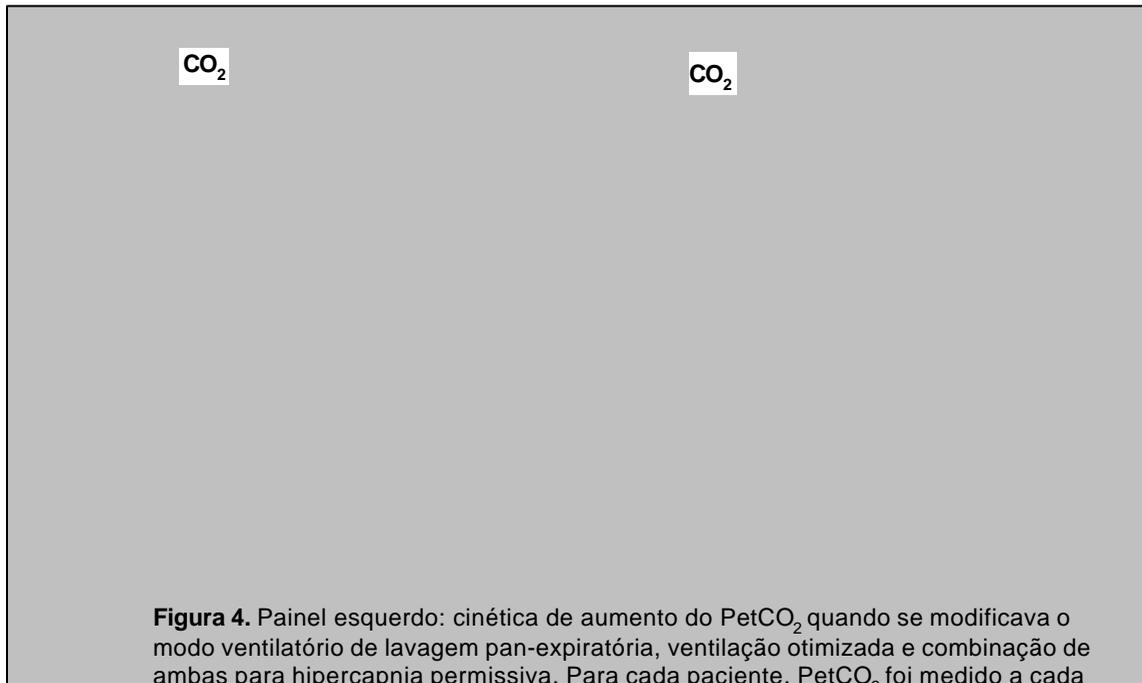


Figura 4. Painel esquerdo: cinética de aumento do PetCO₂ quando se modificava o modo ventilatório de lavagem pan-expiratória, ventilação otimizada e combinação de ambas para hipercapnia permissiva. Para cada paciente, PetCO₂ foi medido a cada minuto, logo após a interrupção do modo, e o valor médio do PetCO₂ correspondente aos três métodos foi calculado. Painel direito: cinética de decréscimo do PetCO₂ quando se modificava o modo respiratório de hipercapnia permissiva para ventilação otimizada.

Tabela 5. Parâmetros hemodinâmicos e respiratórios iniciais dos seis pacientes em ZEEP e PEEP (FIO₂ = 1; FR = 18 ciclos por minuto, VC = 10 ml.kg⁻¹) (média ± DP)

Parâmetro	ZEEP	PEEP
pH	7,39 ± 0,07	7,40 ± 0,06
PaCO ₂ (mmHg)	47 ± 6	47 ± 6
PaO ₂ (mmHg)	179 ± 118	270 ± 88
Qs/Qt (%)	42 ± 7	43 ± 7
PetCO ₂ (mmHg)	30 ± 7	32 ± 7
V _{DA} /V _T (%)	33 ± 10	35 ± 10
FC (b.min ⁻¹)	104 ± 11	104 ± 13
IC (l.min ⁻¹ .m ⁻²)	5,0 ± 2,0	4,7 ± 1,1
PAM (mmHg)	77 ± 17	77 ± 11
PAPM (mmHg)	22 ± 6	24 ± 5
PCP (mmHg)	10,2 ± 5,4	11 ± 2
PVC (mmHg)	7,8 ± 4,3	10 ± 2
IRVS (dinas.s.cm ⁻⁵ .m ²)	1.067 ± 637	1.129 ± 443
IRVP (dinas.s.cm ⁻⁵ .m ²)	200 ± 65	217 ± 27

ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = pressão expiratória final positiva; FIO₂ = fração inspirada de oxigênio; FR = frequência respiratória; VC = volume corrente; DP = desvio padrão; pH = pH arterial; PaCO₂ = pressão arterial de CO₂; PaO₂ = pressão arterial de oxigênio; Qs/Qt = *shunt* pulmonar verdadeiro; PetCO₂ = end tidal CO₂; V_{DA}/V_T = espaço morto alveolar; FC = frequência cardíaca; IC = índice cardíaco; PAM = pressão arterial média; PAPM = pressão arterial pulmonar média; PCP = pressão capilar pulmonar; PVC = pressão venosa central; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar.

justificando a implementação de hipercapnia permissiva. As tabelas 3 e 4 apresentam os valores individuais de mecânica respiratória, medidos no primeiro dia do estudo, quando os pacientes eram ventilados com FIO_2 de 1,0, volume corrente de 10 ml.kg^{-1} e frequência respiratória de 18 ciclos por minuto, respectivamente em ZEEP (tabela 3) e em PEEP (tabela 4). A tabela 5 sumariza os valores médios dos parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação obtidos no primeiro dia de estudo, nessas condições ventilatórias.

Efeitos cardiorrespiratórios da redução do volume corrente durante ventilação mecânica convencional

O volume corrente foi reduzido em $43 \pm 17 \%$ com o objetivo de diminuir a pressão de

platô inspiratória até um valor de $24 \pm 3 \text{ cmH}_2\text{O}$, isto é, $2 \text{ cm H}_2\text{O}$ abaixo do P_{sup} . O decréscimo no volume corrente resultou em acidose respiratória: decréscimo do pH de $7,40 \pm 0,06$ para $7,21 \pm 0,11$ e aumento da PaCO_2 de 47 ± 6 para $84 \pm 24 \text{ mmHg}$ ($P < 0,05$). Simultaneamente, a pressão arterial pulmonar média aumentou de $24 \pm 5 \text{ mmHg}$ para $29 \pm 4 \text{ mmHg}$ ($P < 0,05$) e o $V_{\text{DA}}/V_{\text{T}}$ diminuiu de $35 \pm 10\%$ para $25 \pm 8\%$, correspondendo a um decréscimo no espaço morto alveolar de $236 \pm 63 \text{ ml}$ para $100 \pm 47 \text{ ml}$. Os demais parâmetros não se modificaram significativamente.

Efeitos cardiorrespiratórios dos três modos ventilatórios

As tabelas 6 e 7 contêm os parâmetros respiratórios e hemodinâmicos medidos no segundo dia, durante as seis fases do estudo.

Tabela 6. Parâmetros respiratórios medidos nos seis pacientes durante as seis fases do estudo (média \pm DP)

Parâmetro	HP	VMO	HP	LPE	HP	VMO + LPE
VC (ml)	401 \pm 103	414 \pm 30	392 \pm 90	396 \pm 15	402 \pm 97	408 \pm 20
FR ciclos.min ⁻¹	18 \pm 0	30 \pm 4 ^a	18 \pm 0	18 \pm 0	18 \pm 0	30 \pm 4 ^{a,b}
VM (l.min ⁻¹)	7 \pm 2	12 \pm 2 ^a	7 \pm 2	7 \pm 2	7 \pm 2	12 \pm 2 ^{a,b}
PEEP (cmH ₂ O)	12 \pm 5	12 \pm 5	12 \pm 5	7 \pm 4 ^a	12 \pm 5	4 \pm 2 ^{a,c}
Pmáx (cmH ₂ O)	33 \pm 8	37 \pm 3 ^d	33 \pm 8	34 \pm 3	33 \pm 8	36 \pm 2 ^{b,d}
Pplat (cmH ₂ O)	24 \pm 3	25 \pm 3	24 \pm 4	24 \pm 4	25 \pm 4	24 \pm 3
PaCO ₂ (mmHg)	84 \pm 24	60 \pm 16 ^d	87 \pm 24	64 \pm 15 ^d	86 \pm 24	45 \pm 10 ^{d,e}
pH	7,21 \pm 0,11	7,36 \pm 0,09 ^a	7,19 \pm 0,09	7,33 \pm 0,1 ^a	7,20 \pm 0,10	7,46 \pm 0,09 ^{a,e}
PaO ₂ (mmHg)	240 \pm 75	247 \pm 64	250 \pm 51	228 \pm 82	266 \pm 72	205 \pm 90
Qs/Qt (%)	48 \pm 12	41 \pm 8 ^d	44 \pm 7	43 \pm 12	43 \pm 7	41 \pm 10
PetCO ₂ (mmHg)	64 \pm 21	40 \pm 15 ^d	65 \pm 21	nd	64 \pm 21	nb
V _{DA} /V _T (%)	25 \pm 8	34 \pm 8 ^d	25 \pm 10	nd	25 \pm 10	nb
DO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	779 \pm 219	617 \pm 122	774 \pm 236	640 \pm 91	704 \pm 145	544 \pm 43 ^d
VO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	113 \pm 30	113 \pm 32	109 \pm 25	112 \pm 40	105 \pm 27	111 \pm 32
EaO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	15 \pm 5	18 \pm 6	15 \pm 5	18 \pm 6	16 \pm 5	20 \pm 5
Ca-vO ₂ (vol/100 ml)	2, 0 \pm 0, 6	2, 3 \pm 0, 6	2, 0 \pm 0, 5	2, 2 \pm 0, 7	2, 0 \pm 0, 7	2, 7 \pm 0, 6

DP = desvio padrão; HP = Hipercapnia permissiva; VMO = ventilação mecânica otimizada; LPE = lavagem pan-expiratória; VC = volume corrente; FR = frequência respiratória; VM= ventilação minuto; PEEP = pressão expiratória final positiva; Pmáx = pressão máxima de via aérea; Pplat = pressão de platô; pH = pH arterial; PaCO₂ = pressão arterial de CO₂; PaO₂ = pressão arterial de oxigênio; Qs/Qt = *shunt* pulmonar verdadeiro; PetCO₂ = *end tidal* CO₂; V_{DA}/V_T = espaço morto alveolar; DO₂ = oferta de oxigênio indexada; VO₂ = consumo de oxigênio indexado; EaO₂ extração arterial de oxigênio; Ca-vO₂ = diferença arteriovenosa de oxigênio; nd = não determinado; ^a $P < 0,001$ (usando teste t comparando a condição com o controle prévio). Anova comparando VMO, LPE e a combinação VMO+ LPE seguida por teste t com correção de Bonferroni; ^b $P < 0,05$: LPE versus VMO e VMO+ LPE; ^c $P < 0,05$: VMO versus LPE e VMO+ LPE; ^d $P < 0,05$; ^e $P < 0,05$: VMO+ LPE versus VMO e LPE.

Tabela 7. Parâmetros hemodinâmicos medidos nos seis pacientes durante as seis fases do estudo (média \pm DP)

Parâmetros	HP	VMO	HP	HP	HP	HP
FC (b.min ⁻¹)	117 \pm 22	112 \pm 11	112 \pm 16	109 \pm 5	115 \pm 20	103 \pm 14
IC (l.min ⁻¹ .m ²)	6,1 \pm 1,4	5,0 \pm 1,0	6,0 \pm 1,4	5,1 \pm 0,8	5,5 \pm 1,0	4,4 \pm 0,6
IS (ml.m ⁻²)	52 \pm 11	44 \pm 9 ^a	55 \pm 16	47 \pm 8	49 \pm 9	43 \pm 6 ^a
PAM (mmHg)	78 \pm 21	78 \pm 18	78 \pm 24	77 \pm 17	77 \pm 23	83 \pm 21
PAPM (mmHg)	29 \pm 4	25 \pm 5 ^a	30 \pm 5	25 \pm 5 ^a	30 \pm 6	24 \pm 6 ^a
PVC (mmHg)	10 \pm 4	9 \pm 3	11 \pm 4	10 \pm 3	11 \pm 4	10 \pm 4
PCP (mmHg)	13 \pm 2	11 \pm 2 ^a	13 \pm 2	12 \pm 3	14 \pm 3	11 \pm 3 ^a
IRVP (dinas.s.cm ⁻⁵ .m ²)	220 \pm 62	231 \pm 49	230 \pm 63	205 \pm 39	243 \pm 62	252 \pm 65
IRVS (dinas.s.cm ⁻⁵ .m ²)	897 \pm 312	1.147 \pm 381 ^a	887 \pm 277	1.066 \pm 344 ^a	940 \pm 287	1.384 \pm 475 ^{a,b}

DP = desvio padrão; HP = Hipercapnia permissiva; VMO = ventilação mecânica otimizada; LPE = lavagem pan-expiratória; FC = frequência cardíaca; IC = índice cardíaco; IS = índice sistólico; PAM = pressão arterial média; PAPM = pressão arterial pulmonar média; PCP = pressão capilar pulmonar; PVC = pressão venosa central; ; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; ^a $P < 0,05$; ^b $P < 0,05$: VMO+ LPE versus VMO e LPE.

As três fases controle (hipercapnia permissiva) foram similares para todos os parâmetros testados.

Ventilação mecânica otimizada e lavagem pan-expiratória tiveram efeitos similares na PaCO₂ (Δ PaCO₂ = -28 \pm 11% versus -27 \pm 12%) (figura 3), pH (Δ pH = +0,15 \pm 0,04 versus + 0,14 \pm 0,03) e pressão arterial pulmonar média (Δ PAPM = -4 \pm 3 versus - 5 \pm 4 mmHg). Em ambos os casos, nenhuma mudança significativa foi observada na PaO₂ e *shunt*. A PEEP extrínseca permaneceu inalterada durante a ventilação mecânica otimizada, mas teve de ser reduzida em 40% durante lavagem pan-expiratória para manter a pressão de platô inspiratória constante. Esse resultado sugere que lavagem pan-expiratória implementada a uma frequência respiratória de 18 ciclos por minuto e um fluxo de 15 l.min⁻¹ induz uma PEEP intrínseca de 5 \pm 2 cmH₂O. A adição de lavagem pan-expiratória à ventilação mecânica otimizada causou uma diminuição adicional da PaCO₂ de 18 \pm 5%. Como consequência, a combinação de ventilação mecânica otimizada e lavagem pan-expiratória teve efeitos aditivos e diminuiu a PaCO₂ em 46 \pm 7%, se comparada à ventilação mecânica convencional com hiper-capnia permissiva (figura 3). A PaCO₂ reduziu para menos de 50

mmHg em quatro dos seis pacientes estudados quando a ventilação mecânica otimizada foi combinada com lavagem pan-expiratória. Com o objetivo de manter a pressão de platô inspiratória constante, a PEEP extrínseca teve de ser ainda mais reduzida para 4 \pm 2 cm H₂O (-61 \pm 11%) e uma leve, mas não significativa, deterioração da oxigenação arterial foi observada.

A figura 4 mostra a cinética do aumento e do decréscimo da PetCO₂ quando os parâmetros respiratórios eram modificados. A parte esquerda da figura mostra o perfil do aumento da PetCO₂ quando mudado de lavagem expiratória, ventilação mecânica otimizada e a combinação de ambos os métodos para hiper-capnia permissiva. Foi observada estabilização dos valores de PetCO₂ por aproximadamente 30 minutos. A parte direita da figura mostra o decréscimo da PetCO₂ quando modificada de hiper-capnia permissiva para ventilação mecânica otimizada. Foi novamente observada estabilização dos valores de PetCO₂ por aproximadamente 30 minutos.

Discussão

Este estudo, realizado em pacientes

com IRA severa, demonstrou que os níveis de PaCO_2 , resultantes de estratégia ventilatória limitada à pressão e volume, podem ser mantidos dentro de limites seguros quando combinados com lavagem pan-expiratória e ventilação mecânica otimizada. Como consequência, muitos dos efeitos deletérios resultantes de hipercapnia severa, como hipertensão pulmonar, taquicardia, elevação de débito cardíaco e liberação de catecolaminas, podem ser evitados.

Hipercapnia permissiva: justificativas e efeitos cardiorrespiratórios

Os pacientes incluídos no presente estudo apresentavam IRA severa conforme demonstrado pela análise das TCs e pelas alterações da mecânica respiratória. Menos de 20% desses pacientes apresentavam parênquima pulmonar normalmente ventilado, enquanto 80% encontravam-se pobremente ou não ventilados na TC realizada em ZEEP. Em cinco dos seis pacientes estudados, P_{sup} foi identificado nas curvas P-V, com valores variando entre 24 e 33 cmH_2O , semelhantes aos valores previamente relatados (29). É bem provável que muitos desses pacientes estivessem sob risco de barotrauma induzido pela ventilação mecânica, já que, ao final de cada ciclo respiratório, a pressão platô inspiratória estava acima do P_{sup} quando os parâmetros ventilatórios eram estabelecidos para manter normocapnia.

Os resultados da hipercapnia permissiva implementada por um período de 12 horas foram de uma elevação da pressão de artéria pulmonar secundária a um aumento não-significativo do débito cardíaco e da pressão capilar pulmonar. Nem a PaCO_2 nem o *shunt* se modificaram significativamente. Essas mudanças hemodinâmicas e respiratórias foram menos importantes que aquelas ocorridas após uma redução aguda do volume corrente. Nessa situação aguda, um aumento importante da resistência vascular pulmonar e do *shunt* costuma ser observado (15). Diferenças entre os efeitos hemodinâmicos da hipercapnia permissiva aguda e da crônica são provavelmente relacionadas a diferenças no pH sanguíneo. O aumento no pH é concomitante

ao ocorrido nos níveis de bicarbonato plasmático que, por sua vez, é dependente do rim, ocorrendo de modo tempo-dependente (14,32). Também ficou claro no presente estudo que uma estabilização em termos de PaCO_2 era observada 30 minutos após mudanças agudas no PaCO_2 , resultantes de mudanças dos modos ventilatórios.

Efeitos cardiopulmonares da ventilação mecânica otimizada e da lavagem expiratória

A ventilação mecânica otimizada melhorou a ventilação alveolar, aumentando a ventilação-minuto através de um aumento da frequência respiratória e de uma redução do espaço morto instrumental. Em pacientes intubados e em ventilação mecânica, o espaço morto instrumental é composto pelo tubo endotraqueal, o filtro para troca calórica e o tubo conector entre a peça em Y do ventilador e o tubo endotraqueal. No presente estudo e durante a ventilação mecânica otimizada, o filtro para a troca calórica foi substituído pela câmara de umidificação do ventilador, e o tubo conector entre a peça em Y e o tubo endotraqueal foi removido. Essas modificações reduziram o espaço morto instrumental total em 40 ml, fazendo com que o espaço morto diminuísse de 106 ml durante a ventilação mecânica com hipercapnia para 66 ml durante ventilação mecânica otimizada. Deve-se salientar que o pneumotacógrafo e o capnômetro apresentam, por si próprios, um volume de 27 ml, fazendo também parte do espaço morto instrumental durante o presente estudo. Na prática clínica, esses equipamentos não são rotineiramente usados, e pode-se especular que sua supressão causaria uma redução adicional na PaCO_2 .

Conforme referido previamente, a lavagem pan-expiratória diminuiu a PaCO_2 , removendo gás rico em CO_2 do tubo endotraqueal e das suas conexões com a peça em Y do ventilador (25,33,34). Como consequência, a interface entre o gás inspirado e o gás rico em CO_2 é desviada em direção à porção distal da traquéia, resultando em redução da relação espaço morto/volume corrente. Também houve efeito de jato

superimposto, que se projeta adiante do local de administração e remove mais gás rico em CO_2 da porção distal da árvore traqueobrônquica (19,25,35,36). A eficácia da lavagem pan-expiratória observada em nosso estudo foi similar à descrita por Nahum et al. (34) em cachorros, e por Kalfon et al. (25) em humanos.

A combinação de ventilação mecânica otimizada com lavagem pan-expiratória resultou em uma redução mais importante da PaCO_2 , que chegou a valores normais em quatro pacientes. Apesar disso, o efeito da lavagem pan-expiratória foi menos eficiente durante a ventilação otimizada do que durante ventilação convencional. É altamente provável que essa diferença esteja relacionada a uma fração expiratória final de CO_2 , mais baixa durante a ventilação otimizada. Nahum et al. (34) já haviam observado em cães hipercápnicos que, quanto maior a fração de CO_2 no final da expiração, maior o efeito da lavagem expiratória na sua eliminação.

PEEP intrínseca induzida por lavagem expiratória

Um aumento significativo nas pressões de via aérea e nos volumes pulmonares é um para-efeito conhecido da insuflação traqueal de gases, e se correlaciona com o fluxo utilizado (18,19). Quando a insuflação de gás é limitada à fase expiratória, o volume corrente não se modifica, mas as pressões de via aérea podem aumentar em consequência da limitação imposta ao fluxo expiratório e do surgimento da PEEP intrínseca (25). Neste trabalho, os autores utilizaram, durante a lavagem expiratória, um fluxo de $15 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}$, tendo observado um aumento de 26% na pressão de platô inspiratório devido à limitação imposta ao fluxo expiratório. No presente estudo, a PEEP extrínseca foi ajustada para manter pressão de platô constante nos diferentes modos ventilatórios. Deste modo foi possível uma avaliação indireta da PEEP intrínseca induzida pela lavagem pan-expiratória. Da mesma forma observada previamente por Kalfon et al. (25), a PEEP intrínseca esteve presente e seu valor foi de $5 \pm 2 \text{ cm H}_2\text{O}$ durante a lavagem pan-expiratória. Durante a lavagem pan-expiratória

combinada com a ventilação otimizada, a PEEP intrínseca aumentou para 8 ± 2 em $\text{cm H}_2\text{O}$. Como a pressão média de via aérea foi cuidadosamente controlada durante o estudo, nenhuma variação significativa foi observada na PaO_2 entre os modos ventilatórios estudados. Este resultado difere do aumento da PaO_2 de 44% observado por Kalfon et al. (25), quando a lavagem expiratória era empregada sem controle da pressão aérea média. Nesse estudo prévio, o aumento na PaO_2 correlacionou-se com o aumento da pressão aérea média devido à PEEP intrínseca induzida pela lavagem expiratória, sugerindo que a melhora na oxigenação arterial resultou de um recrutamento alveolar adicional. Tal hipótese é confirmada pelo fato de que a oxigenação arterial não melhorou no presente estudo, no qual um controle cuidadoso da pressão aérea foi mantido. Como consequência, os resultados sugerem que a lavagem pan-expiratória por si própria não teve efeito direto no recrutamento alveolar, quando a PEEP intrínseca não induziu aumento na pressão média de via aérea.

Conclusão

Durante a ventilação mecânica convencional com hipercapnia, o aumento da frequência respiratória associado à redução do espaço morto instrumental foi tão efetivo quanto a lavagem pan-expiratória no que tange à redução de PaCO_2 nos seis pacientes deste estudo com IRA severa, tratados com hipercapnia permissiva. Quando a PEEP intrínseca induzida pela lavagem pan-expiratória foi contrabalançada por redução da PEEP extrínseca, com vistas a manter o mesmo nível de pressão aérea média, a pressão de platô e a oxigenação arterial permaneceram constantes. Quando a lavagem pan-expiratória foi combinada com ventilação mecânica otimizada, uma redução mais importante na PaCO_2 foi observada, resultando em eliminação de CO_2 próxima ao normal na maioria dos pacientes. Tivemos, assim, uma alternativa para contrabalançar a hipercapnia permissiva que acompanha as técnicas protetoras de ventilação mecânica.

Referências

1. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J Clin Invest* 1972;51:2315-23.
2. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:730-6.
3. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi G, et al. Relationships between lung computer tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988;69:824-32.
4. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984;86:58-66.
5. Dreyfuss D, Basset G, Soler P, Saumon G. Intermittent positive-pressure hyperventilation with high inflation pressures produces pulmonary microvascular injury in rats. *Am Rev Resp Dis* 1985;132:880-4.
6. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, et al. Severe impairment in lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. An experimental study. *Am Rev Resp Dis* 1987;135:312-5.
7. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Resp Dis* 1988;137:1159-64.
8. Rouby JJ, Lherm T, Martin de Lassale E, Poète P, Bodin L, Finet JF, et al. Histologic aspects of pulmonary barotrauma in critically ill patients with acute respiratory failure. *Intensive Care Med* 1993;20:187-92.
9. Hickling KG, Henderson SJ, Jackson R. Low mortality associated with low volume pressure limited ventilation with permissive hypercapnia in severe adult respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1990;16:372-7.
10. Hickling KG, Walsh J, Henderson S, Jackson R. Low mortality rate in adult respiratory distress syndrome using low-volume, pressure limited ventilation with permissive hypercapnia: a prospective study. *Crit Care Med* 1994;22:1568-78.
11. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Schettino GDP, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:1835-46.
12. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros D, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, et al. Improved survival in ARDS: Beneficial effects of a lung protective strategy. *Am J Resp Crit Care Med* 1996;153:A531.
13. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPB, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
14. Carvalho CRR, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Filho GL, Kairalla RA, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1458-66.
15. Puybasset L, Stewart TE, Rouby JJ, Cluzel P, Mourgeon E, Belin MF, et al. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with ARDS. *Anesthesiology* 1994;80:1254-67.
16. Thorens J-B, Jolliet P, Ritz M, Chevrolet JC. Effect of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation of the respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1996;22:182-91.
17. Pesenti A. Target blood gases during ARDS ventilatory management. *Intensive Care Med* 1990;16:349-51.
18. Nahum A, Ravenscraft SA, Nakos G, Burke WC, Adams AB, Marcy TW, et al. Tracheal gas insufflation during pressure-control ventilation. Effect of catheter position, diameter, and flow rate. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:1411-8.
19. Nahum A, Ravenscraft SA, Nakos G, Adams AB, Burke WC, Marini JJ. Effect of catheter flow direction on CO₂ removal during tracheal gas insufflation in dogs. *J Appl Physiol* 1993;75:1238-46.
20. Nahum A, Ravenscraft SA, Adams AB, Marini JJ. Inspiratory tidal volume sparing effects of tracheal gas insufflation in dogs with oleic acid-induced lung injury. *J Crit Care* 1995;10:115-21.

21. Nakos G, Zakinthinos S, Kotanidou A, Tsagaris H, Roussos C. Tracheal gas insufflation reduces the tidal volume while PaCO₂ is maintained constant. *Intensive Care Med* 1994;20:407-13.
22. Ravenscraft SA, Burke WC, Nahum A, Adams AB, Nakos G, Marcy TW, et al. Tracheal gas insufflation augments CO₂ clearance during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:345-51.
23. Ravenscraft SA, Shapiro RS, Nahum A, Burke WC, Adams AB, Nakos G, et al. Tracheal gas insufflation: catheter effectiveness determined by expiratory flush volume. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1817-24.
24. Nahum A, Shapiro R. Adjuncts to mechanical ventilation. *Clin Chest Med* 1996;17:491-511.
25. Kalfon P, Umamaheswara R, Gallart L, Puybasset L, Coriat P, Rouby JJ. Permissive hypercapnia with and without expiratory wash out in patients with severe acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1997;87:6-17.
26. Jonson B, Nordstrom L, Olsson SG, Akerback D. Monitoring of ventilation and lung mechanics during automatic ventilation. A new device. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1975;11:729-43.
27. Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 1985;58:1840-8.
28. Levy P, Similowski T, Corbeil C, Albala M, Pariente R, Milic-Emili J, et al. A method for studying the static volume-pressure curves of the respiratory system during mechanical ventilation. *Journal of Critical Care* 1989;4:83-9.
29. Roupie E, Dambrosio M, Servillo G, Mentec H, El Atrous S, Beydon L, et al. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:121-8.
30. Umamaheswara Rao GS, Gallart L, Law-koune J-D, Lu Q, Puybasset L, Coriat P, et al. Factors influencing the uptake of inhaled nitric oxide in patients on mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1997;87:823-34.
31. Vieira SRR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, et al. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Resp Crit Care Med* 1998;158:1571-77.
32. Ranieri VM, Mascia LM, Fiore T, Bruno F, Brienza A, Giuliani R. Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83:710-20.
33. Permut S, Mitzner W, Weinmann G. Model of gas transport during high jet ventilation. *J Appl Physiol* 1985;58:1956-70.
34. Nahum A, Shapiro RS, Ravenscraft SA, Adams AB, Marini JJ. Efficacy of expiratory tracheal gas insufflation in a canine model of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:489-95.
35. Burke WC, Nahum A, Ravenscraft SA, Nakos G, Adams AB, Marcy TW, et al. Modes of tracheal gas insufflation. Comparison of continuous and phase-specific gas injection in normal dogs. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:562-8.
36. Nahum A, Ravenscraft SA, Adams AB, Marini JJ. Distal effects of tracheal gas insufflation: changes with catheter position and oleic acid lung injury. *J Appl Physiol* 1996;81:1121-7.

Avaliação por tomografia computadorizada da hiperdistensão pulmonar induzida por PEEP em indivíduos normais e em pacientes com insuficiência respiratória aguda¹

Silvia R.R. Vieira , Louis Puybasset, Jack Richecoeur, Qin Lu, Philippe Cluzel, Pablo Gusman, Pierre Coriat, Jean-Jacques Rouby

OBJETIVO: O objetivo do presente estudo foi determinar o limite tomográfico da hiperdistensão pulmonar em indivíduos normais, bem como avaliar o recrutamento e a hiperdistensão pulmonares induzidos pela pressão expiratória final positiva em pacientes com lesão pulmonar aguda.

MATERIAIS E MÉTODOS: Inicialmente, o limite da hiperdistensão pulmonar foi determinado em seis voluntários sadios, nos quais tomografias computadorizadas espiraladas de tórax foram obtidas em capacidade residual funcional e em capacidade pulmonar total mais pressão positiva de 30 cm H₂O. Posteriormente, foram avaliados seis pacientes com lesão pulmonar aguda nos quais as tomografias foram obtidas em zero de pressão expiratória final positiva e em pressão expiratória final positiva. As tomografias computadorizadas foram realizadas do ápex ao diafragma, e os volumes pulmonares quantificados por análise dos histogramas de densidade.

RESULTADOS: A análise dos histogramas de densidade em voluntários sadios em capacidade residual funcional mostrou histogramas monofásicos, com um pico em -791 ± 12 UH. Em capacidade pulmonar total, o volume pulmonar aumentou em $79 \pm 35\%$ e o pico das densidades pulmonares caiu para -886 ± 26 UH. Mais de 70% do aumento no volume pulmonar foi localizado abaixo de -900 UH, sugerindo que este valor possa ser definido como o limite da hiperdistensão. Os pacientes com lesão pulmonar aguda mostraram em zero de pressão expiratória final positiva uma distribuição monofásica ($n=3$) ou bifásica ($n=3$), com densidades pulmonares médias situadas em 319 ± 34 UH. Com a aplicação de pressão expiratória final positiva, o volume pulmonar aumentou em $47 \pm 19\%$, enquanto que as densidades pulmonares caíram para -538 ± 171 UH. Pressão expiratória final positiva induziu um recrutamento alveolar de 320 ± 160 ml e uma hiperdistensão de 238 ± 320 ml.

CONCLUSÕES: O limite de hiperdistensão em voluntários sadios foi de -900 UH. Este limite pode ser usado em pacientes com lesão pulmonar aguda para diferenciar recrutamento alveolar de hiperdistensão pressão expiratória final positiva induzidos.

Unitermos: Lesão pulmonar aguda; síndrome da angústia respiratória aguda;

¹ Estudo realizado na Unité de Réanimation Chirurgicale, Département d'Anesthesiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, (Université Paris VI), Paris, França, como parte de tese de doutorado. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Trabalho traduzido e modificado a partir de: Vieira SRR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, et al. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. Am J Resp Crit Care Med 1998; 158:1571-77.

tomografia computadorizada; recrutamento alveolar; hiperdistensão; pressão expiratória final positiva.

A lung computed tomography assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistention

OBJECTIVE: The aim of the present study was to establish the tomographic limit of lung overdistention in normal individuals as well as to assess positive end-expiratory pressure-induced overdistention and alveolar recruitment in patients with acute lung injury.

MATERIALS AND METHODS: Lung distention was first determined in six healthy volunteers in whom computed tomographic sections were obtained at functional residual capacity and total lung capacity with a positive airway pressure of 30 cmH₂O. Tomographic scans at zero end-expiratory pressure and positive end-expiratory pressure were performed in six patients with acute lung injury. Computed tomographies were performed from the apex to the diaphragm and lung volumes were quantified by the analysis of the density histograms.

RESULTS: Analysis of the density histograms in healthy volunteers was monophasic with a peak at -791 ± 12 Hounsfield units. In total lung capacity, lung volume increased by $79 \pm 35\%$ and the peak of lung density decreased to -886 ± 26 Hounsfield units. More than 70% of the increase in lung volume was located below -900 Hounsfield units, suggesting that this value can be considered as the threshold separating normal aeration from overdistention. In patients with acute lung injury, at zero end-expiratory pressure the distribution of density histograms was either monophasic ($n=3$) or biphasic ($n=3$), with mean density of -319 ± 34 Hounsfield units. With positive end-expiratory pressure application, lung volume increased by $47 \pm 19\%$, while lung density decreased to $-538 \pm$ Hounsfield units. Positive end-expiratory pressure induced a mean alveolar recruitment of 238 ± 320 ml.

CONCLUSIONS: The limit of overdistention in healthy individuals was -900 Hounsfield units. This threshold can be used in patients with acute lung injury for differentiating alveolar recruitment from lung overdistention.

Key-words: Acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; computerized tomography; alveolar recruitment; hyperdistension; positive end-expiratory pressure.

Revista HCPA 1999;19(3):323-35

Introdução

Em pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA), foi recentemente sugerido que o recrutamento alveolar induzido pela pressão expiratória final positiva (PEEP) pode estar associado com algum grau de distensão pulmonar (1). A tomografia computadorizada pulmonar (TC) permite uma determinação precisa dos volumes pulmonares através da análise dos histogramas de densidade pulmonares (2). Até agora, as zonas pulmonares com densidade entre -1000

e -500 unidades Hounsfield (UH) eram consideradas como normalmente aeradas; entre -500 e -100 UH como parcialmente aeradas; e entre -100 e $+100$ UH como não aeradas (3-11). Entretanto, o limite de densidade separando a hiperdistensão pulmonar do pulmão normalmente aerado não foi ainda firmemente estabelecido. Com exceção do trabalho de Dambrosio et al. (1), nenhuma outra tentativa foi feita para quantificar a hiperdistensão pulmonar, embora sua avaliação possa ser extremamente importante ao comparar diferentes estratégias ventilatórias em pacientes

com IRA. O primeiro objetivo deste estudo foi avaliar a distribuição dos histogramas de densidade pulmonares em voluntários sãos em capacidade residual funcional (CRF) e em capacidade pulmonar total (CPT), a fim de determinar o limite de densidade que permita separar o pulmão normalmente aerado da hiperdistensão. Uma vez determinado em voluntários sãos, este limite foi usado em pacientes com IRA e em ventilação mecânica, para separar o recrutamento PEEP-induzido da hiperdistensão PEEP-induzida.

Em pacientes que devem ser submetidos a uma tomografia torácica, a administração de material de contraste é usualmente recomendada para delimitar parênquima pulmonar não-aerado de derrame pleural. Pode-se levantar a hipótese de que o material de contraste pode aumentar a densidade do parênquima pulmonar e induzir um desvio para a direita dos histogramas de densidade, resultando em uma superestimação das regiões não-aeradas do pulmão. No presente estudo, a influência do material de contraste na distribuição dos histogramas de densidade foi também avaliada.

Materiais e métodos

População estudada

Seis voluntários sadios que participaram como autores do presente estudo, não tabagistas e sem história de doença prévia, submeteram-se a uma TC espiralada de tórax.

Foram estudados, prospectivamente, seis pacientes com os diagnósticos de lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), estabelecidos quando de sua admissão na unidade de tratamento Intensivo cirúrgica (UTI) do Grupo Hospitalar Pitié Salpêtrière de Paris, França (Departamento de Anestesiologia). Os critérios de LPA e SARA foram definidos de acordo com a Conferência Americana e Européia de Consenso (12). Os critérios de exclusão foram história de doença pulmonar obstrutiva crônica, de insuficiência cardíaca, de isquemia coronariana aguda e de doença neurológica aguda, além de presença de dreno de tórax com drenagem aérea persistente.

Todos os pacientes estavam intubados e eram ventilados mecanicamente em modo volume controlado (ventilador César, Taema, França). Os seguintes parâmetros respiratórios eram aplicados e mantidos constantes durante o estudo: volume corrente de 10 ml.kg^{-1} , frequência respiratória de 18 ciclos por minuto, T_i/T_{tot} de 33% e FIO_2 de 1,0. Quando colocados em PEEP, o nível da mesma era ajustado, em cada paciente, a um valor superior em $2 \text{ cmH}_2\text{O}$ ao ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume. A curva era determinada diretamente na tela do ventilador César. Todos os pacientes eram portadores de um cateter pulmonar arterial de termodiluição e de cateter arterial radial ou femoral, colocados previamente ao estudo, para monitorização cardiorrespiratória.

Medidas hemodinâmicas e respiratórias

As medidas hemodinâmicas e respiratórias foram realizadas nos seis pacientes, tendo sido obtidas em zero de pressão expiratória final positiva (ZEEP) e em PEEP, após, no mínimo, 1 hora de estabilização em cada condição.

As variáveis cardiorrespiratórias estudadas foram: frequência cardíaca (FC), pressões arteriais sistêmicas e pulmonares, sistólicas, diastólicas e médias (PAS, PAD, PAM, PAPS, PAPD e PAPM), pressão capilar pulmonar (PCP), pressão atrial direita (PAD), débito cardíaco (DC), medido pela técnica da termodiluição, índice cardíaco (IC), volume sistólico (VS), índice sistólico (IS), índice de resistência vascular pulmonar (IRVP), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS), end-tidal CO_2 (PetCO_2), medidas gasométricas de pH, PaO_2 , PvO_2 e PaCO_2 , saturações arterial e venosa mista de oxigênio (SaO_2 e SvO_2), *shunt* intrapulmonar (Qs/Qt), diferença arteriovenosa de oxigênio [C(a-v)O_2], extração de oxigênio (EaO_2), oferta de oxigênio (DO_2), consumo de oxigênio (VO_2), espaço morto alveolar ($\text{V}_{\text{DA}}/\text{V}_{\text{T}}$), complacência respiratória quase-estática (C_{qrs}), calculada dividindo o volume corrente pela pressão final inspiratória menos a PEEP intrínseca (PEEPi) (13), resistência respiratória total (Rrs), medida usando a técnica da oclusão inspiratória final (14) e computada dividindo a pressão inspiratória máxima menos a pressão

de platô pelo fluxo inspiratório constante imediatamente precedente à pausa final inspiratória.

Tomografia computadorizada espiralada

TC espiralada de tórax foi realizada nos voluntários sadios e nos seis pacientes com IRA.

Nos primeiros, a tomografia foi feita em CRF e CPT, tanto antes como após injeção de 80 ml de contraste (Omnipaque, Nycomed, Paris, França). CRF foi considerada como o volume pulmonar ao final de uma expiração passiva após um período de respiração normal. Para a CPT solicitava-se ao voluntário que alcançasse seu volume pulmonar inspiratório máximo e que realizasse um esforço expiratório ativo contra uma coluna de 30 cm de altura de água, para manter uma pressão alveolar positiva de 30 cmH₂O. Os voluntários se mantinham em apnéia durante a obtenção das imagens (15 a 20 segundos). Um grande cuidado era tomado para manter aproximadamente os mesmos volumes em CRF e em CPT e para evitar fugas de ar do pulmão durante a CPT.

Nos pacientes com IRA as imagens tomográficas foram obtidas no mesmo dia do estudo, nas primeiras 6 horas após a realização das demais medidas, em ZEEP e em PEEP médio de 13±3 cmH₂O. Aguardavam-se 15 minutos de estabilização em cada condição. Em ZEEP, o paciente era desconectado do ventilador, e em PEEP o circuito era clampeado ao fim da expiração, por períodos de apnéia de aproximadamente 15 segundos. Durante a realização do procedimento tomográfico o paciente era ventilado por um ventilador portátil (Osiris, Taema, França). Material de contraste (80 ml) era sistematicamente injetado antes da realização da tomografia. As tomografias pulmonares eram registradas do ápex até o diafragma, conforme previamente descrito (15-17).

Os volumes pulmonares, em CRF e em CPT, em ZEEP e em PEEP, eram quantificados por um método previamente descrito e validado (2). Os pulmões foram divididos em zonas, de acordo com diferentes graus de ventilação (5). As zonas pulmonares com uma densidade

abaixo de -500 UH foram consideradas como normalmente ventiladas, as zonas com densidade de -500 a -100 UH, como pobremente ventiladas e aquelas entre -100 e +100 UH, como não ventiladas. O limite de hiperdistensão, ainda não adequadamente estabelecido, foi determinado a partir dos histogramas dos voluntários sadios e definido como o ponto sem pulmão ventilado em CRF, mas com pico de aeração em CPT.

Foram calculados os diferentes volumes pulmonares e traçados os histogramas de densidade pulmonares, em CRF e em CPT para os voluntários sadios, e em ZEEP e em PEEP para os pacientes com IRA. Foram também avaliados os números de densidade tomográfica ou computed tomographic number (CTN): o valor máximo do CTN (CTN máximo), considerado como o valor correspondente ao pico dos histogramas de densidade, e o valor médio do CTN (CTN médio). Esse foi calculado como a soma dos pixéis totais multiplicados pela quantidade média de UHs de cada corte e divididos pela soma dos pixéis totais de cada corte, valores esse fornecidos pelo tomógrafo.

Análise estatística

Os resultados foram apresentados como média ± desvio padrão nos textos e tabelas, e como média ± erro padrão nos gráficos. Os parâmetros derivados dos estudos tomográficos realizados nos voluntários sadios em CRF e em CPT, antes e após injeção de material de contraste, foram comparados por análise de variância de duas vias, comparando um fator intragrupo (CFR e CPT) e um fator intergrupo (presença ou ausência de material de contraste). As variáveis avaliadas nos pacientes, em ZEEP e em PEEP, foram comparadas pelo teste t pareado de Student. O nível de significância considerado como significativo foi de 5%.

Resultados

Os seis voluntários apresentavam uma idade média de 37 ± 10 anos, sendo quatro homens e duas mulheres.

Os seis pacientes tinham idade média de 55 ± 18 anos, sendo quatro homens e duas

Tabela 1. Características clínicas dos seis pacientes

Paciente (Nº)	Idade/ Sexo	Causa da admissão	Causa da IRA	Choque	SAPS	LISS	Tempo entre início da IRA e estudo (dias)	Evolução
1	36/M	Politrauma	CP	Sim	26	3	6	Óbito
2	50/F	Cirúrgica	BPN, Aspiração	Sim	23	3,5	4	Sobrevida
3	73/M	Cirúrgica	BPN	Não	28	1,75	4	Sobrevida
4	78/M	Cirúrgica	BPN	Sim	63	1,75	8	Óbito
5	58/M	Politrauma	CP	Sim	32	1,75	4	Sobrevida
6	37/F	Clínica	BPN, Aspiração	Não	27	2,5	6	Óbito
Média	55				33	2,4	5,3	
DP	18				15	0,7	1,6	

IRA = insuficiência respiratória aguda; SAPS = *simplified acute physiologic score*; LISS = *lung injury severity score*; M = masculino; F = feminino; CP = contusão pulmonar; BPN = broncopneumonia; DP = desvio padrão.

mulheres cujas características clínicas encontram-se sumarizadas na tabela 1. Os motivos da admissão na UTI foram complicações cirúrgicas em três casos (dois após cirurgia vascular e um após cirurgia neurológica), complicações de politraumatismo

em dois casos e enfermidade clínica em um caso. As causas da IRA foram: broncopneumonia nosocomial em dois, pneumonia de aspiração em dois e contusão pulmonar em dois pacientes. O índice de severidade da doença avaliado pelo *Simplified*

Tabela 2. Parâmetros hemodinâmicos e respiratórios dos seis pacientes em ZEEP e PEEP (média±DP)

	ZEEP	PEEP	teste t
FC (b.min ⁻¹)	87 ± 20	98 ± 26	NS
PAM (mmHg)	80 ± 17	74 ± 11	NS
PAPM (mmHg)	24 ± 4	26 ± 2	NS
PCP (mmHg)	11 ± 4	14 ± 2	NS
IC(l.min ⁻¹ .m ⁻²)	4,4 ± 2,3	4,0 ± 1,7	NS
PaO ₂ (mmHg)	213 ± 82	330 ± 77	0,03
Qs/Qt (%)	37 ± 8	29 ± 6	0,04
DO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	557 ± 200	512 ± 217	NS
VO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	130 ± 72	121 ± 41	NS
PaCO ₂ (mmHg)	38 ± 10	41 ± 11	NS
V _{DA} /V _T (%)	43 ± 18	39 ± 15	NS

ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = pressão expiratória final positiva; DP = desvio padrão; FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média; PAPM = pressão arterial pulmonar média; PCP = pressão capilar pulmonar; IC = índice cardíaco; PaO₂ = pressão arterial de oxigênio; Qs/Qt = *shunt* pulmonar; DO₂ = oferta de oxigênio indexada; VO₂ = consumo de oxigênio indexado; PaCO₂ = pressão arterial de CO₂; V_{DA}/V_T = espaço morto alveolar; NS = não significativo.

Acute Physiologic Score (SAPS II) (18) foi de 33 ± 15 , o índice de severidade da lesão pulmonar (*Lung Injury Severity Score* - LISS) (19) de $2,4 \pm 0,7$ e a mortalidade, de 50%. A Cqrs foi de 47 ± 17 ml.cmH₂O⁻¹ e a Rrs de $3,9 \pm 1,1$ cmH₂O.l⁻¹.s. Os valores de pressão arterial média, pressão arterial pulmonar média, índice cardíaco, PaO₂ e *shunt* foram, respectivamente, de 80 ± 17 mmHg, 24 ± 4 mmHg, $4,4 \pm 2,3$ l.min⁻¹.m⁻², 213 ± 82 mmHg e $37 \pm 8\%$ (tabela 2). O valor médio de PEEP aplicado foi de 13 ± 3 cmH₂O.

Comparação dos histogramas de densidade em CRF em voluntários sadios e em pacientes com IRA

A tabela 3 sumariza os volumes pulmonares computados por análise tomográfica. Os seis voluntários, em CRF, apresentavam $92 \pm 3\%$ de todo parênquima pulmonar bem ventilado, $7 \pm 3\%$ eram mal ventilados e apenas menos de 1% demonstrava ausência de ventilação. A distribuição de densidade foi monofásica e não gaussiana, com um pico localizado em -791 ± 12 UH e um CTN médio de -691 ± 54 UH. A figura 1 mostra os histogramas de densidade individuais dos seis

voluntários sadios. Virtualmente nenhum parênquima tinha CTN abaixo de -900 UH. Em dois voluntários, 1,1% e 0,7% do volume pulmonar total, correspondendo, respectivamente, a 50 ml e 24 ml de parênquima pulmonar, apresentavam CTN variando entre -900 UH e -912 UH. Nos outros quatro, o parênquima pulmonar apresentava densidade sempre acima de -900 UH.

A tabela 4 apresenta os volumes pulmonares dos portadores de IRA, computados por análise tomográfica. Os seis pacientes com IRA, em CRF, apresentavam $35 \pm 29\%$ de todo o parênquima pulmonar bem ventilado, $33 \pm 19\%$ mal ventilado e $32 \pm 18\%$ ausência de ventilação. Conforme mostrado na figura 2, a distribuição dos histogramas de densidade foi bifásica em três pacientes, com um primeiro pico localizado em -773 ± 34 UH e um segundo em 5 ± 13 UH. Nos outros três pacientes, a distribuição dos histogramas de densidade foi monofásica, caracterizada por um aumento progressivo do volume pulmonar ao longo da escala de UH, com um pico localizado em -3 ± 25 UH. As médias dos histogramas dos seis voluntários sadios e dos seis pacientes encontram-se representadas nas figuras 3 e 4.

Tabela 3. Volumes pulmonares obtidos nos seis voluntários sadios em capacidade residual funcional e capacidade pulmonar total, com e sem injeção de contraste (média±DP)

Volume (ml)	CRF sem contraste	CRF com contraste	CPT sem contraste	CPT com Contraste	Fator Volume	ANOVA Fator Grupo	Interação
Total	3.089 ± 853	3.021 ± 824	5.261 ± 1.188	5.298 ± 1.202	0,0001	NS	NS
Ventilado (%)	2.842 ± 841 92 ± 3	2.772 ± 821 92 ± 3	3.439 ± 602 67 ± 14	3.561 ± 778 68 ± 14	0,0002	NS	NS
Parcialmente ventilado (%)	210 ± 49 7 ± 3	212 ± 58 7 ± 3	91 ± 31 2 ± 1	100 ± 39 2 ± 1	0,0003	NS	NS
Não ventilado (%)	14 ± 4 0,2 ± 0,1	14 ± 4 0,2 ± 0,1	4 ± 2 0,1 ± 0,1	5 ± 3 0,1 ± 0,1	0,0003	NS	NS
Distensão (%)	24 ± 29 0,7 ± 0,7	23 ± 35 0,6 ± 0,8	1.726 ± 947 31 ± 14	1.633 ± 953 30 ± 16	0,0001	NS	NS

DP = desvio padrão; CRF = capacidade residual funcional; CPT = capacidade pulmonar total com pressão expiratória final de 30 cmH₂O; Ventilado = volume entre -900/-500; Parcialmente ventilado = volume entre -500/-100; Não ventilado = volume entre -100/100; Distensão = volume entre -1.000/-900; % = percentagem do volume total; NS = não significativo.

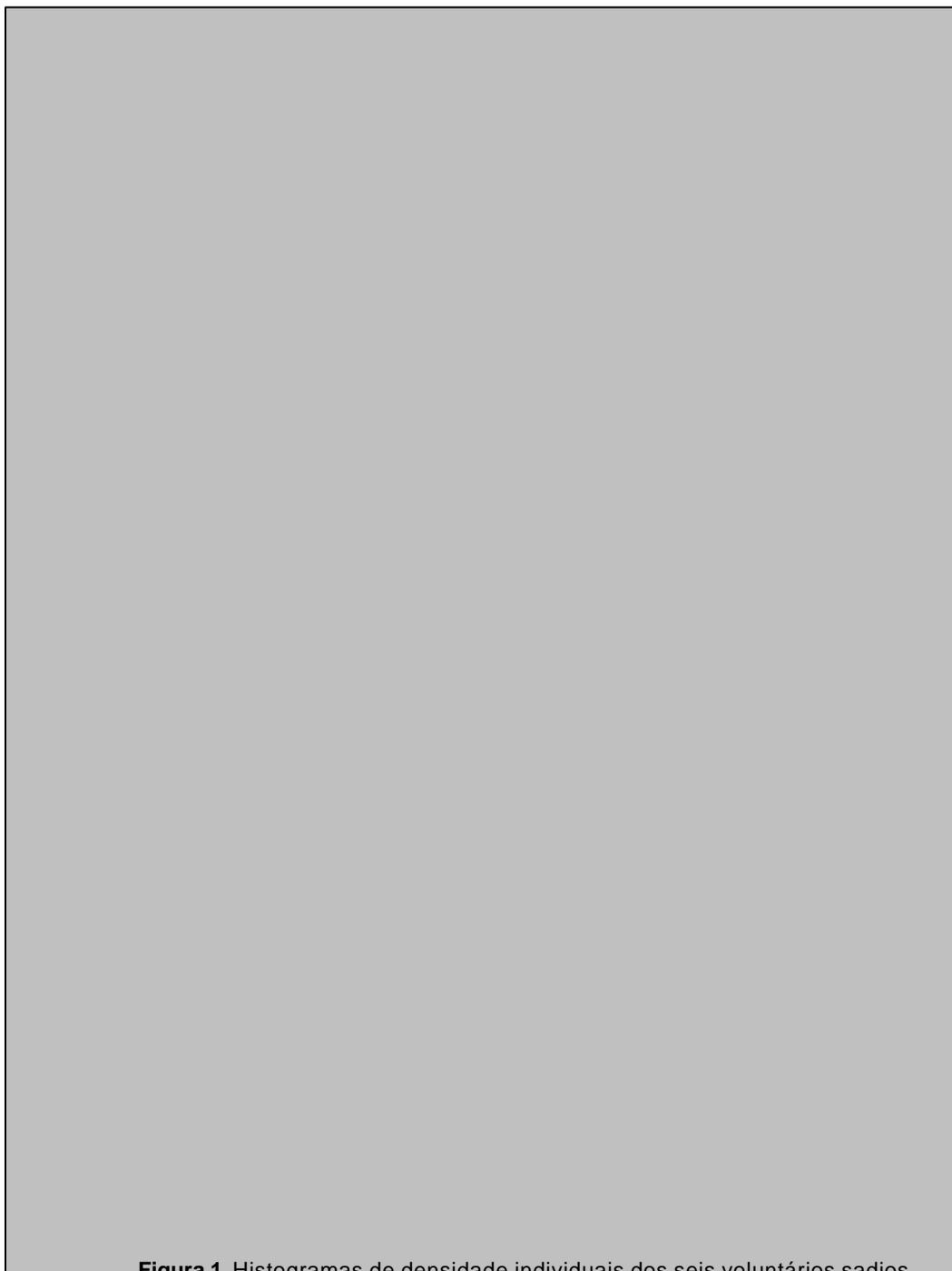


Figura 1. Histogramas de densidade individuais dos seis voluntários sadios em capacidade residual funcional (○) e capacidade pulmonar total (●) com material de contraste. Apenas a porção inicial dos histogramas de densidade (entre -1.000 e -400 UH) está representada. A linha pontilhada indica o limite da hiperdistensão.

Histogramas de densidade em CPT em voluntários sadios

Nos voluntários, houve um aumento do volume pulmonar total de $79 \pm 35\%$, em CPT com $30 \text{ cmH}_2\text{O}$ de pressão alveolar, enquanto o CTN máximo diminuiu para $-886 \pm 26 \text{ UH}$ e o CTN médio para $-824 \pm 37 \text{ UH}$. A maior parte

do aumento no volume pulmonar ($74 \pm 30\%$) situava-se abaixo de -900 UH . Considerando-se que em CRF mais de 99% do parênquima pulmonar caracterizava-se por CTN acima de -900 UH , esse valor pode ser racionalmente considerado como o limite de densidade separando parênquima pulmonar normalmente ventilado de hiperdistensão pulmonar.

Tabela 4. Volumes pulmonares obtidos a partir dos histogramas de densidade nos seis pacientes (média±DP)

Volume	ZEEP	PEEP	teste t
Total	2.434 ± 761	3.618 ± 1.147	0,002
Ventilado	970 ± 1.012	2.161 ± 1.221	0,002
(%)	35 ± 29	58 ± 58	
Parcialmente ventilado	754 ± 456	834 ± 523	NS
(%)	33 ± 19	27 ± 19	
Não ventilado	697 ± 290	377 ± 184	0,01
(%)	32 ± 18	11 ± 6	
Distensão	14 ± 19	252 ± 339	0,05
(%)	0,4 ± 0,6	5,8 ± 8,0	

DP = desvio padrão; ZEEP = zero de pressão expiratória final positiva; PEEP = presença de pressão expiratória final positiva de 13 cmH₂O; Ventilado = volume entre -900/-500; Parcialmente ventilado = volume entre -500/-100; Não ventilado = volume entre -100/100; Distensão = volume entre -1.000/-900; % = porcentagem do volume total; NS = não significativo.

Histogramas de densidade em PEEP em pacientes com IRA

Em pacientes com IRA, houve um aumento do volume pulmonar total de 47 ± 19%, em PEEP 13 cmH₂O, enquanto o CTN médio diminuiu para -538 ± 171 UH. O recrutamento alveolar induzido pela PEEP, definido como redução do volume das áreas pulmonares entre -100 e +100 UH foi de 320 ± 196 ml, tendo sido observado em todos os indivíduos. A aplicação de PEEP também ocasionou um aumento no volume das áreas pulmonares bem ventiladas de 1.191 ± 486 ml. De acordo com o limite de -900 UH, hiperdistensão média de 238 ± 320 ml esteve presente junto com recrutamento alveolar em três pacientes que tinham em ZEEP um histograma de densidade pulmonar com uma distribuição bifásica (figura 2). Nos outros três, cujo histograma foi monofásico em ZEEP, não foi observada hiperdistensão.

Influência da injeção de material de contraste

O uso de material de contraste não

causou nenhum efeito significativo na distribuição dos histogramas de densidade nos voluntários sadios (figura 3), na computação dos volumes pulmonares (tabela 3) e no CTN médio de todo o parênquima pulmonar (-687 ± 55 UH em CRF e -809±38 em CPT após material de contraste versus -691 ± 54 UH e -824 ± 37 UH sem material de contraste).

Efeitos cardiorrespiratórios da PEEP

Houve um aumento significativo na PaO₂ e uma diminuição no *shunt*, acompanhando a redução dos volumes pulmonares não-ventilados. Nenhuma mudança significativa foi observada nos demais parâmetros. A tabela 2 sumariza os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios que foram medidos, antes e após PEEP, nos pacientes com IRA.

Discussão

O resultado mais importante deste estudo foi que, em voluntários sadios, o limite de densidade separando parênquima pulmonar normalmente ventilado de hiperdistensão pulmonar é de cerca de -900 UH. Ao utilizarmos esse limite de densidade como limite de

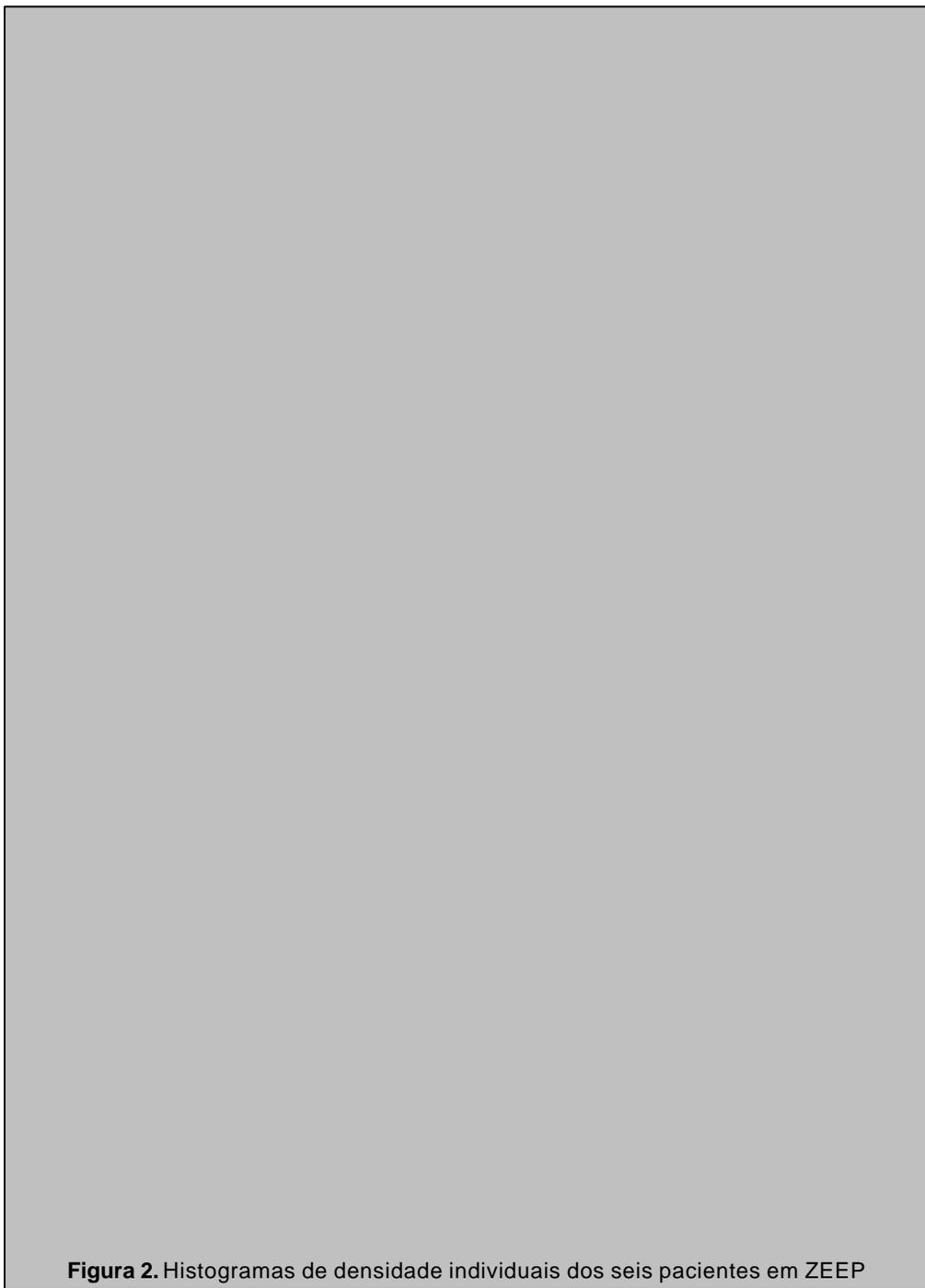


Figura 2. Histogramas de densidade individuais dos seis pacientes em ZEEP (○) e PEEP (●). Todo o histograma está representado. A linha pontilhada indica o limite da hiperdistensão.

hiperdistensão em seis pacientes com IRA, foi possível demonstrar que o recrutamento alveolar PEEP-induzido foi acompanhado por um certo grau de distensão pulmonar em três deles.

Avaliação da distensão pulmonar pela tomografia computadorizada

A TC torácica fornece medidas acuradas

do volume pulmonar e dos histogramas de densidade pulmonares. A partir dessas medidas, os volumes pulmonares normalmente ventilados, parcialmente ventilados, não-ventilados e com hiperdistensão podem ser determinados, permitindo avaliar os efeitos de um dado modo ventilatório na morfologia pulmonar.

De fato, dois modos diferentes podem ser usados para medir os volumes dos diferentes



Figura 3. Histogramas de densidade médios dos seis voluntários sadios ao longo da escala de unidades Hounsfield (entre -1.000 e +100 UH) em capacidade residual funcional sem (□) e com (○) material de contraste e capacidade pulmonar total sem (■) e com (●) material de contraste. A linha pontilhada indica o limite da hiperdistensão.

compartimentos pulmonares. O primeiro deles, desenvolvido por Gattinoni et al. (6,11,20), permite computar o volume de gás e de tecido de todo o pulmão. A outra abordagem baseia-se na medida dos volumes pulmonares pela análise da distribuição dos histogramas de densidade (2). São calculados os volumes de cada compartimento pulmonar e, a partir da adição desses volumes, obtém-se ou os volumes pulmonares totais ou os volumes

pulmonares divididos conforme a região desejada. De acordo com Gattinoni et al. (5), o pulmão é dividido classicamente em três compartimentos: pulmão normalmente ventilado, caracterizado por CTN entre -1.000 e -500 UH, parcialmente ventilado, caracterizado por CTN entre -500 e -100 UH, e não-ventilado, caracterizado por CTN entre -100 e +100 UH. Essas definições originaram-se de TCs realizadas em três secções tomográficas, com

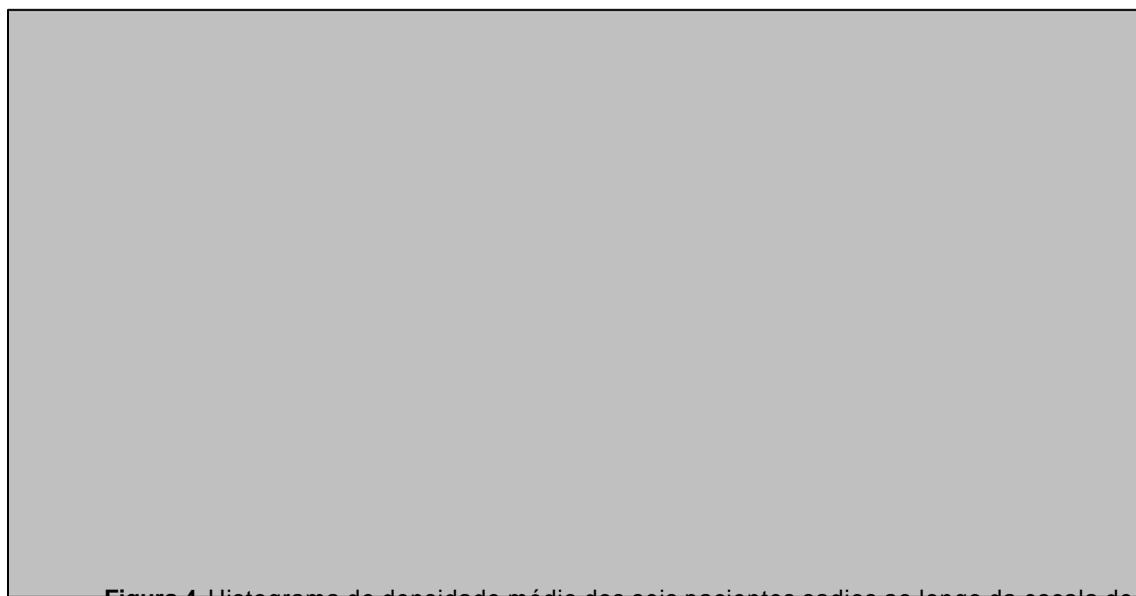


Figura 4. Histograma de densidade médio dos seis pacientes sadios ao longo da escala de unidades Hounsfield (entre -1.000 e +100 UH) em ZEEP (○) e em PEEP (●). A linha pontilhada indica o limite da hiperdistensão.

9 mm de espessura cada uma, em pacientes com IRA e em pessoas hígidas, e não fixaram os limites de parênquima pulmonar hiperdistendido (5,6,20). Os histogramas de densidade pulmonares, então obtidos para os indivíduos hígidos, mostraram uma distribuição unimodal, com um CTN máximo localizado na faixa de -700 a -800 UH (5,20) e um CTN médio de -670 UH (6), valores esses semelhantes aos do presente trabalho. Além disso, este estudo, realizado em todo o pulmão, confirmou que o limite selecionado para diferenciar o pulmão normalmente ventilado do parcialmente ventilado foi válido, uma vez que, em capacidade pulmonar total e a uma pressão alveolar de 30 cmH₂O, menos de 2% do parênquima pulmonar dos voluntários sadios caracterizava-se por CTNs superiores a -500 UH.

O método adotado no presente estudo para determinar o limite de densidade da hiperdistensão pulmonar baseou-se em dois conceitos: 1) em voluntários sadios não-fumantes não havia regiões de hiperdistensão pulmonar em CRF; 2) hiperdistensão pulmonar estava presente em CPT quando uma pressão de 30 cmH₂O era aplicada ao espaço alveolar (21). Conforme demonstrado nas figuras 1 e 3, o limite de densidade caracterizando a hiperdistensão pulmonar situou-se ao redor de -900 UH já que, em CRF, mais de 99% do parênquima pulmonar dos voluntários sadios caracterizaram-se por CTNs superiores a -900 UH, enquanto em CPT 30% do mesmo parênquima pulmonar apresentaram CTNs entre -900 e -1.000 UH. Esse limite está de acordo com os achados de estudos prévios realizados em pacientes com enfisema, que mostraram que o volume pulmonar caracterizado por CTNs abaixo de -900 UH se correlacionava bem com testes de função pulmonar e com achados histológicos de enfisema pulmonar (22-26).

É importante discutirmos que este estudo não permite a determinação exata da densidade pulmonar característica da hiperdistensão, mas sim fornece um limite para distinguir aeração normal de hiperdistensão. Pode-se considerar que a realização de uma inspiração forçada, seguida por um esforço estático contra uma pressão de 30 cmH₂O desencadeie

hiperdistensão pulmonar (21). Também pode-se considerar que as regiões pulmonares que apresentam, em CPT, densidades que já estavam presentes em CRF não estejam hiperdistendidas. Portanto, não deve haver hiperdistensão acima de -900 UH, densidade essa que pode estar presente em CRF.

Efeitos da PEEP em pacientes com IRA

Recentemente, Dambrosio et al. (1) avaliaram o recrutamento alveolar e a hiperdistensão pulmonar induzidos pela PEEP em pacientes com SARA, usando diferentes estratégias ventilatórias. Analisando a morfologia pulmonar em três secções tomográficas de 1 mm de espessura, os autores definiram arbitrariamente a zona de hiperdistensão como localizada entre -1.000 e -800 UH. Com base nessa definição, observaram que 8% do parênquima pulmonar dos seus pacientes eram hiperdistendidos em CRF e ZEEP. Usando PEEP, verificaram, em CRF, que 26% das regiões pulmonares não-ventiladas eram recrutadas enquanto um aumento de 90% na hiperdistensão pulmonar foi concomitantemente observado. Esses resultados estão de acordo com os do presente estudo: recrutamento alveolar induzido pela PEEP é seguidamente acompanhado de hiperdistensão. Entretanto, julgamos que a magnitude do fenômeno foi hiperestimada por Dambrosio et al. (1) ao considerarem como intervalo de hiperdistensão -800 a -1.000 UH e não o que, conforme delimitamos, se encontrou entre -900 e -1.000 UH. Deve também ser salientado que esse limite pode variar levemente de um centro para outro. O uso dos CTNs como valores absolutos é questionável (27), uma vez que podem ser influenciados pelo tipo de tomógrafo, pela voltagem e pelos algoritmos de reconstrução tomográfica. Idealmente, o limite de densidade da hiperdistensão pulmonar deveria ser reavaliado sempre que um novo tomógrafo fosse introduzido.

Recrutamento alveolar pode ser definido como uma redução nos volumes pulmonares não-ventilados e mesmo parcialmente ventilados. No presente estudo, o volume pulmonar não-ventilado apresentou uma

redução significativa em todos os pacientes, atestando um recrutamento alveolar PEEP-induzido. Simultaneamente, a oxigenação arterial aumentou significativamente, com um decréscimo concomitante no *shunt* pulmonar. Já que o índice cardíaco e os demais parâmetros hemodinâmicos não variaram significativamente, esses efeitos benéficos foram atribuídos ao recrutamento alveolar induzido pela PEEP. Aparentemente, a hiperdistensão pulmonar induzida pela PEEP não se acompanhou de efeitos hemodinâmicos deletérios, pelo menos neste grupo de pacientes testados.

Hiperdistensão PEEP-induzida foi observada em três pacientes cujo histograma de densidade pulmonar em ZEEP apresentava distribuição bifásica, mas esteve ausente nos outros três cujo histograma em ZEEP foi monofásico. Essa observação sugere que hiperdistensão PEEP-induzida ocorreu principalmente quando uma grande porção de parênquima pulmonar ventilado coexistia com uma grande porção de pulmão não-aerado antes da implementação da PEEP.

Efeitos do material de contraste nos histogramas de densidade pulmonares

Outro resultado do estudo foi a ausência de influência da injeção de material de contraste na distribuição dos histogramas de densidade pulmonares e no cálculo subsequente dos diferentes volumes pulmonares. A importância desse resultado está associada ao fato de que material de contraste é freqüentemente usado quando TCs são realizadas em pacientes com SARA, visando diferenciar parênquima pulmonar consolidado de derrame pleural. Pode-se levantar a hipótese de que o volume de sangue que circula nos alvéolos é desprezível quando comparado ao volume de gás, e, por esse motivo, o material de contraste tem pouca influência na distribuição dos histogramas de densidade.

Conclusão

O estudo mostrou que o parênquima pulmonar hiperdistendido em voluntários sadios caracterizou-se por CTNs entre -900 e -1.000

UH. Esse limite permitiu uma determinação adequada da hiperdistensão pulmonar PEEP-induzida em pacientes com IRA. A injeção de material de contraste não alterou esse limite nem a distribuição dos histogramas de densidade pulmonares.

Referências

1. Dambrosio M, Roupie E, Mollet JJ, Angalde MC, Vasile N, Lemaire F, et al. Effects of positive end-expiratory pressure and different tidal volumes on alveolar recruitment and hyperinflation. *Anesthesiology* 1997;87:495-503.
2. Umamaheswara Rao GS, Gallart L, Law-koune J-D, Lu Q, Puybasset L, Coriat P, et al. Factors influencing the uptake of inhaled nitric oxide in patients on mechanical ventilation. *Anesthesiology* 1997;87:823-34.
3. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;151:1807-14.
4. Gattinoni L, Mascheroni D, Torresin A, Marcolin R, Fumagalli R, Vesconi S, et al. Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study. *Intensive Care Med* 1986;12:137-42.
5. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:730-6.
6. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi G, et al. Relationships between lung computer tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988;69:824-32.
7. Gattinoni L, Pesenti A, Baglioni S, Vitale G, Rivolta M, Pelosi P. Inflammatory pulmonary edema and positive end-expiratory pressure: correlations between imaging and physiologic studies. *J Thorac Imag* 1988;3:59-64.
8. Gattinoni L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, D'Andrea L, Mascheroni D. Body position changes redistribute lung computed tomographic density in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1991;74:15-23.

9. Gattinoni L, Pelosi P, Pesenti A, Bazzi L, Vitale G, Moretto A, et al. CT scan in ARDS; clinical and pathophysiological insights. *Acta Anaesthesiol Scand* 1991;35(Suppl 95):87-96.
10. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *JAMA* 1993;269:2122-7.
11. Pelosi P, D'Andrea L, Pesenti A, Gattinoni L. Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149:8-13.
12. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
13. Mead J, Gaensler EA. Esophageal and pleural pressure in man, upright and supine. *J Appl Physiol* 1959;14:81-3.
14. Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 1985; 58:1840-8.
15. Puybasset L, Stewart TE, Rouby JJ, Cluzel P, Mourgeon E, Belin MF, et al. Inhaled nitric oxide reverses the increase in pulmonary vascular resistance induced by permissive hypercapnia in patients with ARDS. *Anesthesiology* 1994;80:1254-67.
16. Puybasset L, Rouby JJ, Mourgeon E, Cluzel P, Law-Koune JD, Stewart T, et al. Factors influencing cardiopulmonary effects of inhaled nitric oxide in acute respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:318-28.
17. Lu Q, Mourgeon E, Law-Koune JD, Roche S, Vézinet C, Abdenour L, et al. Dose-response of inhaled NO with and without intravenous almitrine in adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83:929-43.
18. Legall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
19. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:720-3.
20. Gattinoni L, Pesenti A, Torresin A, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imag* 1986;1:25-30.
21. Agostoni E, Hyatt RE. Static behavior of the respiratory system. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of physiology*. Bethesda, Maryland: American Physiological Society;1986. p.113-30.
22. Hayhurst MD, Flenley DC, McLean A, Wightman AJA, MacNee W, Wright D, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerized tomography. *Lancet* 1984;2:320-22.
23. Gould GA, Macnee W, Mclean A, Warren PM, Redpath A, Best JJK, et al. CT measurements of lung density in life can quantitate distal airspace enlargement - An essential defining feature of human emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1988;137:380-92.
24. Kinsella M, Müller NL, Abboud RT, Morreison NJ, DyBuncio A. Quantitation of emphysema by computed tomography using a density mask program and correlation with pulmonary function tests. *Chest* 1990;97:315-21.
25. Heremans A, Verschakelen JA, Van Fraeyenhoven L, Demedts M. Measurement of lung density by means of quantitative CT scanning. A study of correlations with pulmonary function tests. *Chest* 1992;102:805-11.
26. Gevenois PA, Vuyst P, Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, et al. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:187-92.
27. Levi C, Gray JE, McCullough EC, Rattery RR. The unreliability of CT numbers as absolute values. *Am J Roentgenol* 1982;139:443-7.

Comparação de três métodos para medida das curvas de complacência em pacientes com insuficiência respiratória aguda¹

Qin Lu, Sílvia R.R. Vieira, Jack Richecoeur, Louis Puybasset, Pierre Kalfon, Pierre Coriat, Jean-Jacques Rouby

OBJETIVO: As medidas da complacência respiratória, a partir das curvas pressão-volume, são indicadas para avaliar a gravidade da insuficiência respiratória aguda. O objetivo do presente estudo foi comparar diferentes métodos de obtenção das curvas pressão-volume e avaliar sua reprodutibilidade e fidedignidade.

MATERIAIS E MÉTODOS: As curvas pressão-volume toracopulmonares, pulmonares e torácicas foram comparadas em 14 pacientes com IRA por três métodos diferentes: a técnica da superseringa, a das oclusões inspiratórias e um novo método automatizado, utilizando fluxos contínuos de 3 e de 9 l.min⁻¹. Foram avaliadas a forma das curvas, bem como os valores de complacência estática e dos pontos de inflexão inferior e superior, quando presentes.

RESULTADOS: A análise das curvas pressão-volume pelos diferentes métodos revelou que as curvas obtidas com o método constante de 3 l.min⁻¹ foram superponíveis às obtidas pelos métodos da superseringa e das oclusões inspiratórias, enquanto que com o método de 9 l.min⁻¹ houve um discreto desvio para a direita. Apesar disso, as medidas de complacência estática e os valores dos pontos de inflexão inferior foram semelhantes em todos os métodos, permitindo, todos eles, a identificação de pacientes com e sem pontos de inflexão inferior.

CONCLUSÕES: A avaliação das curvas pressão volume em portadores de insuficiência respiratória aguda, por qualquer um dos métodos testados, permite avaliar os valores de complacência estática e de pontos de inflexão inferior, e dividi-los em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de pontos.

Unitermos: Lesão pulmonar aguda; síndrome da angústia respiratória aguda; curvas pressão-volume; complacência estática; ponto de inflexão inferior; ponto de inflexão superior.

Comparison of three methods for measuring pressure-volume curves in patients with acute respiratory failure

OBJECTIVE: Measurement of respiratory compliance based on pressure-volume curves are advocated for assessing the severity of acute respiratory failure. The aim of the present study was to compare different methods of obtaining pressure-

¹ Estudo realizado na Unité de Réanimation Chirurgicale, Département d'Anesthesiologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, (Université Paris VI), Paris, França, como parte de tese de doutorado. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil. Trabalho traduzido e modificado a partir de: Lu Q, Vieira SRR, Richecoeur J, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, et al. A simple automated method for measuring pressure-volume curves during mechanical ventilation. Am J Resp Crit Care Med 1999; 159:275-82.

volume curves and to evaluate their reproducibility and reliability.

MATERIALS AND METHODS: Thoracopulmonary, pulmonary and thoracic pressure-volume curves were obtained in 14 patients and compared using three different methods: supersyringe method, inspiratory occlusions method and constant-flow method, using two different flows: 3 and 9 l.min⁻¹. The slope of the curves, the values of static compliance and upper and lower inflection points, when present, were evaluated.

RESULTS: The analysis of the pressure-volume curves through the three different methods showed that the curves obtained using a constant 3 l.min⁻¹ flow were superimposable to the ones obtained using the supersyringe and inspiratory occlusions. Curves obtained using the 9 l.min⁻¹ flow method were associated with a slight rightward shift. However, the values of static respiratory compliance and lower inflection points were similar for all patients regardless of the method, allowing the identification of patients with and without lower inflection points.

CONCLUSIONS: The evaluation of pressure-volume curves, by any of the tested methods, in patients with acute respiratory failure, allows the evaluation of the values of static respiratory compliance and points of lower inflection, as well as their division into two groups, according to the presence or absence of points.

Key-words: Acute respiratory failure; acute respiratory distress syndrome; pressure-volume curves; static compliance; lower inflection point; upper inflection point.

Revista HCPA 1999;19(3):336-49

Introdução

O método da superseringa é geralmente considerado como técnica de referência para medir as curvas estáticas pressão-volume (P-V) do sistema respiratório total em pacientes com insuficiência respiratória aguda (IRA) (1). Os principais problemas apresentados por este método são: o longo tempo necessário para sua realização, a associação com perda de volume devida ao consumo de oxigênio pelos pulmões (2,3), além da desconexão obrigatória do paciente do ventilador. Outro método estático desenvolvido por Levy et al. (4) é o método das oclusões inspiratórias, que pode ser realizado sem a desconexão do ventilador, mas que requer um longo tempo para sua realização, motivo pelo qual é usado em trabalhos de pesquisa, mas torna-se trabalhoso para ser realizado no dia a dia à beira do leito.

Um método alternativo, denominado método do fluxo constante, tem também sido proposto para determinar a complacência respiratória. Suratt et al. (5) compararam o método de fluxo constante com o método

estático, e demonstraram que os valores de complacência medidos com ambos os métodos eram fortemente correlacionados. Também foi demonstrado que as curvas P-V dinâmicas – obtidas com o método do fluxo constante – podem ser usadas para detectar hiperinflação e recrutamento alveolar induzidos por pressão expiratória final positiva (PEEP) (6). Nestes estudos, em que um fluxo constante alto, variando de 20 a 60 l.min⁻¹, era administrado, os pontos de inflexão inferior (P_{inf}) e superior (P_{sup}) não podiam ser corretamente determinados. Recentemente, Servillo et al. (7) usaram um fluxo mais baixo, 15 l.min⁻¹, e compararam este método de fluxo contínuo modificado com o método referência das oclusões inspiratórias. Foi demonstrado que as curvas P-V obtidas eram desviadas para a direita devido a propriedades resistivas do sistema respiratório, resultando assim em uma hiperestimação dos valores de P_{inf} e P_{sup}.

O objetivo do presente estudo foi de validar uma técnica simples, barata e confiável para a medida das curvas P-V à beira de leito, sem desconectar o paciente do ventilador. As

curvas P-V toracopulmonares, pulmonares e torácicas, obtidas com a administração de dois fluxos constantes baixos (3 e 9 l.min⁻¹), liberados por um ventilador convencional, foram comparadas com as curvas obtidas com os métodos da superseringa e da oclusão inspiratória em uma série de pacientes com IRA.

Materiais e métodos

Durante um período de 6 meses, foram estudados, prospectivamente, 14 pacientes com o diagnóstico de lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), estabelecidos quando de sua admissão na unidade de tratamento intensivo cirúrgico (UTI) do Grupo Hospitalar Pitié Salpêtrière de Paris, França. Foram incluídos pacientes com LPA e SARA definidas conforme a *American-European Consensus Conference* (8). Foram excluídos pacientes com história de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), de insuficiência cardíaca, de isquemia cardíaca aguda, de doença neurológica aguda, e com presença de dreno de tórax com drenagem aérea persistente.

Todos os pacientes eram portadores de um tubo endotraqueal, e eram ventilados mecanicamente em modo volume controlado (Ventilador César, Taema, França) com os seguintes parâmetros respiratórios: volume corrente de 10 ml/kg, frequência respiratória de 18 bpm, Ti/Ttot de 33% e FIO₂ de 100%. Todos os pacientes foram sedados e curarizados. Todos eram portadores de um cateter pulmonar arterial de termodiluição e de um cateter arterial radial ou femoral para monitorização cardiorrespiratória.

As medidas cardiorrespiratórias estudadas foram: pressões arteriais sistêmicas e pulmonares sistólica, diastólica e média (PAS, PAD, PAM, PAPS, PAPD, PAPM); pressão capilar pulmonar (PCP); pressão venosa central (PVC); débito cardíaco (DC) aferido pela técnica da termodiluição; índice cardíaco (IC); volume sistólico (VS); índice sistólico (IS); índice de resistência vascular pulmonar (IRVP); índice de resistência vascular sistêmica (IRVS); end-tidal CO₂ (PetCO₂); medidas arteriais e venosas de pH e das pressões de O₂ e CO₂; saturações arterial e venosa mistas de oxigênio (SaO₂ e

SvO₂); *shunt* intrapulmonar (Qs/Qt); diferença arteriovenosa de oxigênio (Ca-VO₂); extração de oxigênio (EaO₂); oferta de oxigênio (DO₂); consumo de oxigênio (VO₂); espaço morto alveolar (V_{DA}/V_T); fluxos inspiratório e expiratório, medidos com pneumotacógrafo; volume corrente; medidas de pressão de via aérea (*airway pressure* ou Paw), realizadas na extremidade proximal do tubo endotraqueal (TET) e, em quatro pacientes, medidas também na extremidade distal do TET; pressões esofageanas (Pes), medidas como descrito previamente (9,10); complacência respiratória quase-estática (Cqrs), calculada dividindo-se o volume corrente pela pressão final inspiratória menos a PEEP intrínseca (PEEPi) (11); resistência respiratória total (Rrs), medida pela técnica da oclusão inspiratória final (12), dividindo-se a pressão inspiratória máxima menos a pressão de platô pelo fluxo inspiratório constante imediatamente precedente à pausa final inspiratória.

As curvas P-V toracopulmonares, pulmonares e torácicas foram obtidas e registradas em cada paciente usando três métodos diferentes: 1) método da superseringa, 2) método das oclusões expiratórias, 3) método de fluxo constante a 3 e 9 l.min⁻¹. Com o objetivo de standardizar o volume pulmonar (*lung volume history*), cada método era precedido pela mesma seqüência de ventilação mecânica controle.

Método da superseringa

O paciente era desconectado do ventilador e conectado a uma superseringa, especialmente designada para tal, ao fim de 3 segundos de expiração como previamente descrito (13). Uma seringa de 3 litros (Model Series 5540, Hans Rudolph, Inc., Kansas City, MO) era usada para insuflar os pulmões com oxigênio puro, em passos de 100 ml, até atingir um volume correspondente a uma pressão de platô de 30 cm H₂O. Os intervalos entre cada passo eram de 3 segundos.

Método da oclusão inspiratória

As curvas P-V foram obtidas realizando oclusões inspiratórias a diferentes volumes, de

acordo com o método de Levy (4). Em resumo, as medidas eram realizadas utilizando os botões de pausa inspiratórias e expiratórias finais do ventilador. Durante ventilação mecânica controle e antes da administração do volume corrente correspondente a cada oclusão inspiratória, a PEEP_i era determinada utilizando o botão de pausa final expiratória. Então, o botão de pausa final expiratória era liberado, e a ventilação mecânica controle era retomada por cinco ciclos. Ao final da expiração do quinto ciclo, o volume corrente correspondente a cada oclusão inspiratória era regradado no ventilador, e o botão de pausa inspiratória era pressionado para obter uma pausa inspiratória de 3 segundos. A mesma seqüência era repetida para cada volume corrente a ser estudado. O menor volume corrente estudado foi de 100 ml e o maior correspondia a uma pressão de platô de via aérea de 30 cmH₂O. Entre estes dois extremos, incrementos de 100 ml eram administrados em ordem randomizada. A freqüência respiratória era mantida constante, independentemente do volume corrente estudado.

Método do fluxo constante

Este método era realizado durante ventilação mecânica a volume controlado, usando dois fluxos constantes diferentes: 3 e 9 l.min⁻¹. O ventilador César não é capaz de liberar um fluxo respiratório por períodos superiores a 9,6 segundos, pois a menor freqüência respiratória que pode ser usada é cinco ciclos por minuto, e a maior relação I/E é 80%. Com tais parâmetros, para serem liberados fluxos de 3 e 9 l.min⁻¹, durante 9,6 segundos, deve-se administrar volumes correntes de 500 ou 1.500 ml. Então, após administrarem-se cinco ciclos de ventilação controle, o ventilador era regulado com os seguintes parâmetros: razão I/E de 80%, freqüência respiratória de cinco ciclos por minuto, volumes correntes de 500 ml para o fluxo de 3 l.min⁻¹ ou 1.500 ml para o fluxo de 9 l.min⁻¹. Simultaneamente, o diagrama da curva P-V era visualizado na tela do ventilador. Com esses parâmetros, um fluxo constante inspiratório era administrado, durante 9,6 segundos, sendo de 50 ml.s⁻¹ para os 3 l.min⁻¹

e 150 ml.s⁻¹ para os 9 l.min⁻¹, gerando as curvas P-V na tela do ventilador. As curvas P-V obtidas eram congeladas na tela antes de reiniciar-se a ventilação mecânica (14). Dois cursores presentes na tela eram usados para determinar os valores de P_{inf} e P_{sup}, bem como a inclinação da porção retilínea da curva P-V (complacência toracopulmonar). Os parâmetros eram calculados automaticamente pelo ventilador, após o posicionamento dos cursores. A manobra total levava 2 minutos à beira do leito, sem necessidade de equipamento especial. Simultaneamente, as pressões, fluxos e volumes eram registrados.

Estandarização do volume pulmonar

O volume pulmonar era estandarizado entre os três métodos e para cada curva P-V. Cinco volumes correntes de 10 ml.kg⁻¹ eram administrados, com freqüência respiratória de 18 ciclos por minuto, razão I/E de 33% e zero de PEEP (ZEEP). Ao final da fase expiratória do quinto volume, a curva P-V era medida por um dos três métodos em estudo. Para o método do fluxo constante, as vias aéreas eram ocluídas, no fim da expiração do quinto volume corrente, comprimindo-se o botão da pausa expiratória do ventilador e, simultaneamente, os parâmetros respiratórios eram modificados para freqüência de cinco ciclos por minuto, razão I/E de 80% e volume corrente de 500 ou 1500 ml. A curva P-V era imediatamente visualizada na tela do ventilador, após a liberação do botão da pausa expiratória.

Análise das curvas pressão-volume

As curvas P-V eram realizadas duas vezes e uma média de ambas era estabelecida. Cada curva P-V era construída plotando os volumes pulmonares medidos pelo pneumotacógrafo contra as pressões aéreas correspondentes (sem correção da PEEP_i), ou contra as pressões aéreas menos a PEEP_i (com correção da PEEP_i). Para o método da superseringa, a PEEP_i foi considerada como a pressão positiva em volume zero, quando presente. Para a técnica de fluxo constante, a PEEP_i foi considerada como a pressão positiva

medida no momento de fluxo zero, quando presente. Para o método da oclusão inspiratória, a PEEPi foi medida pela técnica da oclusão expiratória, durante ventilação mecânica controlada, antes de cada volume corrente estudado.

Para cada técnica e paciente, as seguintes curvas P-V eram reconstruídas: 1) as curvas P-V toracopulmonares plotando os volumes pulmonares contra as pressões de via aérea com e sem correção da PEEPi; 2) as curvas P-V pulmonares plotando os volumes pulmonares contra a diferenças de pressão entre as pressões aéreas e esofageanas; 3) as curvas P-V torácicas plotando os volumes pulmonares contra as pressões esofageanas. Cada curva P-V era transformada, por meio de um programa gráfico, para determinar os volumes pulmonares correspondentes a incrementos estandardizados de pressão aérea. Para as curvas toracopulmonares e pulmonares, os volumes pulmonares correspondentes a incrementos de pressão de 2,5 cmH₂O eram computados, enquanto para as curvas torácicas, os volumes pulmonares

correspondentes a incrementos de pressão de 0,5 cmH₂O eram computados. Essa transformação permitia comparar os três métodos de acordo com a mesma escala de pressão.

As inclinações das curvas P-V toracopulmonares, após correção da PEEPi, pulmonares e torácicas, eram determinadas por análise de regressão linear, levando em conta a porção retilínea da curva, ou seja, a região acima do P_{inf} e abaixo do P_{sup}, quando esses estivessem presentes. Determinavam-se assim as complacências estáticas do sistema respiratório, do pulmão e da parede torácica. O valor individual do P_{inf} era determinado de forma cega, em todas as curvas, por dois médicos independentes, conforme descrito por Gattinoni et al. (15): a complacência inicial era computada como a razão entre a inflação inicial dos primeiros 100 ml e sua pressão aérea correspondente; o P_{inf} era computado como a pressão correspondente à interseção entre a complacência inicial e a inclinação da porção retilínea da curva P-V (14). O P_{sup} era definido como o primeiro ponto em que a inclinação final

Tabela 1. Características clínicas dos 14 pacientes

Paciente (Nº)	Idade/ Sexo	Causa da admissão	Causa da IRA	Choque	SAPS	LISS	Tempo entre início da IRA e estudo (dias)	Evolução
1	38/M	Clínica	CP	Sim	25	3	6	Óbito
2	71/M	Cirúrgica	BPN	Sim	30	2	3	Sobrevida
3	51/M	Politrauma	BPN	Sim	39	3	3	Óbito
4	50/F	Cirúrgica	BPN	Sim	23	3,5	4	Sobrevida
5	65/M	Clínica	BPN, Sepsis	Sim	39	4	20	Óbito
6	36/F	Cirúrgica	BPN,	Não	32	2,5	6	Óbito
7	70/F	Clínica	Aspiração	Sim	62	1,75	12	Sobrevida
8	62M	Cirúrgica	BPN	Sim	65	2,5	4	Óbito
9	70/M	Cirúrgica	BPN,	Sim	68	1,75	6	Sobrevida
10	73/M	Cirúrgica	Aspiração	Sim	56	2,5	7	Óbito
11	73/M	Cirúrgica	BPN,CEC	Não	29	1,75	6	Sobrevida
12	78/M	Clínica	BPN,CEC	Sim	63	1,75	8	Óbito
13	58/M	Politrauma	BPN	Sim	32	1,75	4	Sobrevida
14	64/M	Cirúrgica	BPN	Sim	56	2,25	4	Sobrevida
Média	61		CP		44	2,4	6,6	
DP	13		BPN,CEC		17	0,7	4,5	

IRA = insuficiência respiratória aguda; SAPS = *simplified acute physiologic score*; LISS = *lung injury severity score*; M = masculino; F = feminino; CP = contusão pulmonar; BPN = broncopneumonia; CEC = circulação extracorpórea; DP = desvio padrão.

Tabela 2. Parâmetros hemodinâmicos dos 14 pacientes

Paciente (Nº)	FC (bpm)	PAM (mmHg)	PAPM (mmHg)	PCP (mmHg)	PVC (mmHg)	IC (l.min ⁻¹ .m ⁻²)	IS (ml.m ⁻²)	IRVS (dinas.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	IRVP (dinas.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)
1	105	56	25	12,0	11,0	8,8	84	414	116
2	73	72	22	11,7	10,8	2,7	37	1.812	317
3	83	93	55	20,0	15,0	2,5	30	2.505	1.127
4	116	100	27	12,0	10,0	4,4	38	1.647	268
5	131	77	30	8,0	6,0	7,4	57	771	235
6	78	69	23	13,0	13,0	2,9	38	1.534	273
7	74	80	19	10,5	7,3	2,5	34	2.358	262
8	125	86	42	19,0	17,0	3,6	29	1.544	504
9	94	90	18	10,2	6,0	2,8	30	2.381	216
10	83	69	26	14,5	13,0	2,8	34	1.596	322
11	91	87	18	3,6	2,7	4,4	49	1.384	259
12	65	73	30	15,5	12,0	2,7	42	1.776	418
13	70	95	20	7,3	5,7	3,2	46	2.242	330
14	87	108	18	9,5	5,8	4,5	52	1.699	152
Média	91	82	27	11,9	9,7	3,9	43	1.690	343
DP	21	14	11	4,4	4,2	1,9	15	591	246

FC = frequência cardíaca; PAM = pressão arterial média; PAPM = pressão arterial pulmonar média; PCP = pressão capilar pulmonar; PVC = pressão venosa central; IC = índice cardíaco; IS = índice sistólico; IRVS = índice de resistência vascular sistêmica; IRVP = índice de resistência vascular pulmonar; DP = desvio padrão.

da curva divergia daquela da porção reta da curva (16).

Os resultados foram expressos como média \pm desvio padrão nos textos e tabelas e como média \pm erro padrão nas figuras. As curvas P-V toracopulmonares, pulmonares e torácicas foram comparadas e analisadas por uma análise de variância de duas vias para dois fatores intra-grupos, isto é, fator método (superseringa, oclusões inspiratórias e fluxo contínuo) e fator pressão (incrementos de pressão). As curvas P-V também foram comparadas calculando-se as áreas sob as curvas criadas pela projeção das pressões sobre o eixo dos volumes. Uma análise de variância de uma via foi usada para comparar as áreas, as complacências das curvas P-V e os valores de P_{inf} entre os três métodos. O nível de significância foi considerado como 5%.

Resultados

Foram estudados 11 homens e três mulheres (idade média 61 ± 13 anos), cujas características clínicas, hemodinâmicas e

respiratórias são mostradas nas tabelas 1, 2 e 3. As causas de admissão na UTI cirúrgica foram: dois politraumas, oito complicações pós-operatórias após grandes cirurgias e quatro doenças clínicas agudas. Na admissão, os pacientes apresentavam um índice de severidade da doença avaliado pelo *simplified acute physiologic score* (SAPS II) (17) de 44 ± 17 , e um índice de severidade da lesão pulmonar (*lung injury severity score* - LISS) (18) de $2,4 \pm 0,7$. A causa mais importante de IRA era pneumonia. A mortalidade média foi de 50%. As medidas hemodinâmicas e respiratórias demonstraram hipoxemia arterial (PaO_2 de 171 ± 92 mmHg), aumento do *shunt* pulmonar verdadeiro (Q_s/Q_t de $39 \pm 11\%$), hipertensão arterial pulmonar (PAPM de 27 ± 11 mmHg) e C_{qrs} reduzida (48 ± 13 ml.cmH₂O⁻¹). A Rrs foi de $4,3 \pm 1,1$ cmH₂O.l⁻¹.s, sendo seu valor máximo de 6,2 (paciente 5).

A PEEPi, medida em todos os pacientes e por todas as técnicas, estava presente na maioria deles. Embora variasse de um método para outro, a PEEPi não foi para cada paciente, de um modo geral, diferente entre os três

Tabela 3. Parâmetros respiratórios dos 14 pacientes

Paciente (Nº)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	Qs/Qt (%)	V _{DA} /V _T (%)	DO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	VO ₂ (ml.min ⁻¹ .m ⁻²)	VC30 (ml)	Rrs (cmH ₂ O.l ⁻¹ .s)	Cqrs (ml.cmH ₂ O ⁻¹)
1	63	53	51	33	857	270	1.200	3,4	41
2	237	38	45	48	328	68	1.100	4,1	52
3	59	43	43	73	496	135	1.300	4,7	58
4	300	47	31	28	527	126	800	6,0	24
5	49	75	70	70	779	143	900	6,2	28
6	245	34	29	69	426	107	900	4,4	37
7	299	28	24	38	332	110	1.400	4,8	58
8	65	55	41	45	447	173	1.500	5,6	40
9	166	40	37	35	377	94	1.800	4,1	54
10	100	36	28	37	376	153	1.500	3,4	49
11	212	29	40	29	747	122	1.500	2,7	53
12	196	28	36	64	366	71	1.800	3,2	70
13	262	40	37	38	419	84	1.500	3,8	59
14	141	38	32	33	659	190	1.500	3,3	50
Média	171	42	39	45	510	132	1.336	4,3	48
DP	92	13	11	16	178	54	318	1,1	13

PaO₂ = pressão arterial de oxigênio; PaCO₂ = pressão arterial de gás carbônico; Qs/Qt = *shunt* pulmonar verdadeiro; V_{DA}/V_T = espaço morto alveolar; DO₂ = oferta de oxigênio indexada; VO₂ = consumo de oxigênio indexado; VC30 = volume corrente para alcançar pressão platô de 30 cmH₂O; Rrs = resistência do sistema respiratório; Cqrs = complacência quase estática do sistema respiratório; DP = desvio padrão.

métodos, sendo discretamente mais elevada quando usado o fluxo contínuo de 9 l.min⁻¹ (média de 2,7 ± 0,4 cmH₂O *versus* média de 1,9 ± 0,3 cmH₂O para o fluxo de 3 l.min⁻¹, de 1,7 ± 0,4 cmH₂O para o método das oclusões inspiratórias e de 2 ± 0,3 cmH₂O para a superseringa).

Análise global das curvas pressão-volume

Conforme mostrado nas figuras 1 e 2, as curvas P-V toracopulmonares e pulmonares obtidas com os métodos da superseringa, das oclusões inspiratórias e do fluxo constante com 3 l.min⁻¹ foram superponíveis. As curvas toracopulmonares traçadas plotando-se os volumes pulmonares tanto contra os valores absolutos de pressão de via aérea como contra a diferença entre pressão de via aérea e PEEPi foram semelhantes. Entretanto, a curva toracopulmonar obtida pelo fluxo constante com 9 l.min⁻¹ mostrou-se levemente desviada para a direita, com as áreas sob as curvas significativamente diferentes das obtidas pelos

outros métodos ($P < 0,01$). O mesmo desvio discreto foi observado nas curvas pulmonares. As curvas torácicas foram semelhantes entre todos os métodos.

Nos quatro pacientes em que pressões traqueais proximal e distal foram medidas simultaneamente, as curvas traçadas plotando-se os volumes pulmonares tanto contra as pressões de via aérea distal como proximal foram superponíveis para todos os métodos utilizados. As curvas obtidas durante o método de fluxo constante de 9 l.min⁻¹, com as pressões proximais e distais, estão representadas na figura 3.

Inclinações das curvas pressão-volume

A tabela 4 mostra os valores individuais das complacências do sistema respiratório, do pulmão e da parede torácica obtidas das curvas P-V toracopulmonares, pulmonares e torácicas usando os métodos da superseringa, das oclusões inspiratórias e do fluxo constante de 3 e 9 l.min⁻¹. As complacências do sistema

Tabela 4. Valores individuais de complacência toracopulmonar, pulmonar e torácica obtidos a partir dos diferentes métodos nos 14 pacientes (EM ML.CMH₂O⁻¹)

Paciente Nº	Complacência											
	Toracopulmonar				Pulmonar				Torácica			
	Sser	F Cont 9l.min ⁻¹	F Cont 3l.min ⁻¹	OC	Sser	F Cont 9l.min ⁻¹	F Cont 3l.min ⁻¹	OC	Sser	F Cont 9l.min ⁻¹	F Cont 3l.min ⁻¹	OC
1	54	52	49	52	75	62	59	73	198	198	148	168
2	55	54	55	53	62	63	62	48	247	223	294	242
3	76	76	75	72	69	74	63	70	270	308	262	297
4	33	32	31	34	31	35	36	37	293	237	274	281
5	40	41	41	38	45	43	43	45	281	294	267	249
6	45	41	40	44	50	46	47	51	144	168	144	128
7	59	58	59	60	72	68	55	72	329	384	317	415
8	43	33	37	42	50	59	51	60	219	198	149	231
9	58	59	63	59	86	88	91	92	217	252	211	170
10	58	59	54	56	72	70	74	75	184	176	216	229
11	54	55	63	53	59	60	58	62	366	388	264	393
12	74	74	92	70	96	95	91	90	256	249	160	192
13	59	55	62	54	94	69	89	77	177	259	215	196
14	57	58	42	54	73	68	58	72	380	383	266	269
Média	55	53	55	53	67	64	63	66	259	271	228	253
DP	12	13	16	11	19	16	18	16	72	77	59	81

Sser = superseringa; F Cont = fluxo contínuo; OC = oclusão inspiratória; DP = desvio padrão.

respiratório, do pulmão e da parede torácica não foram significativamente diferentes.

Ponto de inflexão inferior e superior

A tabela 5 apresenta os valores individuais do Pinf do sistema respiratório, do pulmão e da parede torácica obtidos das curvas P-V toracopulmonares sem correção da PEEPi, pulmonares e torácicas, usando-se os métodos da superseringa, da oclusão inspiratória e do fluxo constante de 3 e 9 l.min⁻¹. Os valores do Pinf obtidos das curvas toracopulmonares pela técnica da superseringa e das oclusões inspiratórias foram similares. Usando-se o método do fluxo contínuo de 9 l.min⁻¹, o Pinf identificado foi, em média, 1 cmH₂O mais alto do que o obtido com os outros métodos, mas a diferença não foi significativa. Em um paciente (número 8), o ponto foi hiperestimado em, no mínimo, 3 cmH₂O. O Pinf identificado nas curvas P-V obtidas com o fluxo contínuo de 3 l.min⁻¹ foi

levemente mais baixo do que o obtido pelos métodos estáticos, mas a diferença não foi estatisticamente significativa. Em um paciente (número 12), um discreto valor de Pinf foi identificado na curva toracopulmonar, usando-se o método do fluxo constante de 3 l.min⁻¹, estando ausente nos outros métodos.

Com todos os métodos, os valores dos Pinf computados a partir das curvas P-V pulmonares foram inferiores aos calculados a partir das curvas P-V toracopulmonares. Em um paciente (número 14), um valor discreto de Pinf foi identificado na curva P-V toracopulmonar, mas não foi observado na curva P-V pulmonar, conquanto estivesse presente na curva P-V torácica. Pinf pôde ser claramente identificado nas curvas P-V torácicas de nove dos 11 pacientes que apresentavam Pinf na curva P-V toracopulmonar. Em dois pacientes (números 1 e 9), Pinf identificado na curva P-V toracopulmonar estava também presente na

Tabela 5. Valores individuais do ponto de inflexão inferior nas curvas toracopulmonares, pulmonares e torácicas obtidos a partir dos diferentes métodos nos 14 pacientes (EM CMH₂O)

Paciente Nº	Sser	F Cont 9 l.min ⁻¹	F Cont 3 l.min ⁻¹	OC	Sser	F Cont 9 l.min ⁻¹	F Cont 3 l.min ⁻¹	OC	F Cont 9 l.min ⁻¹	F Cont 3 l.min ⁻¹	OC
	1	12,0	11,0	10,0	11,0	8,0	6,0	6,0	7,5	NI	NI
2	8,0	8,5	8,0	8,0	2,5	5,0	3,0	5,0	1,8	1,7	1,0
3	15,5	15,0	11,0	14,0	4,5	4,5	4,0	5,0	1,0	1,0	1,6
4	13,0	14,0	14,0	11,0	10,5	7,5	7,0	7,5	2,5	2,0	2,7
5	7,0	8,0	7,0	9,0	5,5	7,5	7,5	5,0	1,8	1,8	2,0
6	13,5	13,0	13,0	13,5	7,0	8,5	8,5	7,5	4,2	4,2	2,2
7	6,5	7,0	6,5	6,0	5,0	5,5	5,0	6,0	2,6	2,5	1,7
8	12,5	15,5	10,0	12,0	5,5	6,0	6,0	5,5	2,3	2,3	2,8
9	5,5	9,0	7,0	8,5	5,0	4,0	4,0	4,0	NI	NI	NI
10	6,5	7,5	6,5	7,5	5,0	4,5	4,0	7,5	2,5	2,4	1,6
11	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
12	NI	NI	4	NI	NI	NI	NI	NI	NI	2,6	NI
13	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI	NI
14	4,0	5,0	NI	3,0	NI	NI	NI	NI	2,6	NI	2,5
Média	9,5	10,3	8,8	9,4	5,9	5,9	5,5	6,1	2,4	2,3	2,0
DP	3,9	3,6	3,1	3,3	2,2	1,5	1,8	1,3	0,9	0,9	0,6

Sser = superseringa; F Cont = fluxo contínuo; OC = oclusão inspiratória; DP = desvio padrão.

curva P-V pulmonar, mas não foi observado na curva P-V torácica.

Quanto ao P_{sup}, não foi possível delimitá-lo adequadamente. Como a pressão máxima foi limitada em 30 cmH₂O para evitar distensão pulmonar, e apenas pacientes com IRA moderada foram incluídos, a maioria dos pacientes não apresentava P_{sup} nas curvas traçadas.

Discussão

O presente estudo demonstrou que as curvas P-V toracopulmonares, pulmonares e torácicas obtidas com os métodos da superseringa, das oclusões inspiratórias múltiplas e do fluxo constante 3 l.min⁻¹ foram superponíveis. O método do fluxo constante de 9 l.min⁻¹ foi associado com um leve desvio da curva para a direita, provavelmente devido a um componente resistivo. Os valores do P_{inf} e das complacências toracopulmonares, pulmonares e torácicas não foram significativamente diferentes entre os métodos. O estudo indica

que a técnica do fluxo constante pode corretamente avaliar as propriedades elásticas do pulmão e da parede torácica, sem ser afetado pelas propriedades resistivas do tubo endotraqueal e do sistema respiratório, principalmente quando um fluxo constante baixo, como 3 l.min⁻¹, for usado.

Os valores das complacências calculadas foram semelhantes entre os diferentes métodos, não se tendo evidenciado influência de fatores resistivos. Embora as propriedades resistivas do sistema respiratório não influenciem as inclinações das curvas P-V, elas podem, em alguns casos, interferir marcadamente com a determinação do P_{inf} (7). Os ventiladores não podem fornecer um fluxo completamente constante desde o início da respiração (12). O tempo necessário para alcançar o fluxo constante corresponde a uma mudança imediata na pressão de vias aéreas, devido ao componente resistivo do sistema respiratório. Durante ventilação controlada a volume, a resistência total do sistema respiratório correlaciona-se com circuito respiratório, tubo

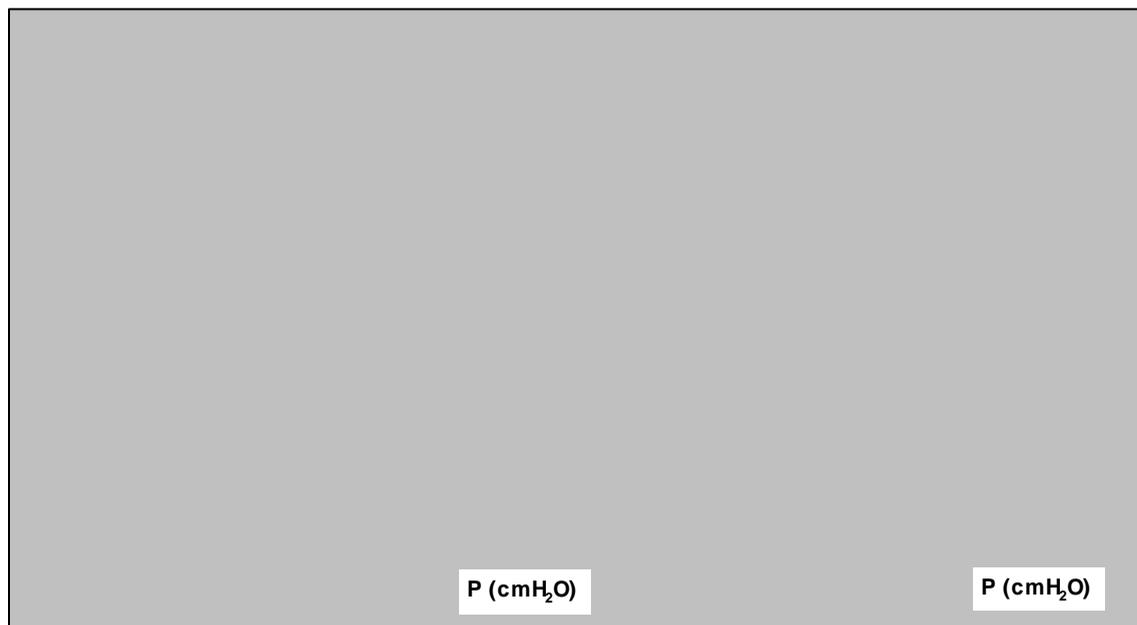


Figura 1. Curvas pressão-volume toracopulmonares sem correção da PEEP intrínseca (à esquerda) e com correção da PEEP intrínseca (à direita) obtidas pelos métodos da superseringa (∇), das oclusões inspiratórias (\square) e do fluxo constante de 3 l.min^{-1} (Δ) e de 9 l.min^{-1} (\circ). As curvas obtidas pelo fluxo contínuo de 9 l.min^{-1} são levemente desviadas para a direita, enquanto as obtidas pelos demais métodos são superponíveis.

endotraqueal, vias aéreas e parênquima pulmonar. O componente resistivo relacionado ao tubo endotraqueal pode ser anulado se as pressões intratraqueais forem medidas diretamente. Entretanto, as vias aéreas, o parênquima pulmonar não homogêneo e o comportamento viscoelástico do tecido pulmonar são uma permanente fonte de resistência. Como consequência, a primeira parte da curva P-V,

obtida com o método do fluxo constante, pode ser influenciada pelas propriedades resistivas do sistema respiratório, levando a uma hiperestimação do Pinf. Esse fenômeno ocorreu no paciente 8, no qual uma resistência respiratória elevada resultou em hiperestimação do Pinf pelo método do fluxo constante de 9 l.min^{-1} . Nos demais pacientes, os valores desse ponto não mostraram variação significativa quando

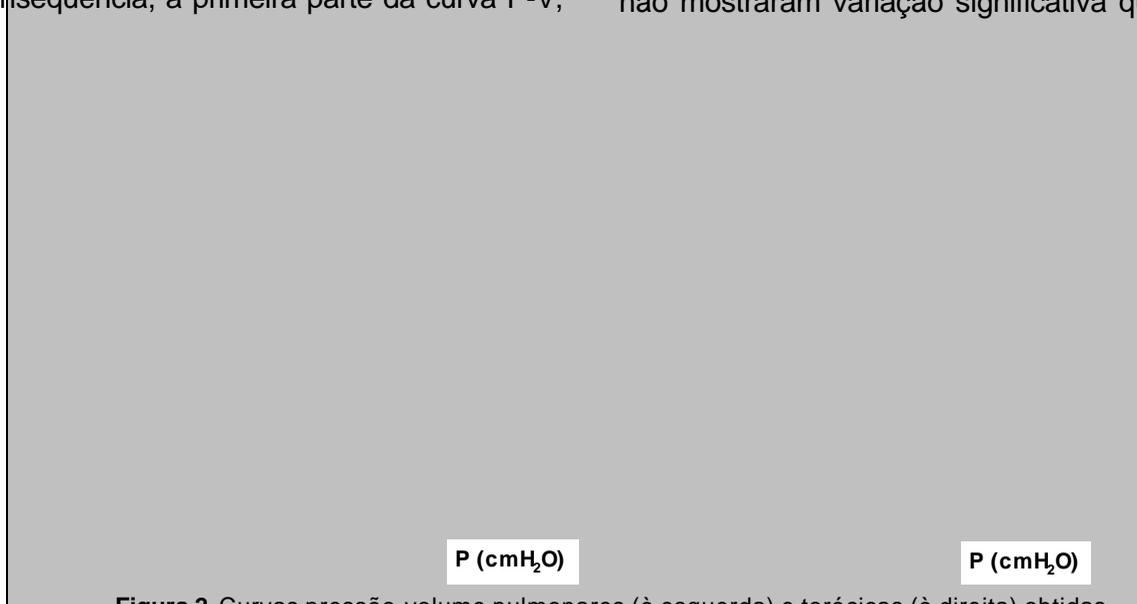


Figura 2. Curvas pressão-volume pulmonares (à esquerda) e torácicas (à direita) obtidas pelos métodos da superseringa (∇), das oclusões inspiratórias (\square) do fluxo constante de 3 l.min^{-1} (Δ) e de 9 l.min^{-1} (\circ). As curvas pulmonares obtidas pelo fluxo contínuo de 9 l.min^{-1} são levemente desviadas para a direita. Apesar disso, as curvas obtidas pelos diferentes métodos não foram significativamente diferentes.

realizadas com esse fluxo, apesar do leve desvio da curva para a direita.

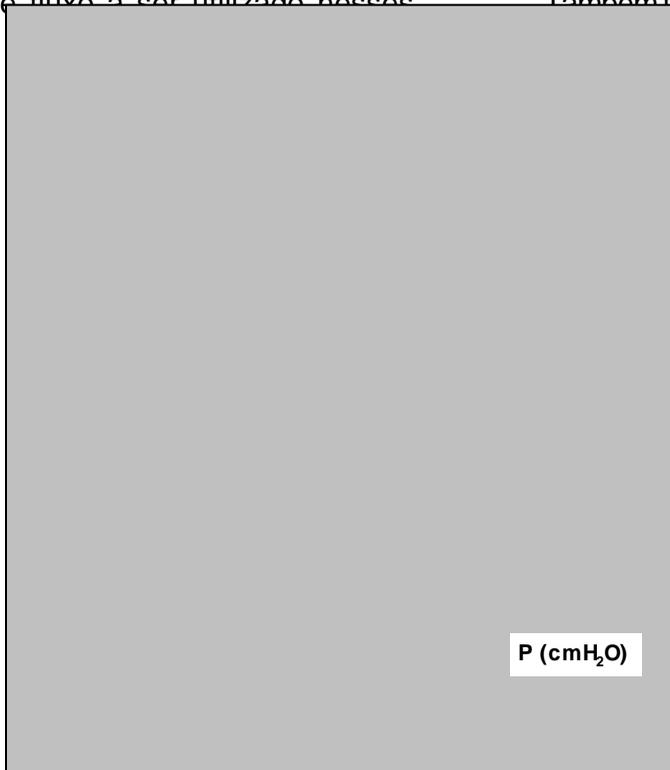
A resistência do sistema respiratório é também relacionada ao nível de fluxo inspiratório (19,20). Servillo et al. (7) verificaram que as curvas P-V desviavam-se para a direita quando um fluxo constante de 15 l.min⁻¹ era liberado pelo ventilador. Em contraste, Mankikian et al. (21) observaram que as curvas obtidas com o fluxo constante de 1,7 l.min⁻¹ eram superponíveis às traçadas com o método da superseringa. Nossos resultados, em uma série de pacientes com resistência respiratória normal ou levemente aumentada, demonstraram que as curvas P-V obtidas com um fluxo constante de 3 l.min⁻¹ foram similares àquelas dos métodos estáticos, enquanto as obtidas com um fluxo constante de 9 l.min⁻¹ mostraram um leve desvio para a direita. Tal desvio não influenciou significativamente as medidas de P_{inf}. Além disso, nossos resultados confirmaram a idéia de que a resistência do sistema respiratório é fluxo-dependente (22). Em nosso estudo, pacientes com DPOC e broncoespasmo foram excluídos, sendo necessárias novas investigações para definir o nível ótimo de fluxo a ser utilizado nesses

pacientes com elevada resistência respiratória.

Em todos os pacientes, as pressões foram medidas na extremidade proximal do tubo endotraqueal, eliminando assim aumentos de pressão aérea relacionados às propriedades resistivas dos circuitos ventilatórios. Nos quatro pacientes em que pressões foram simultaneamente medidas nas extremidades proximais e distais do tubo endotraqueal, as curvas P-V foram superponíveis quando traçadas plotando-se volume pulmonar quer contra pressões proximais, quer contra distais, sugerindo que a resistência imposta pelo tubo endotraqueal no 8 não resultou em aumento significativo da pressão aérea quando um fluxo constante de 9 l.min⁻¹ foi administrado.

Nas curvas toracopulmonares, uma boa concordância foi observada para os valores do P_{inf} obtidos pelos três métodos bem como pelos dois níveis de fluxo constante administrados, indicando que o método do fluxo constante com um fluxo igual ou inferior a 9 l.min⁻¹ não esteve associado com aumento importante de pressão resistiva dependente de fluxo, apesar do leve desvio para a direita observado com este fluxo.

Também foi observada concordância para



fluxo constante de 3 l.min⁻¹ comparando-se as pressões de via aérea proximais (○) e distais (●). As duas curvas não são significativamente diferentes.

os valores de P_{inf} obtidos nas curvas pulmonares e torácicas. Recentemente, Mergoni et al. (23) mostraram que a parede torácica pode contribuir para o aparecimento do P_{inf} observado na curva P-V toracopulmonar. Esse fenômeno esteve presente em nove pacientes, nos quais P_{inf} foi observado na curva P-V torácica. No paciente 14, o P_{inf} , cujo valor foi discreto, esteve completamente relacionado à parede torácica, já que nenhum ponto foi identificado na curva P-V pulmonar.

Com relação ao nível de P_{inf} , o valor que encontramos nas curvas toracopulmonares foi semelhante ao descrito por Mergoni et al. (23), superior aos de Roupie et al. (16) e inferior aos de Amato et al. (24,25). Essa discrepância é provavelmente explicada por diferença de gravidade dos pacientes estudados, já que os doentes do grupo de Amato et al. (24,25) apresentavam doença pulmonar mais severa.

Quanto ao P_{sup} , não foi possível delimitá-lo devido ao desenho do protocolo: a pressão máxima foi limitada em 30 cmH₂O para evitar distensão pulmonar, e apenas pacientes com IRA moderada foram incluídos. Estudos subseqüentes incluindo portadores de IRA severa são necessários para avaliar a eficácia do método de fluxo constante para medir o P_{sup} na curva P-V.

Para standardizar o volume pulmonar entre os três métodos, as curvas P-V foram realizadas seguindo cinco ciclos de ventilação mecânica com um tempo expiratório fixo de 2,2 segundos. Como consequência, na maioria dos pacientes, a PEEPi estava presente no começo de cada procedimento. Conforme recomendado por Rossi et al. (26), para as técnicas das oclusões inspiratórias a PEEPi deve ser subtraída da pressão aérea quando se medir a complacência do sistema respiratório. Em nossos pacientes, a PEEPi foi subtraída em todos os métodos. Para a superseringa, a PEEPi foi considerada como a pressão positiva presente em volume zero. Para as oclusões inspiratórias, ela foi medida antes de cada volume corrente a ser estudado. Com o método do fluxo constante, a PEEPi estava incluída na porção inicial da pressão aérea correspondendo ao decréscimo do fluxo expiratório, desde seu valor no final da expiração até zero, devendo ser subtraída do aumento

inicial de pressão aérea, com a finalidade de estimar adequadamente a pressão resistiva relacionada ao fluxo constante (27).

O método da superseringa é tradicionalmente considerado como o de referência para medir as curvas P-V (1), tendo como inconvenientes a desconexão obrigatória do paciente do ventilador e problemas associados à perda de volume devido ao consumo de oxigênio pelos pulmões (2,3). A técnica das oclusões inspiratórias também é bastante confiável, podendo ser realizada sem a desconexão do ventilador. Esta é amplamente utilizada em trabalhos de pesquisa, principalmente por permitir sua fácil realização em PEEP (4,6,28,29), mas tem como desvantagem o longo tempo necessário para sua realização. O fluxo constante, por sua vez, apresentou várias vantagens em relação aos outros métodos: 1) não houve necessidade de desconectar o paciente do ventilador; 2) as manobras totais de reconstrução das curvas P-V foram rápidas e permitiram a construção simultânea das curvas P-V na tela do respirador; 3) o método foi simples, não dispendioso e não necessitou de equipamentos específicos; 4) a análise das curvas P-V pôde ser realizada à beira de leito, já que o ventilador era equipado com um programa de computador que permitia a visualização da curva em sua tela e possibilitava a medição da inclinação da curva e do P_{inf} , com o auxílio de cursores móveis. Além disso, desde que o ventilador fosse equipado com um transdutor de pressão adicional que pudesse ser conectado à extremidade distal da traquéia, a curva P-V podia ser registrada à beira do leito sem a influência das propriedades resistivas dos circuitos ventilatórios e do tubo endotraqueal. Embora essa técnica para a medida da curva P-V tenha sido testada com o ventilador César, ela pode ser implementada com vários ventiladores de UTI, desde que equipados com uma tela e com um programa que permitam visualizar e analisar as curvas P-V.

O método apresentou, porém, algumas limitações. Primeiramente, o fluxo inspiratório foi indiretamente estabelecido dependendo da razão I/E, da frequência respiratória e do volume corrente. Em segundo lugar, a obtenção de um fluxo inspiratório constante por um período

superior a 10 segundos não foi possível devido a uma frequência respiratória mínima que teve de ser utilizada e que, nos ventiladores atualmente em uso, é igual ou superior a cinco ciclos por minuto. Como consequência, os volumes correntes máximos que puderam ser utilizados ficaram limitados a 500 ml para um fluxo de 3 l.min⁻¹ ou a 1.500 ml para um fluxo de 9 l.min⁻¹. Assim sendo, o P_{sup} não foi determinado com essa técnica em pacientes com IRA moderada, nos quais volumes mais altos deveriam ser alcançados. Essas dificuldades poderiam, talvez, ser minimizadas se os ventiladores viessem equipados com um gerador de fluxo que fornecesse fluxos constantes de 3, 6 e 9 l.min⁻¹ durante períodos de administração de 10, 20 e 30 segundos. Seria também interessante que estes tivessem um botão que permitisse realizar uma expiração prolongada antes da manobra, além de uma tela e de um programa de computador para visualização e análise da curva P-V. Desta forma, poderia haver uma melhora importante da monitorização respiratória à beira do leito. Tornar a curva P-V facilmente acessível aos intensivistas, sem desconectar o paciente do ventilador, representaria, certamente, um avanço no campo da ventilação mecânica. Enquanto tais aprimoramentos técnicos são aguardados, o método descrito neste estudo constitui uma alternativa que pode ser adotada na realização das curvas P-V.

Conclusão

Os resultados obtidos no presente trabalho mostraram que os métodos testados para obtenção das curvas P-V foram, de um modo geral, similares. O método do fluxo constante igual ou inferior a 9 l.min⁻¹, obtido pelos parâmetros ventilatórios não convencionais aqui usados, demonstrou ser simples, não dispendioso, seguro e confiável para realizar as curvas P-V à beira do leito, desde que cuidados sejam tomados para permitir esvaziamento pulmonar antes da obtenção das curvas e evitar PEEP intrínseca.

Referências

1. Matamis D, Lemaire F, Harf A, Brun-Buisson C, Ansquer JC, Atlan G. Total respiratory pressure-volume curves in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1984;86:58-66.
2. Dall'Ava-Santucci J, Armaganidis A, Brunet F. Causes of error of respiratory pressure-volume curves in paralyzed subjects. *J Appl Physiol* 1988;64:42-9.
3. Gattinoni L, Mascheroni D, Basilico E, Foti G, Pesenti A, Avalli L. Volume/pressure curve of total respiratory system in paralyzed patients: artifacts and correction factors. *Intensive Care Med* 1987;13:19-25.
4. Levy P, Similowski T, Corbeil C, Albala M, Pariente R, Milic-Emili J, et al. A method for studying the static volume-pressure curves of the respiratory system during mechanical ventilation. *Journal of Critical Care* 1989;4:83-9.
5. Suratt PM, Owens DH. A pulse method of measuring respiratory system compliance in ventilated patients. *Chest* 1981;80:34-8.
6. Ranieri VM, Giuliani R, Flore T, Dambrosio M, Milic-Emili J. Volume-Pressure curve of the respiratory system predicts effects of PEEP in ARDS: "Occlusion" versus "Constant flow" technique. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:19-27.
7. Servillo G, Svantesson C, Beydon L, Roupie E, Brochard L, Lemaire F, et al. Pressure-volume curves in acute respiratory failure: automated low flow inflation versus occlusion. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1629-36.
8. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
9. Mead J, McIlroy MB, Selverstone NJ, Kreiete BC. Measurement of intraesophageal pressure. *J Appl Physiol* 1955;7:491-5.
10. Mead J, Gaensler EA. Esophageal and pleural pressure in man, upright and supine. *J Appl Physiol* 1959;14:81-3.
11. Jonson B, Nordstrom L, Olsson SG, Akerback D. Monitoring of ventilation and lung mechanics during automatic ventilation. A new device. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1975;11:729-43.
12. Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J. Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 1985;58:1840-8.
13. Harf A, Lemaire F, Lorino H, Atlan G. Etude de la

- mecanique ventilatoire: application à la ventilation artificielle. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1975;11:709-29.
14. Lu Q, Vieira SRR, Richecoeur J, Puybasset L, Kalfon P, Coriat P, et al. A simple automated method for measuring pressure-volume curves during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:275-82.
 15. Gattinoni L, Pesenti A, Avalli L, Rossi F, Bombino M. Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study. *Am Rev Resp Dis* 1987;136:730-6.
 16. Roupie E, Dambrosio M, Servillo G, Mentec H, El Atrous S, Beydon L, et al. Titration of tidal volume and induced hypercapnia in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:121-8.
 17. Legall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 1993;270:2957-63.
 18. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1988;138:720-3.
 19. Polese G, Rossi A, Appendini L, Brandi G, Bates JHT, Brandolese R. Partitioning of respiratory mechanics in mechanically ventilated patients. *J Appl Physiol* 1991;71:2425-33.
 20. Tantucci C, Corbeil C, Chasse M, Robatto FM, Nava S, Braidy J, et al. Flow and volume dependence of respiratory system flow resistance in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1992;145:355-60.
 21. Mankikian B, Lemaire F, Benito S, Brun-Buisson C, Harf A, Maillot JP, et al. A new device for measurement of pulmonary pressure-volume curves in patients on mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1983;11:897-901.
 22. D'Angelo E, Calderini E, Torri E, Robatto M, Bono D, Milic-Emili. Respiratory mechanics in anesthetized paralyzed humans: effects of flow, volume, and time. *J Appl Physiol* 1989;67:2556-64.
 23. Mergoni M, Martelli A, Volpi A, Primavera S, Zuccoli P, Rossi A. Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure. *Am J Resp Crit Care Med* 1997;156:846-54.
 24. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Schettino GDP, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:1835-46.
 25. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPB, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
 26. Rossi A, Gottfried SB, Zocchi L, Higgs D, Lennox S, Calverley PMA, et al. Measurement of static compliance of the total respiratory system in patients with Acute Respiratory Failure during mechanical ventilation. *Am Rev Resp Dis* 1985;131:672-7.
 27. Maltais F, Reissmann H, Navalesi P, Hernandez P, Gursahaney A, Ranieri VM, et al. Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1318-24.
 28. Ranieri VM, Eissa NT, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, Matar N, et al. Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the Adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Resp Dis* 1991;144:544-51.
 29. Ranieri VM, Mascia LM, Fiore T, Bruno F, Brienza A, Giuliani R. Cardiorespiratory effects of positive end-expiratory pressure during progressive tidal volume reduction (permissive hypercapnia) in patients with acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology* 1995;83:710-20.

Contribuições para o entendimento da principal causa de morte em unidades de tratamento intensivo: a sepse

Gilberto Friedman¹

A sepse e suas seqüelas são a maior causa de morte em unidades de tratamento intensivo gerais. A sua incidência é crescente e os pacientes acometidos pela síndrome são cada vez mais complexos. O seu entendimento é ainda incompleto e, portanto, a sua terapia é limitada. A resposta inflamatória do hospedeiro a diferentes agressões por microorganismos ou pelos produtos destes é de tal complexidade que a torna o maior desafio no tratamento de pacientes críticos. As nove publicações aqui resumidas são contribuições para o estudo da sepse nos aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e de tratamento.

Unitermos: Sepse; choque séptico; mortalidade; prognóstico; moléculas de adesão; óxido nítrico; interleucina.

Some thoughts on the main cause of death in intensive care units: sepsis

Sepsis and its sequels are the most frequent cause of death in general intensive care units. The incidence of sepsis is increasing, as is the complexity of affected patients. Our understanding of sepsis is still incomplete and, therefore, its therapy is limited. The inflammatory response of the host to different aggressions caused by microorganisms or by their products is of such complexity that it has become the greatest challenge in the treatment of critical patients. The nine works summarized here are contributions to the study of sepsis in its epidemiological, pathophysiological and treatment aspects.

Key-words: Sepsis; septic shock; mortality; prognostic; adhesion molecule; nitric oxide; interleukin.

Revista HCPA 1999;19(3):350-75

A sepse é ainda a causa líder de morte em unidades de terapia intensiva. Apesar dos progressos terapêuticos, a taxa de mortalidade do choque séptico permanece muito alta, como conseqüência do cuidado de pacientes mais graves que no passado. O artigo *Has the*

mortality of septic shock changed with time? analisa 131 artigos da literatura internacional sobre choque séptico em adultos de 1958 até 1997 numa tentativa de esclarecer alguns pontos da epidemiologia do choque séptico (1). As alterações hemodinâmicas estão

¹ Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Coordenador, Programa de Residência Médica em Terapia Intensiva, Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre. Correspondência: Rua Fernandes Vieira, 181/601, 90035-091, Porto Alegre, RS, Brasil. Fone/Fax: +55-51-311.6649. e-mail: gfried@portoweb.com.br

relacionadas ao prognóstico do choque séptico. No artigo *Early hemodynamic course of septic shock*, estudamos as contribuições das mudanças no tônus vascular e na função cardíaca para a recuperação hemodinâmica do choque séptico em 67 pacientes nas primeiras 24 horas (2). Os resultados deste estudo confirmam que uma melhora precoce na função ventricular esquerda é uma marca dos sobreviventes do choque séptico.

Experimentalmente, a hipóxia tecidual pode ser identificada pelo fenômeno de dependência do consumo de oxigênio (VO_2) no transporte de oxigênio (TO_2). No artigo *Oxygen supply dependency can characterize septic shock*, estudamos 10 pacientes sépticos nos quais a relação VO_2/TO_2 foi avaliada durante modificações na terapia, alterando o TO_2 durante um episódio de choque séptico (fase A) e após a recuperação (fase B) (3). Na fase A, as modificações do VO_2 acompanharam as mudanças no TO_2 . Na fase B, as modificações no TO_2 não foram associadas com mudanças no VO_2 . Nossos achados são consistentes com o conceito de que a dependência VO_2/TO_2 é uma marca de falência circulatória.

Tanto os níveis sanguíneos de lactato quanto o pH intramucoso (pHi) são valiosos marcadores de prognóstico em estudos clínicos. O artigo *Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis* compara o valor prognóstico dos níveis de lactato sanguíneo, pHi gástrico, e a sua combinação em 35 pacientes sépticos (4). Os níveis de lactato permaneceram elevados, e o pHi era mais baixo nos não-sobreviventes ao longo das primeiras 24 horas. A combinação de um lactato e um pHi anormais indicavam elevada mortalidade, sendo que, após 24 horas, todos os pacientes com um pHi baixo e lactato elevado faleceram. Os níveis de lactato e o pHi são indicadores prognósticos na sepse grave, e a sua combinação melhora a avaliação prognóstica destes pacientes.

O estudo da interleucina-10 (IL-10) recebe atenção por ela ser uma citocina anti-inflamatória. O artigo *Blood interleukin-10 levels parallel the severity of septic shock* investiga a relação entre os níveis de IL-10, fator de necrose tumoral (FNT) e a IL-6 em 11 pacientes

com choque séptico, e relaciona estes níveis ao desenvolvimento de falência orgânica (5). Os níveis de IL-10 estavam diretamente correlacionados com os níveis de FNT e IL-6 e com o grau de falência orgânica. Em outro artigo intitulado *Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock*, nós determinamos os níveis plasmáticos de IL-10 em 16 pacientes com choque séptico e em 11 com falência circulatória não-séptica (6). A produção de IL-10 foi maior nos pacientes sépticos e também esteve correlacionada com a gravidade do choque. Apesar da IL-10 ter um efeito inibitório na produção de citocinas, a sua produção em choque séptico correlaciona-se com a intensidade da resposta inflamatória.

O papel do óxido nítrico (ON) tem sido alvo de extensa investigação no choque séptico. O ON pode ser responsável por hipotensão, má distribuição do fluxo sanguíneo e depressão miocárdica. Contudo, outros estudos sugerem que o ON parece favorecer o fluxo sanguíneo para órgãos vitais e exerce efeitos anti-inflamatórios importantes. O bloqueio do ON em estudos experimentais, e mesmo clínicos, tem fortalecido a idéia de que o bloqueio completo de sua ação é deletério. No artigo, *Effects of nitric oxide donor SIN-1 On oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock*, nós avaliamos os efeitos de um doador de ON durante choque endotóxico (7). A administração do doador de ON aumentou o índice cardíaco e o fluxo mesentérico, sugerindo que o ON é essencial para a manutenção do fluxo sanguíneo. Em outro estudo, *Blockade of the action of nitric oxide in human septic shock increases systemic vascular resistance and has detrimental effects on pulmonary function after a short infusion of methylene blue*, a infusão de azul de metileno, bloqueador da guanilato ciclase, em pacientes com choque séptico aumentou a resistência vascular sistêmica, mas simultaneamente aumentou a resistência vascular pulmonar com deterioração da troca gasosa (8). Estes dois estudos em conjunto favorecem a atual tendência de não bloquear a ação do ON em estados sépticos.

A ativação e a emigração descontrolada dos leucócitos na sepse severa é uma potencial

causa de disfunção orgânica. Esta emigração é dependente de uma série de moléculas de adesão entre o leucócito e o endotélio. O artigo Administration of an antibody to E-selectin in patients with septic shock determina a segurança e a farmacocinética de um anticorpo para E-selectina, molécula de adesão endotelial, em nove pacientes com choque séptico (9). Os sinais de choque resolveram em todos os pacientes e as falências orgânicas reverteram em oito pacientes. Um efeito dose-dependente do anticorpo foi sugerido por um desmame precoce do suporte adrenérgico e uma resolução mais rápida da falência orgânica no grupo que recebeu a dose mais elevada. Este estudo piloto indica que este anticorpo para E-selectina parece ser seguro e pode representar uma forma promissora de terapia no choque séptico.

A mortalidade do choque séptico mudou com o tempo?

(Resumido e modificado a partir de: Friedman G, Silva E, Vincent JL. Crit Care Med 1998;26:2078-86).

A incidência do choque séptico aumentou como consequência dos desenvolvimentos em quimioterapia, terapia imunossupressiva, cirurgia, uso e abuso de antibióticos, procedimentos invasivos, melhor cuidado dos pacientes suscetíveis à sepse (idosos, diabéticos, cancerosos e imunodeprimidos) (10). Estes procedimentos contribuíram intensamente para o desenvolvimento de formas mais graves de sepse e muitas vezes a emergência de cepas de bactérias resistentes.

Não está claro, no entanto, se os desenvolvimentos em monitorização e terapia melhoraram as taxas de mortalidade. Recentemente, foi sugerido que a mortalidade de distresse respiratório diminuiu nos últimos 10 anos (11). Este estudo revisa a literatura dos últimos 40 anos a fim de descrever a evolução de algumas características clínicas básicas e investigar se existe evidência para uma redução na taxa de mortalidade do choque séptico.

Materiais e métodos

Os artigos em língua inglesa mencionando a mortalidade de choque séptico foram obtidos do banco de dados bibliográfico da *National Library of Medicine Medline* de 1966 até 1997. Os artigos adicionais desde o ano de 1958 foram identificados através das bibliografias dos outros artigos recuperados.

Todos os artigos foram escrutinados para determinar se eles relatavam a mortalidade do choque séptico adulto com grupos de, no mínimo, 20 pacientes. Os artigos foram também escrutinados para identificar diferentes publicações que usaram a mesma população de pacientes (apenas um artigo foi referido). Quando a taxa de mortalidade era definida em diferentes intervalos, arbitrariamente demos preferência para a taxa de mortalidade hospitalar. Como muitos artigos apresentaram a população como dois ou mais grupos para comparar prognóstico ou tratamento, estes pacientes foram reagrupados para determinar o prognóstico da população inteira.

Os artigos foram classificados como retrospectivos ou prospectivos. Quando a avaliação do seguimento era realizada para determinar o prognóstico a partir do momento do diagnóstico, o estudo era classificado como prospectivo. Quando os investigadores identificaram o prognóstico das notas médicas, o estudo era classificado como um coorte retrospectivo.

Para determinar a evolução como função da etiologia bacteriana, identificamos, para cada estudo, o tipo dominante de bactéria. As infecções eram caracterizadas como Gram positivo exclusiva, Gram negativo exclusiva ou outros (misto Gram positivo/negativo, organismo não-bacteriano ou ausência de crescimento).

Resultados

Nossa procura resultou na identificação de 131 publicações (12-127). Noventa e nove estudos eram prospectivos e 32 retrospectivos. Um número total de 10.694 pacientes foram incluídos. Dos 131 artigos, encontramos referência à idade dos pacientes em 75: a idade

média foi de 57 anos e estável ao longo dos anos. A maioria dos indivíduos estudados era do sexo masculino (63%, n=2.475). A mortalidade total foi de 49,7% nos 131 estudos. Em 100 artigos, a mortalidade variou entre 40 e 80%. Houve uma tendência significativa de redução da taxa de mortalidade ($r=0,49$; $P<0,05$). A taxa de mortalidade nos pacientes com bacteremia como critério de entrada foi maior que nos pacientes com critérios de entrada de sepse (52,1 versus 49,1%; $X^2=6,1$, $P<0,05$). O abdômen, como sítio da infecção, predominou até 1990 (24 de 44 artigos), enquanto o tórax predominou a partir de 1991 até 1997 (21 de 36 artigos).

O tipo de microorganismo implicado também se modificou ao longo dos anos, e as infecções Gram-negativo tornando-se, proporcionalmente, menos comuns. Infecções puras por Gram-negativo eram a causa de 90% das infecções entre 1958 e 1979, mas foram causa de infecção em apenas 69% das infecções entre 1980 e 1997.

Discussão

Uma revisão cobrindo um longo período de tempo sempre apresenta suas limitações. Além disso, é difícil comparar diferentes estudos usando grupos de pacientes, critérios de entrada e objetivos distintos. Apesar destas limitações, foi possível extrair informações valiosas dos artigos selecionados.

Com os avanços clínicos e de conhecimento da patogênese da sepse, poder-se-ia antecipar alguma redução na mortalidade. A nossa revisão identificou uma redução na mortalidade, ainda que limitada. Esta situação pode ser vista de dois aspectos. Primeiro, temos feito um progresso terapêutico limitado. Não há evidência de que as novas terapias para sepse ou a otimização da entrega de O_2 melhorem a sobrevivência (106-108,114,126,128). Novos antibióticos podem não ter a efetividade esperada. As técnicas cirúrgicas para peritonite não se modificaram tecnicamente. É provável que muitos pacientes que teriam morrido precocemente sobrevivam mais hoje, embora acabem morrendo tardiamente de falência de múltiplos órgãos. Segundo, as características demográficas dos pacientes parecem ter se

modificado e podem ter mascarado o progresso nas taxas de mortalidade. Assim, houve progressos cirúrgicos e terapêuticos, mas estamos cuidando de pacientes muito mais doentes (transplantados de órgãos, imunossuprimidos, pacientes debilitados por doenças crônicas, idosos, pacientes cirúrgicos de alto risco, etc.).

Esta revisão destaca mudanças epidemiológicas importantes. O sítio da infecção mudou e as infecções originárias no tórax indicam o aumento da incidência de pneumonias como consequência da ventilação mecânica e estada prolongada na UTI (10). Observamos, também, um crescimento proporcional notável das infecções Gram-positivo. Este aumento das infecções Gram-positivo já foi documentado em outros estudos e indica o crescimento de procedimentos invasivos, uso de antibioterapia de largo espectro, que geralmente cobre fortemente as bactérias Gram-negativo, e até o aumento da resistência aos antibióticos (10,129).

Em conclusão, a revisão mostra uma pequena melhora na sobrevivência de choque séptico. Destacamos outros fatores importantes, incluindo o crescimento do tórax como sítio de infecção e das infecções por organismos Gram-positivo. Estes fatores podem ter contribuído para a melhora limitada da sobrevivência em conjunto com o aumento da gravidade da sepse.

O curso hemodinâmico recente do choque séptico

(Resumido e modificado a partir de: Metrangolo L, Fiorillo M, Friedman G, et al. Crit Care Med 1995;23:1971-5)

O choque séptico é caracterizado por uma pressão arterial e uma RVS baixas e uma extração de oxigênio pelos tecidos alterada. Apesar do fato de que o débito cardíaco é geralmente normal ou elevado, a redução da contractilidade miocárdica pode ocorrer precocemente (41,79,98). Vários estudos indicaram que os não-sobreviventes de choque séptico apresentam alterações mais profundas no tônus vascular e função miocárdica (35,41,57,79,98). Logo, pode-se esperar que

uma resposta favorável ao tratamento do choque séptico esteja associada a um aumento no tônus vascular e a uma melhora na função cardíaca. Contudo, a relativa importância destes dois fenômenos e seus cursos no tempo não foram adequadamente estudados.

Outra importante questão é se a sobrevida está relacionada a aumentos do TO_2 e VO_2 . Diversos investigadores sugeriram recentemente que perseguir uma terapia para obter valores supranormais de transporte e de VO_2 pode melhorar a sobrevida no choque séptico (74,97). Entretanto, outros investigadores não acharam uma relação significativa entre TO_2 e VO_2 e taxas de sobrevida (92).

Desta forma, o objetivo deste estudo clínico era definir prospectivamente as contribuições relativas das mudanças no tônus vascular e das mudanças na função cardíaca na melhora hemodinâmica durante as primeiras 24 horas do choque séptico. Nossa hipótese era que um aumento no tônus vascular e uma melhora na função cardíaca contribuem de maneira similar para a melhora hemodinâmica nos sobreviventes.

Materiais e métodos

Este estudo observacional incluiu 67 (24 sobreviventes) pacientes com idade mediana de 60 anos. Todos os pacientes tinham choque séptico definido por hipotensão prolongada associada com sinais de perfusão tecidual alterada (oligúria, estado mental alterado ou aumento dos níveis de lactato sanguíneo acima de 2 mmol/l), na presença de sinais de sepse e uma fonte suspeita de infecção ou bacteremia documentada. Cada paciente foi monitorizado com um cateter na artéria pulmonar e um cateter arterial. O tratamento do choque séptico incluiu, além da terapia com antibióticos e a remoção do foco de infecção, a infusão de líquidos, a terapia adrenérgica e suporte orgânico. A PAM era sempre mantida acima de 70 mmHg com o uso inicial de dopamina. Quando a hipotensão persistia, apesar da administração de 20 μ g/kg/min de dopamina, uma infusão de noradrenalina era iniciada. Assim que a hipotensão era controlada, uma infusão de dobutamina era iniciada a 5 μ g/kg/

min para aumentar o débito cardíaco, quando indicado.

Foram obtidas medidas hemodinâmicas, após a ressuscitação inicial, após 12 horas e após 24 horas. Registramos a PAM, pressões na artéria pulmonar, PAPO, pressão de átrio direito (PAD), IC, gases arterial e venoso misto com os níveis de hemoglobina (Hb) e níveis de lactato sanguíneos. A RVS, o volume de ejeção (SI), o índice de trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (TSVEI), TO_2 , VO_2 e a extração de oxigênio (EO_2) foram calculados por fórmulas padrão.

Resultados

Inicialmente, não havia diferença significativa nos parâmetros medidos entre os 24 sobreviventes e os 43 não-sobreviventes. Contudo, durante o período de ressuscitação inicial, os sobreviventes demonstraram um aumento significativo na PAM (69 ± 17 versus 82 ± 18 mmHg; $P < 0,02$) e TSVEI ($25,2 \pm 11,0$ versus $35,5 \pm 19,4$ g.m/m²; $P < 0,05$). Os aumentos no IC e RVS foram maiores nos sobreviventes, mas não foram significativos. A relação entre o TSVEI e a PAPO, refletindo a pressão de enchimento do lado esquerdo, mostrou uma melhora significativa na função ventricular nos sobreviventes mas não nos não-sobreviventes. Os sobreviventes tinham uma PAM e um TSVEI maior que os não-sobreviventes. Eles tenderam a apresentar um IC e uma RVS maiores mas estas diferenças não atingiram significância estatística. Em torno de 12 horas, o curso hemodinâmico foi virtualmente paralelo nos dois grupos. Não houve diferença significativa no VO_2 ou TO_2 entre os dois grupos.

Discussão

O aumento na PAM foi a mudança hemodinâmica mais notável nos sobreviventes, e isto foi, aparentemente, devido à ocorrência, em ambos, de um aumento no tônus vascular e de uma melhora na função ventricular. Diversos estudos mostraram previamente que um aumento na PAM continua um importante indicador prognóstico no choque séptico (41,57,79,98). Este estudo destaca a melhora

na função ventricular para esta melhora hemodinâmica. O aumento no TSVEI ocorreu em paralelo com um aumento na RVS e, conseqüentemente, a melhora na função ventricular é provavelmente verdadeira. O curso hemodinâmico foi paralelo nos dois grupos, tanto na ressuscitação inicial como ao longo das 24 horas, enfatizando que a melhora cardiovascular aconteceu precocemente nos sobreviventes.

As variáveis oxigênio-derivadas não representaram um bom indicador prognóstico. Como o aumento no IC foi marginalmente maior nos sobreviventes que nos não-sobreviventes, talvez um número maior de pacientes pudesse mostrar tais diferenças. Entretanto, estas diferenças não são notáveis possivelmente porque os não-sobreviventes, os quais são usualmente mais sépticos, também tem uma demanda de oxigênio mais intensa. Os níveis de lactato sangüíneo, os quais não são relatados neste estudo, ou pH gástrico intramucoso podem representar um parâmetro mais informativo já que eles são considerados como reflexos do grau de desequilíbrio entre a demanda de oxigênio e o TO_2 (4,92).

Em conclusão, o presente estudo indica que um aumento no tônus vascular e uma melhora na função ventricular contribuem para o aumento na PAM observada nos sobreviventes do choque séptico. Adicionalmente, a pressão sangüínea e o trabalho do ventrículo esquerdo são melhores indicadores de sobrevivência do choque séptico que o IC, TO_2 ou VO_2 .

A dependência do suprimento de oxigênio pode caracterizar o choque séptico

(Resumido e modificado a partir de: Friedman G, De Backer D, Shahla M, et al. Intensive Care Med 1998;24:118-23).

Em condições fisiológicas, o consumo de oxigênio (VO_2) é determinado pelas necessidades metabólicas dos tecidos. Quando o transporte de oxigênio (TO_2) está alterado, o VO_2 continua relativamente constante porque os tecidos adaptam a extração de oxigênio de acordo. Este fenômeno

é chamado suprimento de oxigênio independente. Estudos experimentais têm demonstrado que, quando o TO_2 cai abaixo de um nível crítico, a EO_2 não é mais capaz de manter o VO_2 e a hipóxia tecidual ocorre, refletida pelo desenvolvimento de acidose láctica (130-132). Abaixo deste valor crítico de TO_2 , o VO_2 torna-se diretamente relacionado ao TO_2 (suprimento de oxigênio dependente). Na presença de sepse, o aumento da demanda de oxigênio, a alteração nas capacidades de extração de oxigênio e a depressão do miocárdio podem resultar em dependência patológica de VO_2 no TO_2 , mesmo quando o TO_2 não é significativamente reduzido (130).

A existência de tal dependência patológica de VO_2 no TO_2 em humanos tem sido contestada (133,134). Primeiro, os estudos nos quais o VO_2 era independentemente determinado dos gases expirados têm falhado em detectar uma dependência anormal do VO_2 no TO_2 (135). Estas observações levantam a possibilidade de um problema metodológico chamado "acoplamento matemático" entre VO_2 e TO_2 , quando os dois são calculados usando as mesmas determinações do débito cardíaco por termodiluição, concentração de hemoglobina e saturação arterial de oxigênio (136). Entretanto, estes estudos foram todos realizados em pacientes estáveis, de modo que as discrepâncias podem, ao menos, relacionar-se às diferenças nas populações estudadas. Uma segunda linha de argumentos está relacionada à falta de documentação de dependência e independência de VO_2 no TO_2 nos mesmos pacientes. Em pacientes para os quais o suporte cardiorrespiratório foi retirado, Ronco et al. puderam estudar a relação entre VO_2 e TO_2 , obtendo 10 pontos de observação por paciente (137). Eles observaram uma relação bifásica entre VO_2 e TO_2 , mas o valor crítico de TO_2 foi bastante baixo e semelhante em pacientes sépticos e não-sépticos, de modo que eles questionaram a existência da dependência patológica do VO_2 no TO_2 .

Para suportar a hipótese de que a dependência do VO_2 no TO_2 é uma marca de falência circulatória aguda, coletamos valores de VO_2 e TO_2 numa série de pacientes em choque séptico e após a recuperação deste episódio. A nossa hipótese é a de que o VO_2

pode ser dependente no TO_2 quando o paciente está instável, e independente quando estável.

Materiais e métodos

Estudamos retrospectivamente 10 pacientes nos quais a relação VO_2/TO_2 foi analisada durante mudanças na terapia alterando TO_2 : primeiro, durante um episódio de choque séptico (fase A) e, segundo, estabilização hemodinâmica (fase B). Choque séptico foi definido por hipotensão arterial necessitando suporte vasopressor associada com sinais de hipoperfusão orgânica (oligúria, estado mental alterado, lactato sanguíneo >2 mmol/l) na presença de uma fonte de infecção ou hemoculturas positivas. Estabilidade hemodinâmica foi definida por uma PAM >65 mmHg sem a necessidade de suporte vasopressor. Os pacientes foram incluídos somente se três critérios eram preenchidos: 1) cada mudança no TO_2 excedeu 10%; 2) o intervalo de tempo entre duas medidas sucessivas variou entre 20 e 90 min; 3) as medidas na fase B realizaram-se em menos de 72 horas após a fase A.

Cada paciente foi monitorizado com um cateter na artéria pulmonar e um cateter arterial para o registro de frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), pressões arteriais pulmonares, pressão na artéria pulmonar de oclusão (PAPO), pressão do átrio direito, débito cardíaco, sangue arterial e venoso misto para determinação dos gases sanguíneos, concentração e saturação da hemoglobina.

Resultados

O intervalo de tempo mediano entre as duas medidas sucessivas foi de 32 minutos (20-80 minutos) para a fase A, e 38 min (25-90 minutos) para a fase B. O intervalo de tempo mediano entre as duas sucessivas fases foi 39 horas (24-70 horas). A mudança aguda no TO_2 foi induzida pela administração de drogas vasoativas, líquidos, ou a aplicação de pressão positiva no final da expiração (PPFE).

O VO_2 variou com o TO_2 na fase A, mas não na fase B. Na fase A, as mudanças no VO_2 (121 ml/min/m² versus 165 ml/min/m²; $P<0,001$)

acompanharam as mudanças no TO_2 (415 ml/min/m² versus 607 ml/min/m²; $P<0,001$), mas EO_2 permaneceu estável (32% versus 30%; $P=NS$). Entretanto, na fase B, as mudanças no TO_2 (412 ml/min/m² versus 526 ml/min/m²; $P<0,001$) foram associadas com mudanças opostas na EO_2 (36,4 \pm 4,2% versus 28,9 \pm 4,9%; $P<0,01$) e VO_2 ficou inalterado (147 \pm 35 ml/min/m² versus 149 \pm 33 ml/min/m²; $P=NS$). A inclinação média da relação VO_2/TO_2 foi maior na fase A que na fase B (0,26 \pm 0,09 versus 0,08 \pm 0,08, $P<0,004$). Na fase A, a inclinação da relação VO_2/TO_2 excedeu 10% em cada paciente. A relação entre o IC e a EO_2 também mostrou um aumento no VO_2 na fase A, mas não na fase B. A EO_2 foi alterada na fase B, mas não na fase A. Os níveis de lactato sanguíneo eram maiores na fase A do que na fase B (3,1 \pm 1,8 mmol/l versus 1,6 \pm 0,6 mmol/l; $P<0,05$); eles estavam elevados em 8 pacientes na fase A, mas em apenas dois na fase B.

Discussão

Parte da controvérsia que circunda a existência de uma dependência patológica do VO_2 no TO_2 em uma extensão ampla de valores de TO_2 em alguns pacientes com sepse ou SARA, pode ser devida às diferentes populações estudadas. Estudos demonstrando uma relação patológica incluíram pacientes que estavam hemodinamicamente instáveis, enquanto os estudos desafiando este conceito incluíram pacientes em um estágio seguindo ressuscitação, quando a estabilização hemodinâmica tinha sido atingida (55,56,63,134). A determinação de uma relação bifásica entre TO_2 e VO_2 necessita medida de diversos pontos acima e abaixo do valor crítico de TO_2 , e isto não pode ser obtido em pacientes, exceto na situação particular de descontinuação do suporte à vida em pacientes moribundos (137). No presente estudo, como em outros, conseguimos coletar apenas dois pontos em cada fase, mas observamos inclinações significativamente diferentes durante e após o episódio de falência circulatória aguda. Documentamos que as mudanças do VO_2 foram associadas com significativas mudanças no TO_2 somente quando os pacientes tinham sinais de falência

circulatória aguda. Quando estes pacientes eram estabilizados, a independência do VO_2 no TO_2 era novamente observada.

Um argumento contra a dependência patológica do VO_2 no TO_2 é a existência do "acoplamento matemático". Este problema metodológico dificilmente pode explicar a existência da dependência VO_2/TO_2 somente em alguns subgrupos de pacientes ou em diferentes momentos como no presente estudo (55,56). Além disso, para se evitar este problema, estudamos também a relação entre o IC e a EO_2 , porque não são variáveis compartilhadas (55,56,138). Na presença de dependência VO_2/TO_2 , pode-se esperar que as mudanças nas capacidades de extração de oxigênio possuam magnitude limitada. Na maioria dos pacientes com falência circulatória aguda, não ocorreu mudança na EO_2 .

A presença de altos níveis de lactato na fase A, mas não na fase B, mostra que o VO_2 é dependente de suprimento na presença de hiperlactatemia (55,56). Nossos achados são diferentes de estudos prévios que relatam independência VO_2/TO_2 mesmo na presença de hiperlactatemia (135,139). Entretanto, estes estudos incluíram apenas pacientes hemodinamicamente estáveis, nos quais os níveis de lactato podiam estar refletindo as alterações celulares prévias, e não as do momento. No presente estudo, dois pacientes apresentaram níveis de lactato pouco aumentados na fase B.

O presente estudo é limitado pela heterogeneidade da população estudada. Também usamos diferentes métodos para alterar o TO_2 , mas não detectamos diferenças importantes entre as diferentes intervenções. Mesmo a dobutamina, a qual tem efeitos termogênicos em voluntários sãos, não aumentou significativamente o VO_2 em pacientes estáveis (135).

Em resumo, o nosso estudo indicou que dependência e independência de suprimento de O_2 pode ser achada em diferentes momentos nos mesmos pacientes. Propomos que o fenômeno de dependência VO_2/TO_2 é um marcador de choque séptico, e que intervenções para aumentar TO_2 são justificadas quando tal fenômeno está presente.

Medidas combinadas das concentrações sanguíneas de lactato e pH gástrico intramucosa em pacientes com sepse grave

(Resumido e modificado a partir de: Friedman G, Berlot G, Kahn RC, et al. Crit Care Med 1995;23:1184-93).

Os níveis sanguíneos de lactato e pH gástrico intramucoso (pHi) têm sido propostos como ferramentas válidas de monitorização no manejo de pacientes criticamente sépticos. Apesar dos níveis de lactato avaliarem alterações globais, e o pHi alterações regionais na perfusão tecidual, ambas medidas refletem a hipóxia celular e o desenvolvimento de acidose tecidual (79,140,141). Os níveis de lactato estão aumentados na presença de choque (92,99,142,143). Além disso, os níveis sanguíneos de lactato têm sido relacionados à mortalidade por choque, incluindo o choque séptico. Contudo, as determinações de lactato têm suas limitações, especialmente em condições sépticas onde as alterações metabólicas podem ser complexas (glicólise acelerada, inativação da piruvato desidrogenase, alterações na depuração de lactato) (144-147). Finalmente, as concentrações de lactato não fornecem informação sobre a distribuição regional do fluxo sanguíneo e, portanto, a presença de hipóxia regional.

O tonômetro gástrico foi desenvolvido para avaliar o grau de perfusão da mucosa intestinal. O método tonométrico utiliza a medida da PCO_2 de solução salina – retirada do balão após tempo suficiente para que haja equilíbrio com a PCO_2 da mucosa gástrica/intestinal ($PCO_{2,i}$) – e o bicarbonato arterial, para calcular o pHi através da equação modificada de Hendersson-Hasselbach. Estudos experimentais tem mostrado que medidas de pHi podem refletir a presença de hipoperfusão intestinal (141,148). Diversos estudos clínicos têm relacionado o pHi à mortalidade e à morbidade de pacientes criticamente enfermos (99,142,143,149).

Contudo, o pHi tem também suas limitações. Assume-se que a $PCO_{2,i}$ reflete a PCO_2 da mucosa gástrica e que não é

influenciada pela PCO_2 sistêmica ou pela produção intraluminal do CO_2 (150). Uma outra suposição é que o bicarbonato arterial é idêntico no sangue e na mucosa gástrica, mas as mudanças regionais na perfusão podem alterar esta relação (148).

Considerando que as medidas de lactato e pH intramucoso têm suas vantagens e limitações, poderia ser útil combiná-las. Conseqüentemente, este estudo investigou prospectivamente o valor da combinação das medidas do lactato sangüíneo com o pHi em um grupo de pacientes gravemente sépticos. Testamos: a) a habilidade de cada variável sozinha e a sua combinação para predizer o prognóstico, b) o grau de influência da acidose metabólica no pH intramucoso, c) a relação de ambas as variáveis com os parâmetros derivados do oxigênio.

Materiais e métodos

Trinta e cinco pacientes tratados para sepse grave foram incluídos no estudo. Sepse grave foi definida por 1) temperatura $>38,3^\circ C$ ou $<35,5^\circ C$, 2) frequência cardíaca >100 btm/min, 3) ventilação mecânica ou taquipnéia (>20 mov/min), 4) número de leucócitos >10 ou $<6 \times 10^9$ cels/l, hemoculturas positivas e/ou evidência de uma fonte de infecção, (6) pressão arterial sistólica <90 mmHg ou pressão arterial média <70 mmHg necessitando a infusão de vasopressores após reposição hídrica, (7) sinais de hipoperfusão, tais como oligúria (<20 ml/h) ou alteração do estado mental.

Todos os pacientes necessitaram uma infusão de vasopressores para correção da hipotensão e 14 pacientes receberam dobutamina para aumentar o IC. Todos os pacientes receberam ranitidina a uma dose de 50 mg IV três vezes ao dia. Cada paciente era monitorizado com um cateter de artéria pulmonar e um cateter arterial. As variáveis derivadas do oxigênio e hemodinâmicas foram obtidas na admissão ao estudo e após 24 horas. O consumo (VO_2) e o transporte (TO_2) foram calculados através de fórmulas padrão.

O lactato sangüíneo e o pHi eram simultaneamente obtidos na admissão ao estudo, 4 horas e 24 horas mais tarde. Um tonômetro gástrico (TRIP, Tonometrics,

Worcester, MA) era posicionado no estômago. Após uma hora de tempo de equilíbrio entre o CO_2 do lume gástrico e da solução salina, eram obtidas amostras da solução salina do balão, para medir a PCO_2 , e de sangue, para medir a concentração de bicarbonato arterial. O pHi foi calculado usando a equação de Hendersson-Hasselbach (148). Um pHi $< 7,32$ era considerado baixo. Nos últimos 30 pacientes, os gases sangüíneos arteriais eram coletados para calcular a diferença de pH (pHa-pHi) e diferença de PCO_2 (PCO_{2i} - $PaCO_2$) na admissão ao estudo, 4 horas e 24 horas mais tarde. A concentração de lactato sangüíneo foi medida enzimaticamente. Um valor maior que 2 mmol/l foi considerado como anormal.

Resultados

Dezesseis dos 35 pacientes (46%) faleceram. Na admissão ao estudo, 23 (66%) pacientes tinham uma concentração elevada de lactato sangüíneo. Naquele momento, as diferenças no lactato entre não-sobreviventes e sobreviventes ($3,2 \pm 1,5$ versus $2,8 \pm 2,3$ mmol/l) não alcançou significância. Contudo, os níveis de lactato sangüíneo permaneceram altos nos não-sobreviventes e diminuíram nos sobreviventes após 4 horas ($3,3 \pm 1,1$ versus $2,2 \pm 0,9$ mmol/l, $P < 0,01$) e após 24 horas ($3,5 \pm 2,0$ versus $1,9 \pm 1,1$ mmol/l, $P < 0,05$). Na admissão ao estudo, 26 (74%) pacientes tinham um pHi baixo. O pHi era menor nos não-sobreviventes que nos sobreviventes inicialmente ($7,19 \pm 0,15$ versus $7,30 \pm 0,14$, $P < 0,05$), após 4 horas ($7,18 \pm 0,17$ versus $7,29 \pm 0,13$, $P = 0,06$), e após 24 horas ($7,09 \pm 0,31$ versus $7,30 \pm 0,17$, $P < 0,05$).

Na admissão ao estudo, de 23 pacientes com um valor de lactato elevado, 20 tinham também um pHi baixo; destes, 12 pacientes morreram (60%). Entretanto, apenas um de três pacientes com pHi normal morreu ($P = 0,052$). A taxa de mortalidade foi 60% quando ambas as variáveis eram anormais, 30% (3/10) quando uma delas era anormal e 20% (1/5) quando ambas eram normais (diferenças $P < 0,01$). Vinte e quatro horas após a admissão ao estudo, 14 (40%) pacientes tinham um lactato elevado. Onze destes pacientes morreram, incluindo todos os nove pacientes

com um pHi baixo e dois dos cinco pacientes com pHi normal ($P<0,01$). Assim, a taxa de mortalidade foi 100% quando ambas variáveis eram anormais, 40% quando uma era anormal e apenas 9% quando ambas eram normais ($P<0,01$). Conseqüentemente, na admissão ao estudo, tanto o lactato elevado quanto o pHi baixo tinham uma alta sensibilidade, mas uma especificidade baixa. Após 24 horas, a sensibilidade de um pHi baixo permaneceu alta (81%) e a especificidade do nível de lactato aumentou para 84%. A combinação dos parâmetros alcançou uma especificidade de 100%.

A análise das curvas ROC (*receiving operating curve*) revelou que a área abaixo da curva de lactato era um pouco maior que a área para o pHi e que ambas eram maiores que as áreas para APACHE II, excesso de base, bicarbonato arterial e VO_2 ou TO_2 . VO_2 e o TO_2 não foram diferentes entre não-sobreviventes e sobreviventes.

O grau de influência do estado ácido-base sistêmico no pHi foi estudado nos últimos 30 pacientes. Quando comparados aos pacientes com níveis normais de lactato, aqueles pacientes com níveis elevados de lactato tinham pH arterial idêntico, mas uma $PaCO_2$ mais baixa ($34,2\pm 5,3$ versus $38,6\pm 6,0$ mmHg, $P<0,01$), refletindo a compensação para a acidose metabólica. Estes pacientes tinham também um pHi ($7,15\pm 0,24$ versus $7,27\pm 0,10$, $P<0,05$) e uma PCO_{2i} mais baixa ($55,2\pm 3,6$ versus $40,3\pm 7,6$ mmHg, $P<0,05$), uma diferença de pH maior ($0,22\pm 0,22$ versus $0,07\pm 0,13$, $P<0,05$) e uma forte diferença de PCO_2 ($21,0\pm 0,33$ versus $1,80\pm 9,8$ mmHg, $P<0,01$). Além disso, o pHi correlacionou-se melhor com a PCO_{2i} do que com o excesso de base ou bicarbonato.

Discussão

Neste estudo, não houve diferença significativa nos valores de lactato sangüíneo entre sobreviventes e não-sobreviventes na entrada do estudo, mas as diferenças tornaram-se significativas 4 horas mais tarde. Esta observação espessa que uma análise de tendência dos níveis de lactato sangüíneo pode ser mais informativa do que um valor isolado

(92). Contudo, os níveis de pHi eram significativamente mais baixos nos não-sobreviventes na admissão ao estudo. Estas observações destacam que a isquemia da mucosa intestinal pode ser um fenômeno mais precoce do que a elevação dos níveis de lactato, os quais refletem metabolismo global (99,142,143,149). O curso no tempo do pHi mostra que a mortalidade entre aqueles pacientes com um pHi baixo era de 52% na admissão ao estudo, mas de 68% 24 horas mais tarde.

A análise das curvas ROC mostraram que o lactato e o pHi tinham um valor preditivo melhor que as outras variáveis, incluindo o escore APACHE II. Além disso, a combinação de lactato e pHi melhoraram a predição do prognóstico. Na admissão ao estudo, a taxa de mortalidade era 60% quando as duas variáveis eram anormais, 30% quando uma era anormal e apenas 20% quando as duas eram normais. Após 24 horas, todos os nove pacientes com ambas as variáveis anormais morreram, mas quando as duas variáveis eram normais apenas um de 11 pacientes morreu.

Considerando que o pHi era algo mais sensível, mas menos específico do que os níveis de lactato em predição da mortalidade, nós poderíamos ter baseado nossa análise primeiro no pHi e após adicionar a informação obtida dos níveis de lactato. Preferimos basear nossa análise primeiro nos níveis de lactato porque estes são mais facilmente obtidos que o pHi. Apesar das medidas de pHi serem relativamente simples, elas necessitam a colocação de uma sonda nasogástrica especial e da retirada de amostra do sangue e da solução salina do balo.

A combinação das medidas de lactato e de pHi minimiza os problemas relacionados às duas técnicas. Em pacientes sépticos, nos quais os níveis elevados de lactato são relacionados a outros mecanismos que não a hipóxia ou a redução da depuração relacionada à disfunção hepática, pode-se esperar que o pHi permaneça normal. Apesar disso, os níveis de lactato eram algo mais específicos que o pHi, especialmente após 24 horas, sugerindo que as medidas do pHi podem ser, algumas vezes, muito sensíveis em pacientes sépticos. Uma possibilidade é que um pHi baixo

realmente reflita a presença de algum grau de isquemia esplâncnica, enquanto outros órgãos estão ainda bem perfundidos, mas que isto não tenha nenhuma implicação prognóstica particular. A outra possibilidade é que um pHi pode algumas vezes ser baixo na ausência de isquemia intestinal.

Para calcular o pHi assume-se que o bicarbonato tecidual seja igual ao bicarbonato arterial, mas ele pode ser maior e, assim, o pHi por tonometria pode subestimar o pH tecidual. Neste estudo, diversos argumentos suportam a idéia de que um pHi reflete primariamente a presença de isquemia regional. Primeiro, em contraste ao pHi, o bicarbonato e o déficit/excesso de base não puderam distinguir entre sobreviventes e não-sobreviventes, tanto na admissão ao estudo como 24 horas mais tarde. Segundo, o pHi correlacionou-se melhor com a $PCO_{2,i}$ do que com o excesso/déficit de base ou bicarbonato. Terceiro, os pacientes com lactato sangüíneo elevado tinham uma $PCO_{2,i}$ e uma diferença de pH elevados, indicando que um pHi baixo refletia acidose gástrica mais do que sistêmica.

A medida da $PCO_{2,i}$ sozinha tem as vantagens de eliminar a necessidade da retirada de sangue arterial simultânea para a medida do bicarbonato, logo a monitorização da $PCO_{2,i}$, ao invés da do pHi. Contudo, permanece a importante questão quanto a $PaCO_2$ poder influenciar significativamente a $PCO_{2,i}$. Neste estudo, os pacientes com níveis de lactato elevados tinham uma $PCO_{2,i}$ maior, apesar de terem uma $PaCO_2$ levemente menor, que provavelmente refletia um moderado grau de hiperventilação. Assim, a $PCO_{2,i}$ aumentada era primariamente relacionada a um aumento da produção de CO_2 na mucosa gástrica. Estes achados estão de acordo com diversos estudos mostrando um aumento na diferença sistêmica arteriovenosa de PCO_2 nos pacientes com choque séptico (81,151).

Em conclusão, a combinação dos níveis de lactato e do pHi pode ter um excelente valor prognóstico nos pacientes com sepse grave. O pHi é uma variável mais sensível mas menos específica que o nível de lactato; a $PCO_{2,i}$ é uma variável mais específica mas menos sensível que o pHi. Ambos, o lactato e o pHi, são testes praticamente não-invasivos, e o

lactato sangüíneo pode ser determinado simultaneamente com o bicarbonato arterial necessário para calcular o pHi. Os dois são melhores indicadores prognósticos do que os parâmetros oxigênio-derivados nestes pacientes. A normalização destas variáveis durante o curso da sepse grave indica um prognóstico favorável.

Os níveis de interleucina-10 são correlacionados com a falência orgânica após o choque séptico

(Resumido e modificado a partir de: Friedman G, Jankowsky S, Marchant A, et al. J Crit Care Med 1997;12:183-7).

O choque séptico é uma síndrome clínica com altas taxas de morbidade e mortalidade. O desenvolvimento do choque séptico é, atualmente, atribuído a uma excessiva resposta do hospedeiro aos microorganismos invasores ou a seus produtos, os quais ativam a liberação de uma cascata de mediadores inflamatórios endógenos. As citocinas pró-inflamatórias, como o FNT-alfa ou a IL-6, têm sido incriminadas como mediadoras chaves na patogênese da sepse em animais e humanos. Níveis circulantes de FNT, IL-6 ou IL-8 estão relacionados à gravidade do choque séptico e a suas seqüelas (94,152,153). Diversas respostas anti-inflamatórias foram identificadas, incluindo antagonista dos receptores da IL-1 ou receptores para o FNT, e a magnitude da resposta anti-inflamatória foi também relacionada à gravidade da sepse (154).

A IL-10 é uma citocina com potentes efeitos inibitórios sobre monócitos e macrófagos, e, *in vitro*, inibe a produção de FNT, IL-1, IL-6 e IL-8 (155,156). Além disso, a IL-10 inibe a atividade procoagulante dependente do fator tecidual, a liberação de radicais livres de oxigênio e de óxido nítrico (157). *In vivo*, pode reduzir a letalidade em ratos, quando administrada juntamente com um desafio de endotoxina (158).

A presença de altas concentrações sangüíneas de IL-10 foram relatadas em pacientes septicêmicos e, especialmente, na presença de choque (154). Entretanto, o significado clínico destes níveis elevados de IL-

10 no sangue ainda não foi definido. Em um grupo de pacientes com choque séptico, estudamos a relação entre os níveis de IL-10, FNT e IL-6 e relacionamos estes níveis de citocinas com o subsequente desenvolvimento de falência orgânica.

Materiais e métodos

Após a aprovação pelo comitê de ética, estudamos 11 pacientes com choque séptico de início recente. Todos os pacientes tinham evidência de sepse definida pela presença da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) na presença de uma infecção (hemoculturas positivas ou fonte documentada de infecção). Todos os pacientes tinham hipotensão sustentada definida por uma pressão sanguínea sistólica <90 mmHg necessitando suporte vasopressor e evidência de disfunção orgânica, definida pela presença de três ou mais dos seguintes critérios: lactato sanguíneo elevado (>2 mmol/L), hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 250$ mmHg), oligúria (débito urinário <0.5 mmHg), anormalidade da coagulação recente (tempo de protrombina ou tempo parcial de tromboplastina ou uma contagem de plaquetas <100.000/dl), alteração aguda do sensorio.

A gravidade da doença foi avaliada através do escore APACHE II. O grau de falência orgânica foi avaliado através de um escore utilizando os piores valores de cada sistema orgânico que falhava nas 48 horas seguintes (respiratório, renal, hepático). Assim que o choque séptico fosse reconhecido, amostras sanguíneas eram retiradas para as determinações de FNT, IL-6 e IL-10 por um método imunoenzimático (Medgenix, Fleurus, Bélgica).

Resultados

Foram estudados 11 pacientes com idade mediana de 68 anos. O escore APACHE II foi 21 ± 4 . Três pacientes morreram. Sete pacientes tiveram hemoculturas positivas para *Pseudomonas aeruginosa* (3), *Escherichia coli* (2), *Enterobacter aerogenes* (3), *Streptococcus pneumoniae* (1).

Os níveis médios de IL-10 foram 122 ± 39

pg/ml. Os níveis de FNT e IL-6 foram 98 ± 35 pg/ml e 12.203 ± 16.334 pg/ml, respectivamente. Os níveis de IL-10 eram diretamente correlacionados com os níveis de FNT ($r=0,73$, $P<0,05$) e de IL-6 ($r=0,67$, $P<0,05$). Estes níveis eram inversamente correlacionados com o C3 total ($r=-0,73$, $P<0,05$) e CH50 ($r=-0,68$, $P<0,05$).

Tanto os níveis de IL-10 como os de FNT estiveram significativamente correlacionados com o escore de falência orgânica ($r=0,68$ e $r=0,75$; $P<0,05$). Os níveis de IL-10 estiveram também correlacionados com a concentração de uréia ($r=0,65$, $P<0,05$). A resposta das citocinas não foi relacionada à fonte de infecção ou ao tipo de microorganismos.

Os seis pacientes com concentração de IL-10 acima de 60 pg/ml apresentaram escore de falência orgânica maior ($5,7 \pm 0,8$ versus $3,8 \pm 1,3$ pg/ml, $P<0,05$) e uma contagem de plaquetas (46 ± 25 versus 186 ± 135 10³/mm³, $P<0,05$) mais baixa do que os cinco pacientes com níveis de IL-10 baixos. Todos os seis pacientes com níveis elevados de IL-10 e apenas um de cinco com níveis baixos tiveram coagulação intravascular disseminada (CIVD) ($P<0,05$).

Discussão

IL-10 é uma citocina liberada durante endotoxemia experimental em pacientes com sepse ou lesão pulmonar aguda (154,159). IL-10 possui potentes efeitos anti-inflamatórios, inibindo a liberação de citocinas pró-inflamatórias *in vitro* e *in vivo* (155,158,160). Assim, a IL-10 pode ter um papel na inflamação sistêmica: enquanto sua administração pode reduzir a mortalidade, o tratamento anti-IL-10 pode aumentá-la, de acordo com estudos feitos com animais (158,161,162).

Nosso estudo confirmou que a IL-10 é parte de uma resposta inflamatória aguda em pacientes com choque séptico e mostrou ainda que os níveis sanguíneos de IL-10 estão diretamente correlacionados com os níveis de FNT e de IL-6. A relação inversa entre IL-10 e os fatores do complemento indicam que a liberação foi diretamente proporcional à intensidade da resposta inflamatória, já que a redução nos fatores de complemento secundária à ativação do complemento foi

descrita em infecções graves, especialmente quando em prognóstico pobre (75,163).

Os níveis de IL-10 e os de FNT estiveram correlacionados com o desenvolvimento de falência orgânica durante as 48 horas seguintes. Os pacientes com elevados níveis de IL-10 desenvolveram um grau maior de falência orgânica e, em particular, CIVD. O grau de falência orgânica foi avaliado somente para os sistemas respiratório, hepático, renal e coagulação, já que é difícil definir uma avaliação confiável para outros tipos de falência orgânica. O grupo de estudo era muito pequeno para estabelecermos uma correlação com mortalidade.

A liberação de IL-10 durante choque séptico parece ser uma resposta anti-inflamatória natural, controlando a produção de citocinas. A liberação de IL-10 ocorre simultaneamente com outras citocinas, sugerindo que seja uma reação moduladora da resposta imune.

Em conclusão, IL-10 é uma citocina anti-inflamatória, liberada com FNT e IL-6 em pacientes com choque séptico. Os níveis sanguíneos de IL-10 estão diretamente relacionados à gravidade da inflamação e ao desenvolvimento de falência orgânica no choque séptico. O valor de medidas seriadas de IL-10, da mesma forma que FNT e IL-6, pode ser de alguma valia se demonstrado em estudos futuros (94,152).

Significado clínico e biológico dos níveis plasmáticos de interleucina-10 em pacientes com choque séptico

(Resumido e modificado a partir de: Marchant A, Alegre ML, Hakim A, et al. J Clin Immunol 1995;15:266-73).

A interleucina-10 (IL-10) é uma citocina macrófago-desativante potente que inibe a produção de FNT (155,156,164). Recentemente, foi demonstrado que a IL-10 é produzida em pacientes com septicemia e que atinge níveis elevados em pacientes com choque séptico, mas não com choque não-séptico (154). Como uma forma de avaliar o significado funcional da produção de IL-10 em pacientes com choque séptico, nós estudamos

os efeitos de anticorpos para IL-10 na produção de citocina induzida por endotoxina *in vitro*.

Materiais e métodos

Após aprovação do comitê de ética, estudamos prospectivamente 27 pacientes com choque circulatório. Choque foi definido como uma pressão sistólica <90 mmHg ou uma redução de 50 mmHg do valor basal associada com sinais de hipoperfusão (oligúria, diminuição da consciência, lactato >2 mEq/l). Dezesesseis pacientes tinham choque séptico, seis choque hemorrágico e cinco choque cardiogênico. Os diagnósticos de exclusão incluíam imunossupressão, uso de citocinas ou anti-citocinas, circulação extracorpórea, gravidez, idade inferior a 18 anos e participação em outro estudo clínico. O grau de disfunção orgânica foi avaliado através do escore de Bruxelas.

Em 10 pacientes com sepse, houve coleta de sangue durante os primeiros cinco dias de UTI. Amostra de sangue controle foi obtida de 15 voluntários. Os níveis plasmáticos de FNT, IL-6 e IL-10 foram medidos por um método de ELISA (Medgenix, Fleurus, Bélgica). Estas amostras de sangue foram incubadas com endotoxina, com ou sem a adição de anticorpo para IL-10. FNT, IL-6 e IL-10 foram medidas após 1, 3, e 9 horas de incubação.

Resultados

Os pacientes com choque séptico apresentaram níveis de IL-10 mais elevados que os não-sépticos (valor de pico mediano: 48 versus 17 pg/ml). Os níveis de IL-10 foram máximos no dia da admissão e diminuíram progressivamente. Nos pacientes com choque não-séptico, a IL-10 foi detectada apenas nos primeiros dois dias. Entre os pacientes que sobreviveram aos três primeiros dias, observou-se que os níveis de FNT e IL-6 eram maiores do que nos pacientes sépticos.

Entre os pacientes com choque séptico, os níveis de IL-10 correlacionaram-se positivamente com os níveis de FNT ($r=0,8$, $P<0,05$), com parâmetros de gravidade do choque, como os níveis de lactato ($r=0,56$, $P<0,05$), e, negativamente, com a contagem de plaquetas ($r=-0,65$, $P<0,05$). Houve uma

tendência à correlação entre os níveis de todas as citocinas e o escore de disfunção orgânica. Os níveis de IL-10 foram maiores nos não-sobreviventes de choque séptico. Entre os pacientes com choque não-séptico, não houve correlação entre IL-10 e outras citocinas ou com o escore de disfunção orgânica. Os níveis de IL-10 foram maiores nos não-sobreviventes.

A indução de liberação de FNT, IL-6 e IL-10 em sangue incubado com endotoxina dos pacientes sépticos esteve muito diminuída em comparação com o sangue de voluntários sãos. Esta alteração não foi influenciada pela neutralização da IL-10 com um anticorpo.

Discussão

Este estudo confirma que a IL-10 é produzida em pacientes sépticos (154) e se correlaciona com os níveis de FNT. Os níveis de IL-10, assim como de FNT e IL-6, correlacionaram-se com a gravidade do choque séptico. Além disso, os níveis de IL-10 foram mais elevados nos não-sobreviventes. Estes achados indicam que a produção de uma citocina anti-inflamatória é proporcional à resposta inflamatória.

Como em outro estudo, a diminuição da produção de citocinas nos monócitos dos pacientes com choque sépticos foi confirmada (165). A desativação dos monócitos também afetou a produção de IL-10. A neutralização *in vitro* da IL-10 falhou em restaurar a produção de FNT e IL-6, sugerindo que sinais supressivos já haviam sido enviados aos monócitos *in vivo* ou que outros mediadores possuem um papel na desativação dos monócitos. Uma outra possibilidade é a tolerância à reestimulação dos monócitos pela endotoxina que já ocorreu *in vivo* (166).

Nós demonstramos que os níveis de FNT, IL-6 e IL-10 estavam elevados em pacientes com choque não-séptico, mas muito menores que nos pacientes sépticos. Estes achados estão de acordo com outros estudos em pacientes com choque hemorrágico, trauma ou insuficiência cardíaca grave (167,168). Os mecanismos envolvidos na produção de citocinas durante choque não-séptico incluem lesão por isquemia-reperfusão ou translocação intestinal (169,170).

Em conclusão, a IL-10 é produzida em choque séptico e não-séptico, e os níveis plasmáticos desta citocina estão correlacionados com a intensidade da resposta inflamatória.

Administração de um anticorpo para E-selectina em pacientes com choque séptico: um estudo piloto

(Resumido e modificado a partir de: Friedman G, Jankowsky S, Shahla M, et al. Crit Care Med 1996;24:229-33).

As células endoteliais possuem um papel importante na reação inflamatória à infecção. Estas células apresentam uma série de moléculas de adesão que podem interagir com os leucócitos circulantes, sob a influência de diferentes mediadores (171,172). A interação entre as células endoteliais e os leucócitos pode resultar na liberação de radicais livres de oxigênio, proteases e metabólicos do ácido aracdônico, os quais são essenciais para a defesa do hospedeiro contra os microorganismos e para a reparação tecidual, mas podem também resultar em alterações da permeabilidade e lesão orgânica (171-173).

A inibição da adesão leucocitária pode representar uma nova estratégia no tratamento do choque séptico. Anticorpos para o complexo glicoprotéico CD11b/CD18, um membro da família das integrinas, têm demonstrado ser protetores em alguns modelos de sepse (173-175). Entretanto, estudos com animais têm mostrado que estes anticorpos podem agravar a resposta séptica (176). Além disso, alguns indivíduos que não expressam estas integrinas são mais predispostos para desenvolver infecções graves, devido a um recrutamento reduzido dos neutrófilos polimorfonucleares ao local da infecção e/ou a uma habilidade impedida para fagocitar bactéria e endotoxina (177).

A molécula de adesão leucocitária endotelial (E-selectina), um membro da família das selectinas, é uma das moléculas induzíveis e expressa na superfície do endotélio, seguindo à indução por citocinas e toxinas bacterianas (171,178,179). A expressão de E-selectina também tem sido documentada durante sepse

grave em humanos (180,181). Considerando que a E-selectina é restrita às células endoteliais, um anticorpo para E-selectina poderia preservar a habilidade para fagocitar bactéria e seus produtos. O propósito deste estudo piloto aberto era investigar a segurança de um anticorpo monoclonal murino anti-E-selectina recentemente desenvolvido (CY1787, Cytel, San Diego, CA, EUA) em nove pacientes com choque séptico, usando três doses crescentes (0,1 mg/kg, 0,33 mg/kg e 1 mg/kg).

Materiais e métodos

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética. Um consentimento informado era fornecido pelo paciente ou pessoa mais íntima. Foram incluídos nove pacientes adultos (18-75 anos) com choque séptico recente, definido pelo seguintes critérios: a) evidência de infecção (hemoculturas positivas ou fonte documentada de infecção); b) temperatura central $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$; c) leucocitose (>12.000 cels/ mm^3); d) taquicardia (>90 bat/min); e) taquipnéia (>20 mov/min) ou ventilação mecânica; f) pressão sangüínea sistólica <90 mmHg ou pressão arterial média <70 mmHg ou suporte vasopressor dentro das três horas anteriores à administração da droga; g) evidência de disfunção orgânica, definida pela presença de três ou mais dos seguintes: 1) nível de lactato sangüíneo elevado (>2 mmol/l), 2) hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <250$ mmHg), 3) oligúria (débito urinário $<0,5$ ml/kg/h por pelo menos 1 hora), 4) anormalidade da coagulação (tempo de protrombina ou tempo de tromboplastina parcial elevados ou contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$, 5) alteração aguda do sensorio).

Os seguintes pacientes não eram considerados para o estudo: imunossuprimidos, doentes terminais, grandes queimados, pacientes com choque não-séptico, pacientes que haviam recebido qualquer outra forma de terapia investigacional ou anticorpo murino no passado, ou quando a hipótese de gravidez não podia ser excluída. A gravidade da doença foi avaliada pelo escore APACHE II. A falência orgânica foi avaliada de acordo com os seguintes critérios: a) renal: creatinina $>2,5$ mg/dl ou uréia >100 mg/dl; b)

respiratória: ventilação mecânica ou $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <200$ mmHg; c) hepática: bilirrubina $>3,5$ mg/dl; d) hematológica: coagulação intravascular disseminada (tempo de protrombina $<60\%$, tempo de tromboplastina parcial >50 seg e contagem de plaquetas $<100.000/\text{mm}^3$).

Pacientes eram designados a receber doses crescentes de um bolo endovenoso único do anticorpo (0,1, 0,33 e 1,0 mg/kg) em 5 minutos. O manejo do choque séptico seguiu um protocolo terapêutico estabelecido de rotina. Os pacientes foram observados por 28 dias ou até o falecimento. Amostras de sangue eram obtidas para a determinação dos níveis de citocinas (FNT-alfa e IL-6), por ELISA (Medgenix Diagnostics, Fleurus, Bélgica), dentro da 1 hora prévia à infusão da droga e então 1, 1,5, 2, 3, 6, 12 e 24 horas pós-infusão. Determinações sangüíneas do anticorpo foram obtidas a 0, 5, 15, 30, 45, 90, 180, 360, 720 e 1440 minutos e 2, 5 e 7 dias pós-infusão. Amostras sangüíneas foram obtidas a 0, 7, 14 e 28 dias após a infusão para determinar a presença de anticorpos humanos anti-rato (HAMA).

Resultados

A idade mediana era 67 (28-78) anos. Todos os pacientes exceto um, no grupo-dose 0,33 mg/kg, necessitaram ventilação mecânica. Todos os nove pacientes no estudo sobreviveram aos 28 dias de seguimento. A reversão do choque (ausência de tratamento vasopressor) ocorreu nos nove pacientes tratados. Todos os pacientes no grupo-dose 1,0 mg/kg, dois no grupo-dose 0,33 mg/kg, mas nenhum no grupo-dose 0,1 mg/kg teve interrompida a administração de drogas vasoativas três dias após a infusão ($P<0,05$). A falência orgânica foi resolvida em todos os pacientes no grupo de estudo, exceto um. A administração de CY1787 foi associada com um aumento da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ($P<0,001$) de 146 ± 38 mmHg para 205 ± 58 mmHg após 2 horas, e 250 ± 58 mmHg após 12 horas. Apesar dos pacientes que receberam a mais alta dose (1,0 mg/kg) terem apresentado um número maior de falências orgânicas no início do estudo ($P<0,05$), todos eles resolveram suas falências orgânicas no fim do seguimento e tiveram o uso

de catecolamina mais precocemente interrompido.

O anticorpo foi bem tolerado em todos os pacientes e nenhuma complicação pode ser atribuída ao anticorpo. Oito pacientes desenvolveram uma resposta HAMA positiva, mas ela foi usualmente transitória.

Níveis sanguíneos de FNT foram detectados em seis pacientes e de IL-6 em todos os pacientes. Durante as primeiras 24 horas, os níveis de FNT diminuíram de 96 ± 43 para 33 ± 13 pg/ml ($P < 0,01$) e os níveis de IL-6 diminuíram de 14.656 ± 5.738 para 4.480 ± 2.250 pg/ml ($P < 0,01$). Estas mudanças não foram relacionadas ao tratamento.

Discussão

A ativação leucocitária tem sido largamente implicada no desenvolvimento de lesão tecidual levando à síndrome de falência múltipla orgânica (174,175,182). A adesão endotelial e a infiltração de leucócitos polimorfonucleares para os sítios de lesão é dependente nas células de adesão (173,183). A E-selectina é expressa somente nas células endoteliais sob a influência de endotoxina e citocinas (179,184). Sua expressão é considerada como uma evidência confiável da ativação do endotélio (183). O uso de anticorpos contra as moléculas de adesão pode prevenir dano tecidual induzido pelos leucócitos. A principal preocupação sobre o uso de anticorpos para o complexo CD11/CD18 é a interferência na habilidade do leucócito de fagocitar bactéria e endotoxina (176,185). O uso de um anticorpo para E-selectina é particularmente atrativo por duas razões. A primeira, é que as E-selectinas são expressas constitutivamente. A segunda, é que o anticorpo pode deixar a função do leucócito polimorfonuclear intacta.

O estudo mostra que um anticorpo murino anti-E-selectina foi bem tolerado em pacientes com choque séptico. Nossas observações sugerem ainda que o anticorpo teve uma influência dose-dependente na resolução do choque e na falência orgânica subsequente. Entretanto, o número muito pequeno de pacientes e a ausência de grupo controle neste estudo piloto não permite

nenhuma conclusão firme sobre efeitos no prognóstico. O anticorpo provou ser seguro já que o desenvolvimento de resposta HAMA foi transitória em oito pacientes sem nenhum aparente efeito adverso clínico.

Em resumo, este estudo piloto indica que a administração precoce de um anticorpo para E-selectina no choque séptico é bem tolerada e representa uma promissora forma de terapia. Estudos futuros com séries maiores de pacientes serão necessárias para examinar temas como efeitos secundários, aumento da suscetibilidade à infecção e redução de morbidade e mortalidade.

Efeitos do doador de óxido nítrico SIN-1 na disponibilidade de oxigênio e fluxo sanguíneo regional durante choque endotóxico

(Resumido e modificado a partir de: Zhang H, Rogiers P, Friedman G, et al. Arch Surg 1996;131:767-74).

Em choque séptico, endotoxina e citocinas estimulam a indução da óxido nítrico sintetase (ONs) em várias células (186). O aumento da produção de ON pode exercer efeitos deletérios, incluindo hipotensão arterial, má-distribuição de fluxo sanguíneo e depressão miocárdica (187). Inibidores da ONs demonstraram reverter a hipotensão, mas seus efeitos na função orgânica e sobrevida não foram demonstrados (188). Pelo contrário, alguns estudos demonstraram que o bloqueio do ON pode prejudicar o fluxo sanguíneo para órgãos ou aumentar a mortalidade em estudos experimentais (188,189).

Alguns estudos têm sugerido que o aumento da disponibilidade de ON em choque séptico pode ser benéfico (190). É, portanto, interessante testar a hipótese de que componentes liberadores de ON podem ter efeitos benéficos na microcirculação em choque séptico. Nós estudamos a efetividade de *3-morpholinonyldonimine* (SIN-1), o metabólico ativo da molsidomide, como um doador de ON. Através de seus efeitos vasodilatadores e anti-plaquetários, SIN-1 pode aumentar o fluxo sanguíneo. SIN-1 pode exercer efeitos anti-inflamatórios e inibir a produção de

FNT, radicais livres de oxigênio e tromboxane A₂ (191,192). Nós estudamos os efeitos de SIN-1 em várias doses no fluxo sanguíneo e disponibilidade de oxigênio nos leitos mesentéricos, renal e femoral após endotoxemia.

Materiais e métodos

Quatorze cães foram anestesiados e mecanicamente ventilados. Uma monitorização hemodinâmica global e sondas ultra-sônicas de fluxo foram instaladas em torno das artérias mesentérica superior, renal esquerda e femoral esquerda para medidas simultâneas do fluxo sanguíneo regional. Todos os cães receberam endotoxina de *Escherichia coli*, 2 mg/kg. O grupo controle (n=7) recebeu a administração de solução salina a 20 ml/kg/h. O grupo SIN-1 recebeu a administração de uma combinação de salina com SIN-1 a doses sucessivas de 1, 2 e 4 g/kg/min. Ao final dos experimentos, apenas o grupo SIN-1 recebeu uma infusão de azul de metileno (AM) na dose de 5mg/kg por 30 minutos.

Resultados

Para o grupo inteiro, a administração de endotoxina foi seguida de hipotensão, queda das pressões de enchimento e do débito cardíaco, seguidas de aumento das resistências vasculares sistêmica e pulmonar. Diminuição do fluxo sanguíneo regional foi similar para todos os leitos estudados. No grupo controle, a administração de líquidos reverteu parcialmente estas mudanças. A administração de SIN-1 com líquidos não influenciou a pressão arterial e pulmonar, mas aumentou o índice cardíaco, volume sistólico e o trabalho ventricular esquerdo. Contudo, estes efeitos desapareceram com a dose mais alta. As resistências vasculares periférica e pulmonar diminuíram. O fluxo sanguíneo aumentou dramaticamente para o leito mesentérico, e retornou a valores iniciais sem influenciar o fluxo renal ou diminuir o fluxo femoral na dose mais elevada. A administração de AM aumentou as pressões e as resistências vasculares arterial e pulmonar, mas diminuiu o índice cardíaco e o fluxo sanguíneo regional.

Discussão

Um número grande de estudos recentes têm destacado os efeitos deletérios do bloqueio do ON em choque séptico. Os inibidores da ONs podem exacerbar a vasoconstrição orgânica e isquemia e aumentar a mortalidade (187-189). Este estudo mostra que um doador de ON é bem tolerado e pode exercer vários efeitos benéficos, incluindo um aumento do índice cardíaco, melhora da função cardíaca e aumento do fluxo sanguíneo mesentérico. Os efeitos vasodilatadores não foram deletérios porque a pressão arterial foi mantida. O trabalho ventricular esquerdo foi maior no grupo SIN-1, apesar das pressões de enchimento serem semelhantes nos dois grupos, indicando um melhora no desempenho cardíaco após a administração de SIN-1. Esta observação foi inesperada, pois os nitratos não melhoram a função cardíaca, e a liberação de ON está implicada na depressão miocárdica (193). Alguns estudos mostram que SIN-1 pode proteger da lesão miocárdica após isquemia-reperfusão. Estas ações podem não ser mediadas apenas pela vasodilatação mas também pela preservação da função endotelial, atenuação dos radicais livres de oxigênio e preservação do controle do Ca²⁺ citosólico na célula reperfundida por mecanismos independentes do ON (194,195).

A dose e o tempo de administração podem ter importância. Os efeitos benéficos de SIN-1 foram evidentes com a menor dose (1 µg/kg/min). Isto pode indicar que os efeitos benéficos podem estar presentes apenas no curso precoce do choque séptico. SIN-1 foi administrado apenas 1 hora após a endotoxina porque alguns investigadores mostraram que inibidores da ONs exacerbam a função de barreira do intestino quando administrados nas primeiras três horas de endotoxemia (196). A atividade da ONs constitutiva pode estar deprimida na fase precoce do choque, prejudicando a vasodilatação até que a ONs induzida seja expressa após algumas horas.

A meia vida de SIN-1 é muito longa e por isso administramos AM para bloquear seus efeitos. A administração de AM aumentou as resistências vasculares sistêmica e pulmonar e reverteu os efeitos do SIN-1 no índice cardíaco

e no fluxo sangüíneo regional.

Em conclusão, a administração de dose baixas a moderadas do doador de ON SIN-1, pode aumentar o índice cardíaco e o fluxo sangüíneo da artéria mesentérica superior, sem efeitos deletérios na pressão arterial, neste modelo de choque endotóxico. Este estudo suporta a hipótese de que o ON é essencial para manter o fluxo sangüíneo orgânico, ao menos na fase precoce de choque endotóxico.

Bloqueio da ação do óxido nítrico em choque séptico humano aumenta a resistência vascular sistêmica e tem efeitos nocivos na função pulmonar após uma curta infusão de azul de metileno

(Resumido e modificado a partir de: Weingartner R, Oliveira E, Oliveira EO, et al. Braz J Med Biol Res 1999;32:1505-13).

A taxa de mortalidade do choque séptico continua muito elevada. O choque séptico humano caracteriza-se por uma profunda vasodilatação, por uma reatividade a catecolaminas diminuída e por depressão miocárdica (2). A falha em restaurar a pressão arterial após ressuscitação líquida e o uso de drogas vasoativas nas primeiras 24 horas estão relacionados a um pior prognóstico (2,79). Vários estudos sugerem que um excesso na liberação de óxido nítrico está implicado nestas alterações hemodinâmicas (197-199). A inibição da ONs previne ou corrige a hipotensão (199-202), mas esta inibição pode ser deletéria. O débito cardíaco pode diminuir por um excesso de vasoconstrição, e o aumento da pressão arterial pulmonar pode precipitar a falência ventricular direita (202,203). A piora do estado hemodinâmico aumentou a mortalidade em estudos com animais (197,198).

Por outro lado, o azul de metileno, um inibidor da guanilato ciclase, poderia ser uma opção mais segura, pelo bloqueio da ação do óxido nítrico. Experimentalmente, o azul de metileno atenua a vasodilatação e a disfunção miocárdica e aumenta o fluxo sangüíneo mesentérico (191,204,205). Três estudos utilizaram o azul de metileno em pacientes sépticos com efeitos sobre as resistências

vasculares previsíveis (191,206,207). Contudo, em um estudo houve deterioração da troca gasosa e, estes achados, levantam uma preocupação sobre a segurança do azul de metileno em pacientes com lesão pulmonar aguda (206).

O objetivo deste estudo é examinar os efeitos do azul de metileno sobre a performance cardiovascular e troca gasosa em choque séptico humano.

Materiais e métodos

Após a obtenção de consentimento informado, nós estudamos 10 pacientes com choque séptico grave e ventilados mecanicamente. As variáveis hemodinâmicas usuais, obtidas através dos cateteres arterial periférico e arterial pulmonar, hemoglobina, metamoglobina e gases arterial e venoso misto foram registradas antes, 20, 40, 60 e 120 minutos após o início de uma infusão de 4 mg/kg de azul de metileno de 1 hora.

Resultados

A administração do azul de metileno aumentou progressivamente a pressão arterial (60[55-70] a 70[65-100] mmHg, mediana [percentil 25-75%], $P<0,05$), a resistência vascular sistêmica (649[479-1.084] a 1.066[585-1.356] $\text{dines}^{-1}\text{cm}^{-5}\text{m}^{-2}$) e o trabalho ventricular esquerdo (35[27-47] a 38[32-56] $\text{g m}^{-1}\text{m}^{-2}$, $P<0,05$), do início até 60 minutos. A resistência vascular pulmonar aumentou após 20 minutos (150[83-207] a 186[121-367] $\text{dines}^{-1}\text{cm}^{-5}\text{m}^{-2}$) e a relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ diminuiu após 40 minutos (168[131-215] a 132[109-156] mmHg, $P<0,05$). A frequência cardíaca, as pressões de enchimento, o débito cardíaco, o consumo e a entrega de oxigênio não se alteraram. Os níveis sangüíneos de lactato reduziram após 60 minutos (5,1 \pm 2,9 a 4,5 \pm 2,1 mmol/l, média \pm desvio padrão).

Discussão

O principal achado deste estudo é que uma infusão de azul de metileno em pacientes com choque séptico e insuficiência respiratória graves tem efeitos sistêmicos benéficos mas

deletérios sobre a hemodinâmica pulmonar e a troca gasosa. O efeito anti-vasodilatador não foi seguido de redução do débito cardíaco visto com inibidores da ONs (203,208,209). O aumento do trabalho ventricular esquerdo concomitante a pressões de enchimento inalteradas, apesar do aumento na resistência vascular sistêmica, sugere uma melhora na função miocárdica e está de acordo com outros estudos (207,210). A redução das concentrações de lactato sanguíneo sugerem que o azul de metileno não foi deletério para a perfusão tecidual. Contudo, uma melhora na perfusão tecidual global é improvável, pois não houve alteração no transporte e consumo de oxigênio.

Os efeitos do azul de metileno podem ser diferentes dos inibidores da ONs nos sistemas orgânicos individuais. Em cães endotoxêmicos, baixas doses de azul de metileno aumentam o fluxo sanguíneo esplâncnico (191). Contudo, outros investigadores observaram que os inibidores da ONs causam uma redução dose-dependente no fluxo sanguíneo renal e mesentérico (197,198,211). Em outro estudo, nós estudamos um doador de ON (SIN-1) e observamos um aumento do fluxo sanguíneo esplâncnico (7). Estes achados indicam que o ON é essencial para a manutenção de fluxo sanguíneo regional. Neste estudo, a adição de azul de metileno reverteu os efeitos do SIN-1.

Estudos que examinaram os efeitos de bloqueadores não seletivos do óxido nítrico na lesão pulmonar são controversos. Contudo, muitos estudos experimentais de sepse mostram uma piora da lesão pulmonar através de uma vasoconstrição pulmonar excessiva, com piora da inflamação e/ou isquemia pulmonar (198,212). Nós também observamos alteração significativa nos gases sanguíneos, com piora da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ e aumento da PaCO_2 (206,210). É possível especular que houve uma vasoconstrição arterial pulmonar com piora da relação ventilação/perfusão e troca gasosa.

Em conclusão, o azul de metileno aumenta o tônus vascular sistêmico e pode melhorar a função miocárdica. Os efeitos do bloqueio do ON parecem ser deletérios para o tônus vascular pulmonar e para a regulação da troca gasosa durante choque séptico em

humanos. Estudos adicionais são necessários para demonstrar se um bloqueio do óxido nítrico com azul de metileno pode ser seguro, em especial para a função pulmonar, em pacientes com choque séptico.

Referências

1. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med* 1998;26:2078-86.
2. Metrangolo L, Fiorillo M, Friedman G, et al. The early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1971-75.
3. Friedman G, De Backer D, Shahla M, et al. Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med* 1998;24:118-23.
4. Friedman G, Berlot G, Kahn RC, et al. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in severe sepsis. *Crit Care Med* 1995;23:1184-93.
5. Friedman G, Jankowsky S, Marchant A, et al. Blood interleukin 10 levels parallel the severity of septic shock. *J Crit Care* 1997;12:183-7.
6. Marchant A, Alegre ML, Hakim A, et al. Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock. *J Clin Immunol* 1995;15:266-73.
7. Zhang H, Rogiers P, Friedman G, et al. Effects of nitric oxide donor SIN-1 on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Arch Surg* 1996;131:767-74.
8. Weingartner R, Oliveira E, Oliveira EO, et al. Blockade of the action of nitric oxide in human septic shock increases systemic vascular resistance and has detrimental effects on pulmonary function after a short infusion of methylene blue. *Braz J Med Biol Res* 1999;32:1505-13.
9. Friedman G, Jankowsky S, Shahla M, et al. Administration of an antibody to E-selectin in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1996;24:229-33.
10. Vincent JL, Bihari D, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe-The results of the EPIC study. *JAMA* 1995;274:639-44.
11. Milberg JA, Davis DR, Steinberg KP, et al. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995;273:306-9.
12. Weil MH, Spink WW. The shock syndrome associated with bacteremia due to gram negative bacilli. *Arch*

- Intern Med 1958;101:184-93.
13. Altemeir WA, Todd JC, Inge WW. Gram-negative septicemia: a growing threat. *Ann Surg* 1967;166:530.
 14. Spink WW. Endotoxin shock. *Ann Intern Med* 1962;57:538-52.
 15. Weil MH, Shubin H, Biddle M. Shock caused by gram-negative microorganisms. *Ann Intern Med* 1964;60:384-400.
 16. Wilson RF, Thal AP, Kindling PH, et al. Hemodynamic measurements in septic shock. *Arch Surg* 1965;91:121-9.
 17. Loeb HS, Cruz A, Teng CY, et al. Haemodynamic studies in shock associated with infection. *Br Heart J* 1967;29:883-94.
 18. Cavanagh D, Clark PJ, McLeod AGW. Septic shock of endotoxin type. *Am J Obstet Gynecol* 1968;102:13-20.
 19. Skjoldborg H. Phenoxybenzamine in the treatment of septic shock. *Acta Chir Scand* 1968;134:85-91.
 20. Ramirez-Soto E, Gonzalez-Loya JP, Valenzuela-Lopez S, et al. Treatment of bacteremic shock. *Obstet Gynecol* 1969;33:409-17.
 21. McLaughlin JS, Suddhimondala C, Mech K, et al. Pulmonary Gas Exchange in shock in humans. *Ann Surg* 1969;169:42-56.
 22. Duff JH, Groves AC, McLean APH, et al. Defective oxygen consumption in septic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1969;128:1051-60.
 23. Chalmers JP, Tiller DJ. Effects of treatment on the mortality rate in septicaemia. *Br Med J* 1969;2:338-41.
 24. Neely WA, Berry DW, Rushton FW, et al. Septic shock: clinical, physiological, and pathological survey of 244 patients. *N Engl J Med* 1971;173:657-66.
 25. Loeb HS, Winslow EBJ, Rahimtoola MB, et al. Acute hemodynamic effects of dopamine in patients with shock. *Circulation* 1971;44:163-73.
 26. Wilson RF, Sarver EJ, Rizzo J. Hemodynamic changes, treatment, and prognosis in clinical shock. *Arch Surg* 1971;102:21-4.
 27. Winslow EJ, Loeb HS, Rahimtoola SH, et al. Hemodynamic studies and results of therapy in 50 patients with bacteremic shock. *Am J Med* 1973;54:421-32.
 28. Nishijima H, Weil MH, Herbert S, et al. Hemodynamic and metabolic studies on shock associated with gram negative bacteremia. *Medicine* 1973;52:287-94.
 29. McCabe WR. Serum complement levels in bacteremia due to gram-negative organisms. *N Engl J Med* 1973;288:21-3.
 30. Milligan GF, MacDonald JAE, Mellon A, et al. Pulmonary and hematologic disturbances during septic shock. *Surg Gynecol Obstet* 1974;138:43-9.
 31. Chang P, Affi AA, Liu VY, et al. Prognostic indices for assessment of patients with Gram-negative bacteremia and shock. An evaluation of hemodynamic, respiratory and metabolic parameters. In: Urbaschek B, Urbaschek R, Neter E, editors. *Gram negative bacterial infections and mode of endotoxin actions-pathophysiological, immunological, and clinical aspects*. New York: Springer-Verlag; 1975. p. 237-47.
 32. McArdle CS, MacDonald JAC, Ledingham McA. A three year retrospective analysis of septic shock in a general hospital. *Scot Med J* 1975;20:79-84.
 33. Degaute JP, Thys JP, Cornil A. Le choc toxi-infectieux. *Acta Chir Belg* 1975;3:245-65.
 34. Schumer W. Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 1976;184:333-9.
 35. Weisel R, Vito L, Dennis R, et al. Myocardial depression during sepsis. *Am J Surg* 1977;133:510-21.
 36. Ledingham IMcA, McArdle CS. Prospective study of the treatment of septic shock. *Lancet* 1978;1:1194-7.
 37. Shatney CH, Lillehei RC. Septic shock associated with operations for colorectal disease. *Dis Col Rect* 1978;21:480-6.
 38. Wilson RF, Gibson D. The use of arterial-central venous oxygen differences to calculate cardiac output and oxygen consumption in critically ill surgical patients. *Surgery* 1978;84:362-9.
 39. Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Gram-negative bacteremia. *Am J Med* 1980;68:344-55.
 40. Lucie NP, Browing DM, Smillie DM, et al. Platelet count and other haematological measurements in septic shock. *J Clin Pathol* 1980;33:890.
 41. Vincent JL, Weil MH, Puri V, et al. Circulatory shock associated with purulent peritonitis. *Am J Surg* 1981;142:262-70.
 42. Shoemaker WC, Appel P, Kram H. Clinical trial of an algorithm for outcome prediction in acute circulatory failure. *Crit Care Med* 1982;10:390.
 43. M'Belepe R, Mouton Y, Beaucaire G, et al. A propos de cent quarante-cinq cas de pneumococcémie. *Sem Hop Paris* 1982;58:310-15.
 44. Banks JG, Foulis AK, Ledingham IMcA, et al. Liver function in septic shock. *J Clin Pathol* 1982;35:1249-52.
 45. Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to a mutant *Escherichia Coli*. *N Engl J Med* 1982;307:1225-30.
 46. Pine WP, Wertz MJ, Lennard SE, et al. Determinations of organ malfunction or death in patients with intra-abdominal sepsis. *Arch Surg* 1983;118:242-9.
 47. Weinstein MP, Murphy JR, Reller LB, et al. The clinical

- significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. II. Clinical observations, with special reference to factors influencing prognosis. *Rev Infect Dis* 1983;5:54-70.
48. Bohnen J, Boulanger M, Meakins JL, et al. Prognosis in generalized peritonitis. *Arch Surg* 1983;118:285-90.
 49. Baumgartner JD, Vaney C, Perret C. An extreme form of the hyperdynamic syndrome in septic shock. *Intensive Care Med* 1984;10:245-9.
 50. Sinanan M, Maier RV, Carrico CJ. Laparotomy for intra-abdominal sepsis in patients in a intensive care unit. *Arch Surg* 1984;119:652-8.
 51. Abraham E, Bland R, Cobo J. Sequential cardiorespiratory patterns associated with outcome in septic shock. *Chest* 1984;85:75-81.
 52. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al. The effects of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. *N Engl J Med* 1984;311:1137-434.
 53. Lachman E, Pitsoe SB, Gaffin SL. Anti-lipoplysaccharide immunotherapy in management of septic shock of obstetric and gynecological origin. *Lancet* 1984;1:981-3.
 54. Ellrodt AG, Riedinger MS, Kimchi A, et al. Left ventricular performance in septic shock: reversible segmental and global abnormalities. *Am Heart J* 1985;110:402-9.
 55. Haupt MT, Gilbert EM, Carlson RW. Fluid loading increases oxygen consumption in septic patients with lactic acidosis. *Am Rev Respir Dis* 1985;31:912-6.
 56. Gilbert EM, Haupt MT, Mandanas RY, et al. The effect of fluid loading, blood transfusion and catecholamine infusion on oxygen delivery and consumption in patients with sepsis. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:873-8.
 57. Groeneveld AB, Bronsveld W, Thijs LG. Hemodynamic determinants of mortality in human septic shock. *Surgery* 1986;99:140-52.
 58. Azimi G, Vincent JL. Ultimate survival from septic shock. *Resuscitation* 1986;14:245-53.
 59. Ispahani P, Pearson NJ, Greenwood D. An analysis of community and hospital-acquired bacteraemia in a large teaching hospital in the united kingdom. *Q J Med* 1987;241:427-40.
 60. Groeneveld ABJ, Kester ADM, Nauta JJP. Relation of arterial blood lactate to oxygen delivery and hemodynamic variables in human shock states. *Circ Shock* 1987;22:35-53.
 61. Bone RC, Fisher C, Clemmer TP, et al. A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;17:653-58.
 62. Parker MM, Shelhamer JH, Natanson C. Serial cardiovascular variables in survivors and nonsurvivors of human septic shock: Heart rate as an early predictor of prognosis. *Crit Care Med* 1987;15:923-9.
 63. Astiz ME, Rackow EC, Kaufman B, et al. Relationship of oxygen delivery and mixed venous oxygenation to lactic acidosis in patients with sepsis and acute myocardial infarction. *Crit Care Med* 1988;16:655-8.
 64. Luce JM, Montgomery AB, Marks JD, et al. Ineffectiveness of high-dose methylprednisolone in preventing parenchymal lung injury and improving mortality in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:62-8.
 65. Reynolds HN, Haupt MT, Thill-Baharozian MC, et al. Impact of critical care physician staffing on patients with septic shock in a university hospital medical intensive care unit. *JAMA* 1988;260:3446-50.
 66. Rayner BL, Willcox PA. Community-acquired bacteraemia; a prospective survey of 239 cases. *Q J Med* 1988;69:907-19.
 67. Calandra T, Glauser MP, Schellekens J, et al. Treatment of gram-negative septic shock with human IgG antibody to *Escherichia coli* J5: a prospective, double-blind, randomized trial. *J Infect Dis* 1988;158:312-9.
 68. Groeneveld AB, Nauta JJ, Thijs LG. Peripheral vascular resistance in septic shock: its relation to outcome. *Intensive Care Med* 1988;14:141-7.
 69. Tuchschildt J, Fried J, Swinney R, et al. Early hemodynamic correlates of survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:719-23.
 70. Bone RC, Fisher CJ, Clemmer TP, et al. Sepsis syndrome: A valid clinical entity. *Crit Care Med* 1989;17:389-93.
 71. Damas P, Reuter A, Gysen P, et al. Tumor necrosis factor and interleukin-1 serum levels during severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1989;17:975-9.
 72. Desjars Ph, Pinaud M, Bugnon D, et al. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:426-9.
 73. Pralong G, Calandra T, Glauser MP, et al. Plasminogen activator inhibitor 1: a new prognostic marker in septic shock. *Thromb Haemost* 1989;61:459-62.
 74. Edwards JD, Brown GCS, Nightingale P, et al. Use of survivors' cardiorespiratory values as therapeutic goals in septic shock. *Crit Care Med* 1989;17:1098-1103.
 75. Hack CE, Nuijens JH, Felt-Bersma R, et al. Elevated plasma levels of anaphylatoxins C3a and C4a are associated with a fatal outcome in sepsis. *Am J Med* 1989;86:20-6.
 76. Safani M, Blair J, Ross D, et al. Prospective, controlled, randomized trial of naloxone infusion in early

- hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 1989;7:1004-9.
77. Vincent JL, Frank RN, Contempre B, et al. Right ventricular dysfunction in septic shock: Assessment by measurements of right ventricular ejection fraction using the thermodilution technique. *Acta Anaesthesiol Scand* 1989;33:34-8.
 78. Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, et al. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. *Chest* 1990;97:126-31.
 79. D'Orio V, Mendes P, Saad G, et al. Accuracy in early prediction of prognosis of patients with septic shock by analysis of simple indices: Prospective study. *Crit Care Med* 1990;18:1339-45.
 80. Offner F, Philippe J, Vogelaers DP, et al. Serum tumor necrosis factor levels in patients with infectious disease and septic shock. *J Lab Clin Med* 1990;116:100-5.
 81. Mecher CE, Rackow EC, Astiz ME, et al. Venous hypercarbia associated with severe sepsis and systemic hypoperfusion. *Crit Care Med* 1990;18:585-9.
 82. Schein RM, Sprung CL, Marcial E, et al. Plasma cortisol levels in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1990;18:259-63.
 83. Marks JD, Marks CB, Luce JM, et al. Plasma tumor necrosis factor in patients with septic shock. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:94-7.
 84. Martin C, Saux P, Eon B, et al. Septic shock: a goal-directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine. *Acta Anaesthesiol Scand* 1990;34:413-7.
 85. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, et al. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial [see comments]. *Crit Care Med* 1991;19:1104-13.
 86. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Septic shock and multiple organ failure. *Crit Care Med* 1991;19:1146-51.
 87. Ziegler EJ, Fisher CJ, Sprung CL, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and septic shock with HA-1A human monoclonal antibody against endotoxin. *N Engl J Med* 1991;324:429-36.
 88. Ahmed AJ, Kruse JA, Haupt MT, et al. Hemodynamic responses to gram-positive versus gram-negative sepsis in critically ill patients with and without circulatory shock. *Crit Care Med* 1991;19:1520-25.
 89. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, et al. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. The Ibuprofen Study Group [see comments]. *Crit Care Med* 1991;19:1339-47.
 90. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA* 1991;266:1097-1102.
 91. Danner RL, Elin RJ, Hosseini JM, et al. Endotoxemia in human septic shock. *Chest* 1991;99:169-75.
 92. Bakker J, Coffernils M, Leon M, et al. Blood lactate levels are superior to oxygen derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 1991;99:956-62.
 93. Arregui LM, Moyes DG, Lipman J, et al. Comparison of disease severity scoring systems in septic shock. *Crit Care Med* 1991;19:1165-71.
 94. Calandra T, Gerain J, Heumann D, et al. High circulating levels of interleukin-6 in patients with septic shock: Evolution during sepsis, prognostic value, and interplay with other cytokines. *Am J Med* 1991;91:23-9.
 95. Rothwell PM, Udwardia ZF, Lawler PG. Cortisol response to corticotropin and survival in septic shock. *Lancet* 1991;337:582-3.
 96. Dofferhoff AS, Bom VJ, de Vries Hospers HG, et al. Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans. *Crit Care Med* 1992;20:185-92.
 97. Tuchschild J, Fried J, Astiz M, et al. Elevation of cardiac output and oxygen delivery improves outcome in septic shock. *Chest* 1992;102:216-20.
 98. Vincent JL, Gris P, Coffernils M, et al. Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery* 1992;111:660-7.
 99. Marik PE. Gastric intramucosal pH. A better predictor of multiorgan dysfunction syndrome and death than oxygen-derived variables in patients with sepsis. *Chest* 1993;104:225-9.
 100. Kieft H, Hoepelman AI, Zhou W, et al. The sepsis syndrome in a Dutch university hospital. *Arch Intern Med* 1993;153:2241-7.
 101. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Sequence of physiologic patterns in surgical septic shock. *Crit Care Med* 1993;21:1876-89.
 102. Martin C, Saux P, Mege JL, et al. Prognostic values of serum cytokines in septic shock. *Intensive Care Med* 1994;20:272-7.
 103. Froom AH, Bemelmans MH, Greve JW, et al. Increased plasma concentrations of soluble tumor necrosis factor receptors in sepsis syndrome: correlation with plasma creatinine values. *Crit Care Med* 1994;22:803-9.
 104. Mathru M, Rooney MW, Dries DJ, et al. Urine hydrogen peroxide during adult respiratory distress syndrome in

- patients with and without sepsis. *Chest* 1994;105:232-6.
105. Matamis D, Tsagourias M, Koletsos K, et al. Influence of continuous haemofiltration-related hypothermia on haemodynamic variables and gas exchange in septic patients. *Intensive Care Med* 1994;20:431-6.
 106. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994;330:1717-22.
 107. Fisher CJJ, Dhainaut JF, Opal SM, et al. Recombinant human interleukin 1 receptor antagonist in the treatment of patients with sepsis syndrome. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Phase III rhIL-1ra Sepsis Syndrome Study Group [see comments]. *JAMA* 1994;271:1836-43.
 108. McCloskey RV, Straube RC, Sanders C, et al. Treatment of septic shock with human monoclonal antibody HA-1A. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. CHESSTrial Study Group [see comments]. *Ann Intern Med* 1994;121:1-5.
 109. Guidet B, Barakett V, Vassal T, et al. Endotoxemia and bacteremia in patients with sepsis syndrome in the intensive care unit. *Chest* 1994;106:1194-201.
 110. Spies CD, Reinhart K, Witt I, et al. Influence of N-acetylcysteine on indirect indicators of tissue oxygenation in septic shock patients: Results from a prospective, randomized, double blind study. *Crit Care Med* 1994;22:1738-46.
 111. Bouachour G, Tirot P, Gouello JP, et al. Adrenocortical function during septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:57-62.
 112. Hannemann J, Reinhart K, Witt I, et al. Comparison of dopamine to dobutamine and norepinephrine for oxygen delivery and uptake in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1962-70.
 113. Dhainaut JF, Vincent JL, Richard C, et al. CDP571, a humanized antibody to human tumor necrosis factor-alpha: Safety, pharmacokinetics, immune response, and influence of the antibody to cytokine concentrations in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1461-9.
 114. Abraham E, Wunderink R, Silverman H, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis syndrome. A randomized, controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *JAMA* 1995;273:117-2.
 115. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 1995;273:117-23.
 116. Soni A, Pepper GM, Wyrwinsky PM, et al. Adrenal insufficiency occurring during septic shock: Incidence, outcome and relationship to peripheral cytokine levels. *Am J Med* 1995;98:266-71.
 117. Mentrangolo L, Fiorillo M, Friedman G, et al. The early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1971-5.
 118. Cohen J, Carlet J. INTERSEPT: An international, multicenter, placebo-controlled trial of monoclonal antibody to human tumor necrosis factor alpha in patients with sepsis. *Crit Care Med* 1996;24:1431-40.
 119. Peake SL, Moran JL, Leppard PI. N-acetyl-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1996;24:1302-10.
 120. Neveu H, Kleinknecht D, Brivet F, et al. Prognostic factors in acute renal failure due to sepsis. Results of a prospective multicenter study. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:293-9.
 121. Fisher CJ, Agosti JM, Opal SM, et al. Treatment of septic shock with the tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein. *N Engl J Med* 1996;334:1697-702.
 122. Staudinger T, Prestler E, Graninger W, et al. Influence of pentoxifyline on cytokine levels and inflammatory parameters in septic shock. *Intensive Care Med* 1996;22:888-93.
 123. Stegmayr BG. Plasmapheresis in severe sepsis or septic shock. *Blood Purif* 1996;14:94-101.
 124. Krafft P, Fridrich P, Fitzgerald RD, et al. Effectiveness of nitric oxide inhalation in septic ARDS. *Chest* 1996;109:486-93.
 125. Damas P, Canivet JL, De Groote D, et al. Sepsis and serum cytokine concentrations. *Crit Care Med* 1997;25:405-12.
 126. Abraham E, Glauser MP, Butler T, et al. p55 tumor necrosis receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. *JAMA* 1997;19:1531-8.
 127. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997;23:282-7.
 128. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 1995;333:1025-32.
 129. Schaberg DR, Culver DH, Gaynes RP. Major trends in the microbial etiology of nosocomial infection. *Am J Med* 1991;91(Suppl 3B):86-9.
 130. Nelson DP, Beyer C, Samsel RW, et al. Pathological supply dependence of O₂ uptake during bacteremia in dogs. *J Appl Physiol* 1987;63:1487-92.

131. Nelson DP, Samsel RW, Wood LD, et al. Pathological supply dependency of systemic and intestinal O₂ uptake during endotoxemia. *J Appl Physiol* 1988;64:2410-9.
132. Zhang H, Vincent JL. Oxygen extraction is altered by endotoxin during tamponade-induced stagnant hypoxia in the dog. *Circ Shock* 1993;40:168-76.
133. Vermeij CG, Feenstra BWA, Bruining HA. Oxygen delivery and oxygen uptake in postoperative and septic patients. *Chest* 1990;98:415-20.
134. Ronco JJ, Phang PT, Walley KR, et al. Oxygen consumption is independent of changes in oxygen delivery in severe adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1267-73.
135. Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, et al. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:25-31.
136. Archie J. Mathematic coupling of data: A common source of error. *Ann Surg* 1981;193:296-303.
137. Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. *JAMA* 1993;270:1724-30.
138. Silance PG, Simon C, Vincent JL. The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. *Chest* 1994;105:1190-7.
139. Gutierrez G, Clark C, Brown SD. Effect of dobutamine on oxygen consumption and gastric mucosal pH in septic patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:324.
140. Bakker J, Vincent JL. The oxygen supply dependency phenomenon is associated with increased blood lactate levels. *J Crit Care* 1991;6:152-9.
141. Grum CM, Fiddian Green RG, Pittenger GL, et al. Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine. *J Appl Physiol* 1984;56:1065-9.
142. Gutierrez G, Bismar H, Dantzer DR, et al. Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. *Crit Care Med* 1992;20:451-7.
143. Maynard N, Bihari D, Beale R, et al. Assessment of splanchnic oxygenation by gastric tonometry in patients with acute circulatory failure. *JAMA* 1993;270:1203-10.
144. Vary TC, Siegel JH, Nakatani T, et al. Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1986;250:E634-E40.
145. Curtis SE, Cain SM. Regional and systemic oxygen delivery/uptake relations and lactate flux in hyperdynamic endotoxin treated dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:348-54.
146. Widnell CC, Baldwin SA, Davies A, et al. Cellular stress induces a redistribution of the glucose transporter. *FASEB J* 1990;4:1634-7.
147. Woll PJ, Record CO. Lactate elimination in man: effects of lactate concentration and hepatic dysfunction. *Eur J Clin Invest* 1979;9:397-404.
148. Antonsson JB, Boyle CC, Kruihoff KL, et al. Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. *Am J Physiol* 1990;259:G519-G23.
149. Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients [see comments]. *Crit Care Med* 1991;19:1037-40.
150. Heard SO, Helsmoortel CM, Kent JC, et al. Gastric tonometry in healthy volunteers: effect of ranitidine on calculated intramural pH. *Crit Care Med* 1991;19:271-4.
151. Bakker J, Vincent JL, Gris P, et al. Venous-arterial carbon dioxide gradient in human septic shock. *Chest* 1992;101:509-15.
152. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock: Relation to multiple-systems organ failure and mortality. *Chest* 1993;103:565-75.
153. Marty C, Misset B, Tamion F, et al. Circulating interleukin-8 concentrations in patients with multiple organ failure of septic and nonseptic origin. *Crit Care Med* 1994;22:673-9.
154. Marchant A, Devière J, Byl B, et al. Interleukin-10 production during septicemia. *Lancet* 1994;707-8.
155. de Waal MR, Abrahams J, Bennet B, et al. Interleukin-10 (IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. *J Exp Med* 1991;174:1209-20.
156. Fiorentino DF, Zlotnik A, Mosmann TR, et al. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages. *J Immunol* 1991;147:3815-22.
157. Cunha FQ, Moncada S, Liew FY. Interleukin-10 (IL-10) inhibits the induction of nitric oxide synthase by interferon-gamma in murine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;182:1155-9.
158. Gerard C, Bruyns C, Marchant A, et al. Interleukin 10 reduces the release of tumor necrosis factor and prevents lethality in experimental endotoxemia. *J Exp Med* 1993;177:547-50.
159. Parsons PE, Moss M, Vannice JL, et al. Circulating IL-1ra and IL-10 levels are increased but do not predict the development of acute respiratory distress syndrome at risk patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1469-73.

160. Marchant A, Bruyns C, Vandenabeele P, et al. Interleukin-10 controls interferon- γ and tumor necrosis factor production during experimental endotoxemia. *Eur J Immunol* 1994;24:1167-71.
161. Howard M, Muchamuel T, Andrade S, et al. Interleukin 10 protects mice from lethal endotoxemia. *J Exp Med* 1993;177:1205-8.
162. Marchant A, Bruyns C, Vandenabeele P, et al. Neutralization of endogenous IL-10 enhances LPS toxicity. *Eur J Immunol* 1994;24:1171-6.
163. Sprung CL, Schultz DR, Marcial E, et al. Complement activation in septic shock patients. *Crit Care Med* 1986;14:525-8.
164. Bogdan C, Vodovotz Y, Nathan C. Macrophage deactivation by interleukin 10. *J Exp Med* 1991;174:1549-55.
165. Ertel W, Jarrar D, Jochum M, et al. Enhanced release of elastase is not concomitant with increased secretion of granulocyte-activating cytokines in whole blood from patients with sepsis. *Arch Surg* 1994;129:90-7.
166. Mathison JC, Virca GD, Wolfson E, et al. Adaptation to bacterial lipopolysaccharide controls lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor production in rabbit macrophages. *J Clin Invest* 1990;85:1108-18.
167. Roumen RMH, Hendriks T, van der Ven-Jongekrijg J, et al. Cytokines patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma. *Ann Surg* 1993;218:769-76.
168. Basha MA, Meyer GS, Kunkel SL, et al. Presence of tumor necrosis factor in humans undergoing cardiopulmonary resuscitation with return of spontaneous circulation. *J Crit Care* 1991;6:185-9.
169. Colletti LM, Remick DG, Burch GD, et al. Role of tumor necrosis factor- α in the pathophysiologic alterations after hepatic ischemia/reperfusion injury in the rat. *J Clin Invest* 1990;85:1936-43.
170. Sori AJ, Rush BJ, Lysz TW, et al. The gut as a source of sepsis after hemorrhagic shock. *Am J Surg* 1988;155:187-92.
171. Bevilacqua MP, Pober JS, Wheeler ME, et al. Interleukin 1 acts on cultured human vascular endothelium to increase the adhesion of polymorphonuclear leukocytes, monocytes, and related leukocyte cell lines. *J Clin Invest* 1985;76:2003-11.
172. Doherty DE, Zagarella L, Henson PM, et al. Lipopolysaccharide stimulates monocyte adherence by effects on both the monocyte and the endothelial cell. *J Immunol* 1989;143:3673-9.
173. Albelda SM, Buck CA. Integrins and other cell adhesion molecules. *FASEB* 1990;4:2868-80.
174. Eichacker PQ, Farese A, Hoffman WD, et al. Leukocyte CD11b/18 antigen-directed monoclonal antibody improves early survival and decreases hypoxemia in dogs challenged with tumor necrosis factor. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:1023-9.
175. Walsh CJ, Carey PD, Cook DJ, et al. Anti-CD18 antibody attenuates neutropenia and alveolar capillary-membrane injury during gram-negative sepsis. *Surgery* 1991;110:205-12.
176. Eichacker PQ, Hoffman WD, Farese A, et al. Leukocyte CD18 monoclonal antibody worsens endotoxemia and cardiovascular injury in canines with septic shock. *J Appl Physiol* 1993;74:1885-92.
177. Todd RF, Freyer DR. The CD11/CD18 leukocyte glycoprotein deficiency. *Hematol Oncol Clin North Am* 1988;2:13-31.
178. Redl H, Dinges HP, Buurman WA, et al. Expression of endothelial leukocyte adhesion molecule-1 in septic but not traumatic/hypovolemic shock in the baboon. *Am J Pathol* 1991;139:461-6.
179. Graber N, Gopal TV, Wilson D, et al. T cells bind to cytokine-activated endothelial cells via a novel, inducible sialoglycoprotein and endothelial leukocyte adhesion molecule-1. *J Immunol* 1990;145:819-30.
180. Engelberts I, Van Hoof SCJ, Samyo SK, et al. Generalized Inflammation during peritonitis evidenced by intracutaneous E-selectin expression. *Clin Immunol Immunopath* 1992;65:330-4.
181. Newman W, Beall LD, Carson CW, et al. Soluble E-selectin is found in supernatants of activated endothelial cells and is elevated in the serum of patients with septic shock. *J Immunol* 1993;150:644-54.
182. Engelberts I, Samyo SK, Leeuwenberg JFM, et al. A role for ELAM-1 in the pathogenesis of MOF during septic shock. *J Surg Res* 1992;53:136-44.
183. Bevilacqua MP, Nelson RM. Selectins. *J Clin Invest* 1993;91:379-87.
184. Carlos T, Kovach N, Schwartz B, et al. Human monocytes bind to two cytokine-induced adhesive ligands on cultured human endothelial cells: endothelial-leukocyte adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1. *Blood* 1991;77:2266-71.
185. Anderson DC, Schmalsteig FC, Arnaout MA. Abnormalities of polymorphonuclear leukocyte function associated with a heritable deficiency of high molecular weight surface glucoproteins (GP138): Common relationship to diminished cell adherence. *J Clin Invest* 1989;74:536-51.
186. Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide:

- Physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991;43:109-42.
187. Szabo C, Mitchell JA, Thiemermann C, et al. Nitric oxide-mediated hyporeactivity to noradrenaline precedes the induction of nitric oxide synthase in endotoxin shock. *Br J Pharmacol* 1993;108:786-92.
 188. Cobb JP, Natanson C, Hoffman WD, et al. N-amino-L-arginine, an inhibitor of nitric oxide synthase, raises vascular resistance but increases mortality rates in awake canines challenged with endotoxin. *J Exp Med* 1992;176:1175-82.
 189. Minnard EA, Shou J, Naama H, et al. Inhibition of nitric oxide synthesis is detrimental during endotoxemia. *Arch Surg* 1994;129:142-8.
 190. Zhang H, Spapen H, Nguyen DN, et al. Protective effects of N-acetylcysteine in endotoxemia. *Am J Physiol* 1994;266:H1746-H54.
 191. Zhang H, Rogiers P, Preiser JC, et al. Effects of methylene blue on oxygen availability and regional blood flow during endotoxic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1711-21.
 192. Moilanen E, Vuorinen P, Kankaanranta H, et al. Inhibition by nitric oxide-donors of human leukocyte functions. *Br J Pharmacol* 1993;109:852-8.
 193. Schulz R, Nava E, Moncada S. Induction and potential biological relevance of a Ca²⁺-independent nitric oxide synthase in the myocardium. *Br J Pharmacol* 1992;105:575-80.
 194. Kurose I, Wolf R, Grisham MB. Modulation of ischemia-reperfusion induced microvascular dysfunction by nitric oxide. *Circ Res* 1994;74:376-82.
 195. Schluter KD, Weber M, Schraven E, et al. NO donor SIN-1 protects against reoxygenation-induced cardiomyocyte injury by a dual action. *Am J Physiol* 1994;267:H1461-H6.
 196. Laszlo F, Whittle BJ, Moncada S. Time-dependent enhancement or inhibition of endotoxin-induced vascular injury in rat intestine by nitric oxide synthesis inhibitors. *Br J Pharmacol* 1994;111:1309-15.
 197. Wright CH, Rees DD, Moncada S. Protective and pathological roles of nitric oxide in endotoxin shock. *Cardiovasc Res* 1992;26:48-57.
 198. Robertson FM, Offner PJ, Ciceri DP, et al. Detrimental hemodynamic effects of nitric oxide synthase inhibition in septic shock. *Arch Surg* 1994;129:149-156, 1994.
 199. Thiemermann C, Vane J. Inhibition of nitric oxide synthesis reduces the hypotension induced by bacterial lipopolysaccharides in the rat *in vivo*. *Eur J Pharmacol* 1990;182:591-5.
 200. Evans T, Carpenter A, Kinderman H, et al. Evidence of increased nitric oxide production in patients with the sepsis syndrome. *Circ Shock* 1993;41:77-81.
 201. Schneider F, Lutun P, Couchot A, et al. Plasma cyclic guanosine 3'-5' monophosphate concentrations and low vascular resistance in human septic shock. *Intensive Care Med* 1993;19:99-104.
 202. Meyer J, Lentz CW, Stothert JC, et al. Effects of nitric oxide synthesis inhibition in hyperdynamic endotoxemia. *Crit Care Med* 1994;22:306-12.
 203. Lorente JA, Landin L, De Pablo R, et al. L-arginine pathway in the sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1993;21:1287-95.
 204. Brady AJ, Warren JB, Poole-Wilson PA, et al. Nitric oxide attenuates cardiac myocyte contraction. *Am J Physiol* 1993;265:H176-H82.
 205. Julou-Schaeffer G, Gray GA, Fleming I, et al. Loss of vascular responsiveness induced by endotoxin involves L-arginine pathway. *Am J Physiol* 1990;259:H1038-H43.
 206. Gachot B, Bédos JP, Veber B, et al. Short-term effects of methylene blue on hemodynamics and gas exchange in humans with septic shock. *Intensive Care Med* 1995;21:1027-31.
 207. Daeman-Gubbels CRGH, Groeneveld PHP, Groeneveld ABJ, et al. Methylene blue increases myocardial function in septic shock. *Crit Care Med* 1995;23:1363-70.
 208. Petros A, Lamb G, Leone A, et al. Effects of a nitric oxide synthase inhibitor in humans with septic shock. *Cardiovasc Res* 1994;28:34-9.
 209. Schilling J, Cakmakci M, Battig U, et al. A new approach in the treatment of hypotension in human septic shock by NG-monomethyl-L-arginine, an inhibitor of the nitric oxide synthetase. *Intensive Care Med* 1993;19:227-31.
 210. Preiser JC, Lejeune P, Roman A, et al. Methylene blue administration in septic shock: A clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:259-64.
 211. Loeb AL, Longnecker DE. Inhibition of endothelium-derived relaxing factor-dependent circulatory control in intact rats. *Am J Physiol* 1992;262:H1494-H500.
 212. Berisha H, Pakbaz H, Absood A, et al. Nitric oxide mediates oxidant tissue injury caused by paraquat and xanthine oxidase. *Ann N Y Acad Sci* 1994;723:422-5.

Posição prona como estratégia ventilatória em pacientes com lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda

Grazziela Torres¹, Sílvia R.R. Vieira²

A posição prona parece ser uma estratégia promissora para melhorar a hipoxemia em pacientes com lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda. Estudos realizados têm demonstrado que, durante sua aplicação, ocorre a ventilação de áreas previamente atelectasiadas, o que se acompanha de redistribuição do fluxo sanguíneo, com redução do shunt intrapulmonar e conseqüente melhora na relação ventilação/perfusão. Os autores fazem uma revisão sobre o uso da posição prona, suas indicações e contra-indicações, bem como os mecanismos envolvidos na melhora da oxigenação.

Unitermos: Lesão pulmonar aguda; síndrome da angústia respiratória aguda; posição prona.

Prone position as a ventilatory strategy in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome

Prone position seems to be a promising strategy to improve the hypoxemia in patients with acute lung injury and severe acute respiratory distress syndrome. Previous works have shown that, while in prone position, there is a ventilation of areas that once were in atelectasis. This ventilation is accompanied by a redistribution of blood flow, with a reduction of the intrapulmonary shunt and, therefore, an improvement of the ventilation/perfusion relation. The authors review the use of prone position, its indications and contraindications, as well as the mechanisms involved in the oxygenation improvement.

Key-words: Acute lung injury; acute respiratory distress syndrome; prone position.

Revista HCPA 1999;19(3):376-81

Introdução

A despeito do grande número de publicações nos últimos anos envolvendo SARA (síndrome da angústia respiratória aguda) e LPA (lesão pulmonar aguda), e apesar dos avanços nas terapias de suporte dessas síndromes, principalmente no que diz respeito a modalidades ventilatórias, as taxas de mortalidade continuam altas, geralmente

excedendo 50% (1), embora dados recentes comecem a sugerir que esses índices encontram-se em descenso (2). Estratégias ventilatórias que visam à proteção do parênquima pulmonar têm demonstrado redução da mortalidade, pelo menos no que diz respeito à mortalidade nos primeiros 28 dias (3,4). A otimização precoce da terapêutica, quando acompanhada de melhora da oxigenação, tem sido correlacionada com

¹ Residente, Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

melhora de sobrevivência, obtendo-se apenas 21% de mortalidade nos pacientes que respondem ao tratamento, contra 88% nos que não respondem (5). Apesar disso, como a mortalidade ainda é elevada, novas estratégias de manejo devem continuar sendo estudadas.

Entre as estratégias ventilatórias disponíveis, a posição prona parece ser a mais promissora, e vários estudos têm sido realizados avaliando sua eficácia.

Estudos avaliando o uso da posição prona

Em 1974, Bryan (6) foi o primeiro investigador a sugerir que a posição prona em pacientes com SARA melhora as trocas gasosas. Posteriormente, em 1977 Douglas et al. (7) demonstraram que a oxigenação melhorou em seis pacientes com SARA que foram colocados em decúbito ventral. Desde então tem-se verificado que a melhora da oxigenação dos pacientes colocados nesta posição é considerável, ocorrendo em cerca de 50 a 70% dos pacientes com SARA, o que faz com que esta estratégia seja muito promissora na ventilação destes doentes (8,9).

Em 1996, Fridrich et al. (8) estudaram os efeitos desta posição em pacientes com SARA associada a trauma. O estudo envolveu 20 pacientes, os quais eram colocados em posição prona em cursos de 20 horas. Foi demonstrada uma melhora na oxigenação, uma redução do *shunt* intrapulmonar e uma redução do gradiente alvéolo-arterial, sendo que não ocorreram alterações hemodinâmicas importantes. Os autores observaram uma resposta variada entre os pacientes: seis pacientes necessitaram de um a dois cursos de posição prona, nove necessitaram de mais de uma semana de ciclos de posição prona, e 11 necessitaram em média quatro ciclos de posição prona. Os autores não souberam explicar porque, em um grupo de pacientes com características semelhantes, houve estas diferenças. Também foi descrito que grande parte dos efeitos benéficos da posição prona eram perdidos quando os pacientes retornavam à posição supina. No mesmo ano, Vollman et al. (10) estudaram 15 pacientes com SARA, sendo que neste grupo, nove apresentaram

melhora da oxigenação ($P < 0,05$).

Chatte et al. (9) estudaram 32 pacientes, sendo que 25 (78%) apresentaram resposta favorável à posição prona com melhora na oxigenação, dois pacientes não toleraram e os demais não apresentaram melhora na relação PaO_2/FIO_2 (pressão arterial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio). Dentre os pacientes que responderam, 43% tiveram retorno da relação PaO_2/FIO_2 aos valores basais e 57% mantiveram a melhora dos parâmetros de oxigenação mesmo com o retorno à posição supina.

Em 1998, Papazian et al. (11) realizaram um estudo prospectivo com 14 pacientes, em ventilação mecânica modo volume controlado, sedados, monitorizados com cateter de artéria radial e cateter de termodiluição. O estudo avaliou os efeitos hemodinâmicos e a oxigenação com o uso da posição prona e do óxido nítrico. A análise de variância mostrou efeitos positivos em termos de melhora da oxigenação com o uso da posição prona, sendo que sua associação com o óxido nítrico obteve efeitos aditivos.

No mesmo ano, Pelosi et al. (12) estudaram os efeitos da posição prona na mecânica respiratória e nas trocas gasosas em pacientes com LPA e SARA. O estudo envolveu 16 pacientes, sendo 11 com o diagnóstico de SARA e cinco com o de LPA. Todos os pacientes foram monitorizados com cateter de Swan-Ganz e colocados em posição prona por 120 minutos. Ocorreu uma melhora significativa da oxigenação em 12 dos 16 pacientes. Em 14 dos 16 pacientes, a pressão de platô foi menor após retorno à posição supina, o que persistiu mesmo após 120 minutos de posição supina. Os valores de complacência total do sistema respiratório e pulmonar estavam significativamente maiores quando os pacientes retornaram à posição supina. A pressão média da artéria pulmonar, pressão capilar pulmonar e pressão venosa central apresentaram aumento na posição prona e retornaram aos valores basais após o retorno à posição supina. Os autores concluíram que este estudo constitui-se em uma base sólida para a realização de outros estudos prospectivos que avaliem o efeito da posição prona no curso clínico da LPA.

No ano seguinte, em 1999, Guerin et al. (13) também estudaram pacientes com LPA, os quais foram colocados em posição prona precocemente e avaliados quanto aos parâmetros de oxigenação e recrutamento alveolar. Doze pacientes adultos foram extensamente estudados, sendo, inclusive, realizadas curvas pressão-volume. Foram avaliadas as propriedades elásticas tanto do sistema respiratório como um todo como dos componentes pulmonar e de parede torácica. Os autores não encontraram correlação entre as propriedades elásticas da parede torácica e as mudanças na oxigenação. Em cinco pacientes houve aumento nos valores da oxigenação, o qual foi correlacionado com recrutamento alveolar, sendo este mecanismo sugerido pelos autores como o responsável pela melhora da oxigenação causada pela posição prona. No entanto, alguns pacientes pioraram, e os motivos de tal piora na oxigenação não foram esclarecidos.

Ainda em 1999, Voggenreiter et al. (14) estudaram pacientes com LPA associada à trauma. Foram avaliados 22 pacientes, 11 com LPA e 11 com SARA, os quais foram colocados em posição prona durante 8 horas por dia. Antes e após o último ciclo de prona, foram realizados: cálculo de *shunt* intrapulmonar, gasometria e tomografia computadorizada de tórax com cálculo das densidades pulmonares por planimetria. Como resultado, os autores demonstraram que houve um recrutamento do tecido pulmonar que estava colapsado e melhora nas trocas gasosas, tanto em pacientes com LPA quanto em pacientes com SARA.

Uso da posição prona: indicações e contra-indicações

Conforme já comentado anteriormente, a ventilação mecânica em posição prona é uma estratégia ventilatória que pode estar indicada na insuficiência respiratória aguda induzida por LPA e SARA (7,9,13,15-17), cujos critérios diagnósticos são definidos de acordo com a Conferência Americana e Européia de Consenso (18). Os critérios para diagnóstico de LPA incluem: início agudo; $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$ mmHg, independentemente do nível da pressão

expiratória final positiva (PEEP) em uso; infiltrados bilaterais presentes no radiograma frontal de tórax; pressão de oclusão da artéria pulmonar < 18 mmHg ou ausência de evidência clínica de hipertensão atrial esquerda. Os critérios recomendados para o diagnóstico de SARA compreendem: início agudo; $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 200$ mmHg, independentemente do nível de PEEP utilizado; infiltrados bilaterais presentes no radiograma frontal de tórax; pressão de oclusão da artéria pulmonar < 18 mmHg ou ausência de evidência clínica de hipertensão atrial esquerda.

Pacientes com LPA e SARA necessitam de ventilação mecânica cujas técnicas convencionais cursam com vários efeitos colaterais, tais como edema pulmonar e pneumonite intersticial, relacionados às altas concentrações de oxigênio inspirado, além de baro e volotrauma e deterioração cardiovascular relacionados ao uso da PEEP, às altas pressões inspiratórias e aos altos volumes correntes utilizados. A posição prona constitui uma estratégia que pode ser associada ao manejo ventilatório de pacientes com LPA e SARA que estiverem com dificuldades com a ventilação convencional, e que possam se beneficiar com a mudança de decúbito. Seu uso tem como objetivos melhorar a oxigenação e reduzir os para-efeitos relacionados à ventilação convencional.

Embora a frequência ideal de mudança de decúbito ainda permaneça desconhecida, em geral, evitam-se períodos em posição ventral superiores a 6 horas, principalmente para evitar complicações como a formação de possíveis escaras. Além disso, intervalos na posição supina são necessários para a realização de cuidados médicos e de enfermagem (9).

A maioria dos estudos com esta estratégia mostra poucas complicações, entre as quais figuram lesões cutâneas e de mucosas, edemas em áreas dependentes da gravidade, remoção inadvertida de cateteres e tubos e, raramente, hipotensão e arritmias. Para reduzir tais complicações, a mudança de decúbito deve ser feita com cautela e por equipe especializada, prestando-se muita atenção aos cateteres e tubos, e mantendo-se rígido controle hemodinâmico (9).

Contra-indicações à mudança de decúbito incluem pacientes muito instáveis do ponto de vista hemodinâmico, com hipertensão intracraniana, com fraturas vertebrais ou pélvicas instáveis, e com patologias intra-abdominais importantes (19).

Mecanismos envolvidos na melhora clínica dos pacientes colocados em posição prona

A posição prona apresenta-se como uma estratégia ventilatória nova que, independente da melhora das trocas gasosas, promove melhora nas propriedades mecânicas do sistema respiratório através de modificações nas condições basais dos pulmões. Estas melhoras manifestam-se durante o decúbito ventral e parecem persistir após o retorno à posição supina, permitindo redução dos parâmetros ventilatórios com menores parâmetros decorrentes da ventilação mecânica. Além disso, episódios repetidos de posição prona podem ter um efeito cumulativo, com melhora progressiva dos parâmetros ventilatórios. Estes efeitos benéficos da posição prona constituem-se em uma base sólida para a realização de novos estudos prospectivos que avaliem seus efeitos no curso clínico da LPA (12).

Apesar de vários aspectos relacionados ao uso desta estratégia não terem sido bem esclarecidos, a melhora da oxigenação costuma ser explicada por um recrutamento das regiões dorsais do pulmão, com uma melhora da relação ventilação/perfusão. Estudos tomográficos mostram que as densidades pulmonares na SARA ocorrem predominantemente em regiões dependentes do pulmão. A colocação dos pacientes em posição prona resulta em uma redistribuição destas densidades para as zonas previamente ventrais, com melhora rápida das áreas previamente dorsais (8).

A redistribuição das densidades pulmonares, com uma distribuição mais homogênea da ventilação para áreas previamente atelectasiadas, se acompanha de redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar, com redução do *shunt* e melhora na relação ventilação/perfusão (15).

Outras razões para explicar a melhora da oxigenação relacionada à posição prona incluem a redução do efeito do peso cardíaco sobre o pulmão e a melhora na drenagem das secreções. É importante ainda considerar a possibilidade de que a posição prona previna lesão pulmonar adicional, talvez por prevenir hiperdistensão em áreas de pulmão normal. Neste caso, a mudança de decúbito poderia ser mais precoce do que vem sendo realizada (20).

Fatores que determinam que alguns pacientes respondam e outros não, precisam ser melhor elucidados. Além disso, os resultados controversos em relação à persistência ou não da melhora dos parâmetros de oxigenação em alguns pacientes quando a posição supina é reassumida também necessitam ser melhor compreendidos (17,20). Em parte tal melhora pode ser explicada pela manutenção parcial do volume pulmonar recrutado. Além disso, alguns autores relatam melhora da complacência do sistema respiratório quando os pacientes retornam à posição supina, o que poderia explicar porque muitos pacientes permanecem com parâmetros de oxigenação melhores mesmo quando retornam à posição supina (12,17).

Conclusões

A posição prona parece ser uma estratégia promissora e amplamente aceita para melhorar a hipoxemia em pacientes com LPA e SARA. Estudos realizados têm demonstrado que durante sua aplicação ocorre a ventilação de áreas previamente atelectasiadas, o que se acompanha de redistribuição do fluxo sanguíneo, com redução do *shunt* intrapulmonar e conseqüente melhora na relação ventilação/perfusão. Também tem sido descrito que, independente da melhora nas trocas gasosas, ocorre modificação das propriedades mecânicas basais do sistema respiratório, as quais persistem após o retorno à posição supina, o que em parte pode ser explicado pela manutenção de parte do volume pulmonar recrutado.

A possibilidade de prevenção de lesão adicional induzida pela ventilação torna a posição prona uma estratégia cada vez mais atraente, por permitir melhora da oxigenação,

possibilitando redução da PEEP, dos altos volumes correntes e da pressão inspiratória de pico, os quais estão associados com barotrauma e deterioração cardiovascular.

Apesar dos resultados demonstrados na literatura evidenciarem que, de um modo geral, a posição prona é bastante segura, simples, efetiva em um grande número de pacientes, de baixo custo e com poucas contra-indicações, muitas questões ainda necessitam ser respondidas.

Novos estudos são necessários para esclarecer mais adequadamente o efeito da posição prona no curso clínico da LPA e da SARA, pois persistem ainda muitas controvérsias em relação ao seu uso, tais como o tempo de prona a ser utilizado, os motivos que levam alguns pacientes a responder e outros não, e como a posição prona melhora a oxigenação, mesmo com diminuição da complacência pulmonar demonstrada por muitos estudos.

Referências

- Artigas A, Bernard GR, Carlet J, Dreyfuss D, Gattinoni L, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, Pharmacologic, Supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling. *Intensive Care Med* 1998;24:378-98.
- Milberg JA, Daris DR, Steinberg KP, Hudson LD. Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993. *JAMA* 1995;273:306-9.
- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Schettino GDP, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. *Am J Resp Crit Care Med* 1995;152:1835-46.
- Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GPB, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998;338:347-54.
- Guinard N, Beloucif S, Gatecel C, Mateo J, Payen D. Interest of a therapeutic optimization strategy in severe ARDS. *Chest* 1997;111:1000-7.
- Bryan AC. Comments of a devil's advocate. *Am J Respir Dis* 1974;110:143-4.
- Douglas WW, Rehder K, Beynen RM, Sessler AD, Marsh HM. Improved oxygenation in patients with acute respiratory failure: the prone position. *Am Rev Respir Dis* 1977;115:559-66.
- Fridrich P, Krafft P, Hochleuthner H, Mauritz W. The effects of long-term prone positioning in patients with trauma-induced Adult Respiratory Distress Syndrome. *Anesth Analg* 1996;83:1206-11.
- Chatte G, Sab J, Dubois J, Sidorot M, Gaussorgues P, Dominique R. Prone position in mechanically ventilated patients with severe acute respiratory failure. *Am J Crit Care Med* 1997;155:473-8.
- Vollman KM, Bander JJ. Improved oxygenation utilizing a prone positioner in patients with acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 1996;22:1105-11.
- Papazian L, Bregeon F, Gaillat F, Thirion X, Gannier M, Gregoire R, et al. Respective and combined effects of prone position and inhaled nitric oxide in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:580-5.
- Pelosi P, Tubiolo D, Mascheroni D, Vicardi P, Crotti S, Valenza F, et al. Effects of the prone position on respiratory mechanics and gas exchange during acute lung injury. *Am J Crit Care Med* 1998; 157:387-93.
- Guerin C, Badet M, Rosselli S, Heyer L, Sab JM, Langevin B, et al. Effects of prone position on alveolar recruitment and oxygenation in acute lung injury. *Intensive Care Med* 1999; 25:1222-30.
- Voggenreiter G, Friedrich N, Aufmkolk M, Fassbinder J, Hirche H, Obertacke U, et al. Intermittent prone positioning in the treatment of severe and moderate posttraumatic lung injury. *Crit Care Med* 1999;27:2375-82.
- Dries DJ. Prone position in acute lung injury. *J Trauma* 1998;45:849-52.
- Flaatten H, Aardal S, Hevry O. Improving oxygenation using the prone position in patients with ARDS. *Acta Anaesthesiol Scand* 1998;42:329-34.
- Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet J. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1985-97.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J,

- Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:818-24.
19. Stocker R, Neff T, Stein S, Ecknauer E, Trentz O, Russi E. Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997;111:1008-17.
20. Tanskanen P, Kyttä J, Randell T. The effect of patient positioning on dynamic lung compliance. *Acta Anaesthesia Scand* 1997;41:602-6.

Interação coração-pulmão em pacientes críticos: aplicação da ventilação mecânica como terapêutica não farmacológica na disfunção ventricular

Luis A. Nasi¹, Graziela Torres², Waldomiro C. Manfrói³

A ventilação mecânica constitui o método usual de suporte para pacientes com insuficiência respiratória aguda. Sua utilização como terapêutica não-farmacológica em pacientes com disfunção sistólica ventricular esquerda tem sido recentemente empregada. Observa-se que tanto a ventilação mecânica invasiva, com uso de pressão expiratória final positiva, quanto a ventilação mecânica não-invasiva, com uso de pressão positiva contínua, modificam a pressão intratorácica, afetando e modificando os gradientes de pressão sobre as câmaras atriais, ventriculares e raiz da aorta. Estes efeitos resultam em alterações hemodinâmicas que contribuem para a melhora dos sintomas em pacientes com insuficiência cardíaca.

Unitermos: Pré-carga e pós-carga; disfunção sistólica; ventilação mecânica; pressão expiratória final positiva; pressão positiva contínua de vias aéreas.

Mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure

Mechanical ventilation is normally used as a method of support in patients with acute respiratory failure. Invasive and non-invasive mechanical ventilation can improve the performance of cardiovascular system as a non-pharmacological therapeutic option. Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure or continuous positive airway pressure induces changes in all intrathoracic cardiovascular structures, which can improve the cardiac function and alleviate symptoms of patients with heart failure.

Key-words: Preload and afterload; systolic dysfunction; mechanical ventilation; positive end expiratory pressure; continuous positive airway pressure.

Revista HCPA 1999;19(3):382-7

Introdução

A ventilação artificial constitui o método de suporte usual para pacientes com insuficiência respiratória com diferentes respostas sobre o desempenho cardiovascular.

Diminuição do retorno venoso e diminuição do enchimento ventricular esquerdo são alterações secundárias à ventilação com pressão positiva que contribuem para a redução do débito cardíaco em corações normais de pacientes hipovolêmicos (figura 1). Neste grupo

¹ Intensivista, Serviço de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Residente, Serviço de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

³ Coordenador, Curso de Pós-Graduação em Cardiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Determinantes da resposta cardiovascular à ventilação

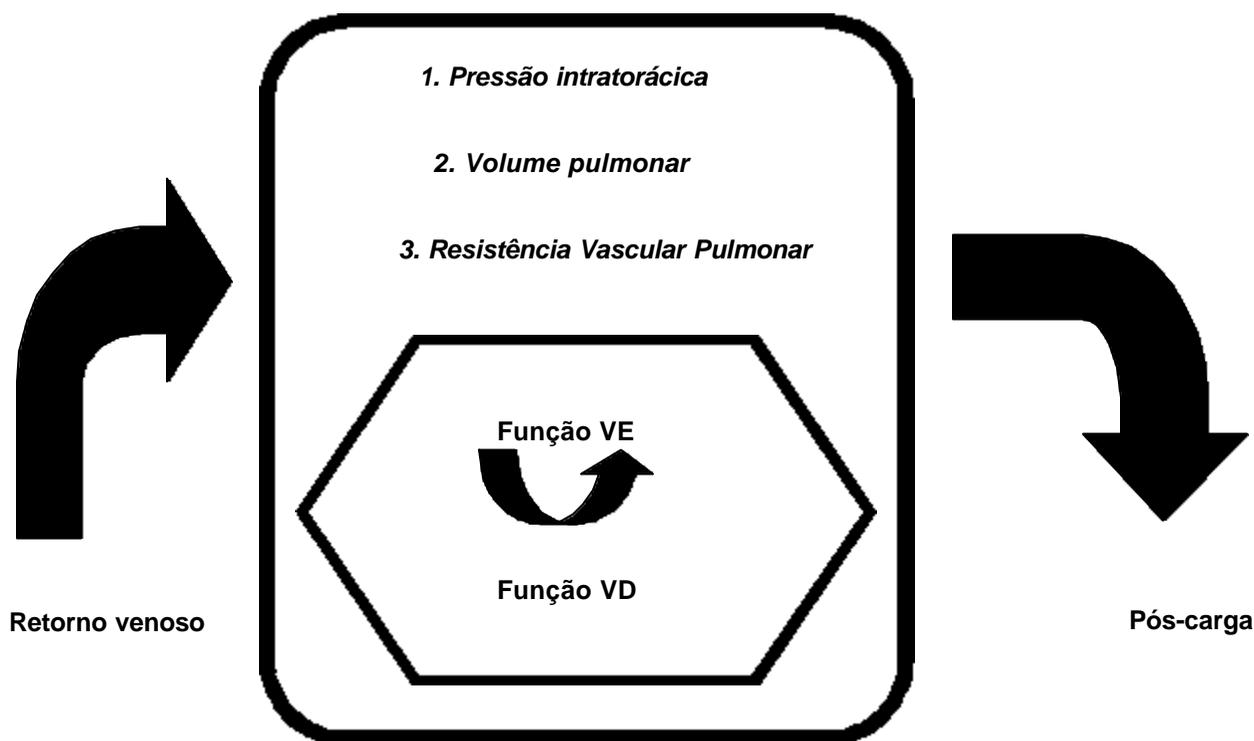


Figura 1. Diagrama esquemático dos componentes relevantes do sistema cardiorrespiratório

de pacientes, o volume sistólico é usualmente dependente das alterações na pré-carga e pouco influenciado por alterações na pós-carga. Corações dilatados, que operam com grandes volumes diastólico-finais, são também sensíveis a alterações da pré-carga, mas particularmente dependentes da pós-carga (1-3).

Estudos em humanos e em modelos animais têm demonstrado que a ventilação mecânica com pressão positiva resulta numa série de efeitos terapêuticos em pacientes com disfunção ventricular esquerda, independente dos parâmetros de oxigenação, produzindo aumento do débito cardíaco, redução da frequência cardíaca e melhora dos sintomas. A ventilação mecânica, invasiva ou não-invasiva, vem sendo empregada no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca, edema agudo de pulmão e choque cardiogênico por vários autores na última década. A melhora hemodinâmica produzida pela ventilação sobre as doenças cardiopulmonares introduz a ventilação com pressão positiva (VPP) como uma opção não-farmacológica adicional no

tratamento de pacientes com disfunção ventricular (4-9).

Alterações na pressão intratorácica como determinantes da função ventricular

Alterações na pressão intratorácica afetam os gradientes de pressão sobre as câmaras atriais, ventriculares e raiz da aorta, alterando o volume sistólico (figuras 2 e 3). Em indivíduos normais, elevações na pressão intratorácica ou pleurais determinam aumento da pressão atrial direita e redução do retorno venoso. Ao mesmo tempo, produzem diminuição da pressão transmural esquerda, aumento do volume sistólico e redução da pós-carga (manobra de Valsalva). Efeitos opostos são obtidos por reduções da pressão intratorácica ou pressões pleurais negativas, as quais aumentam a pressão transmural ventricular esquerda, aumentando a pós-carga e reduzindo o volume sistólico (manobra de Mueller) (10) (figura 4). Conforme a lei de Laplace, a tensão sistólica máxima da parede

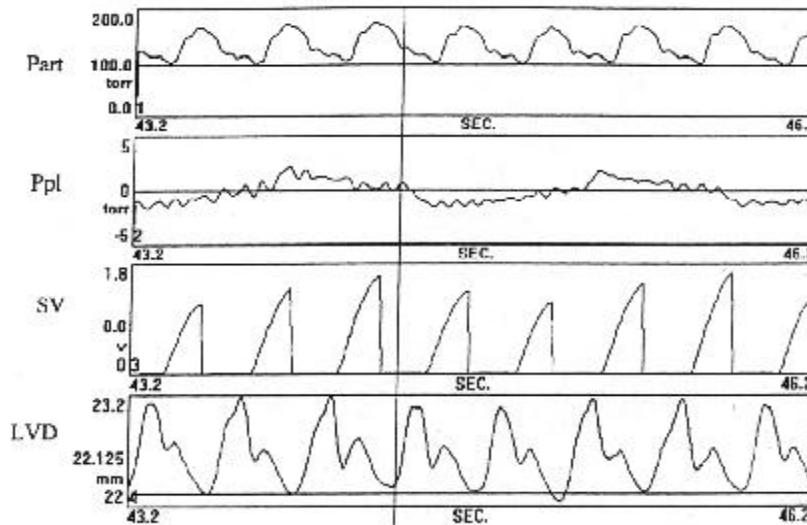


Figura 2. Ilustração dos efeitos hemodinâmicos da inspiração normal em porco. A linha vertical representa o início da inspiração. Note que durante a inspiração há uma diminuição no volume diastólico do ventrículo esquerdo, que corresponde a uma diminuição do volume sistólico. Part = Pressão arterial; Ppl = Pressão pleural; sv = Volume sistólico; LVD = Dimensão do ventrículo esquerdo.

ventricular esquerda, a qual reflete a pós-carga, é proporcional ao produto da pressão transmural ventricular esquerda e ao raio da curvatura ventricular. Portanto a VPP, por reduzir a pressão transmural, reduz a pós-carga e favorece o esvaziamento ventricular.

Várias doenças cardiopulmonares estão associadas a marcadas alterações na pressão intratorácica, como na insuficiência cardíaca

esquerda, síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), fibrose pulmonar intersticial, etc. Nestas situações, na tentativa de melhorar a ventilação alveolar, o esforço inspiratório reduz a pressão intratorácica expressivamente, gerando acentuação da pressão negativa pleural. Esta maior redução da pressão pleural aumenta a pressão transmural e reduz o débito cardíaco (10). Em corações com função

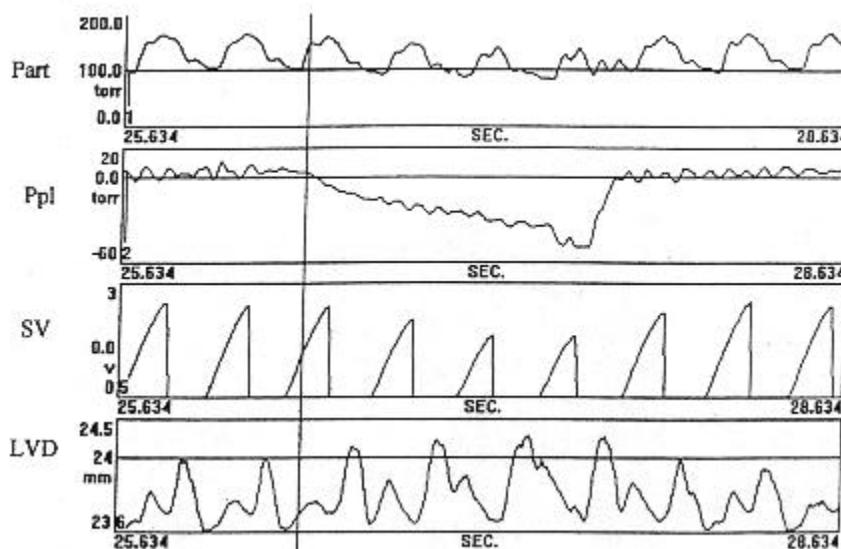


Figura 3. Resultados no mesmo animal ilustrado na figura 2. Agora o animal respirou com a via aérea obstruída por 30 segundos.

Modificações na pressão torácica

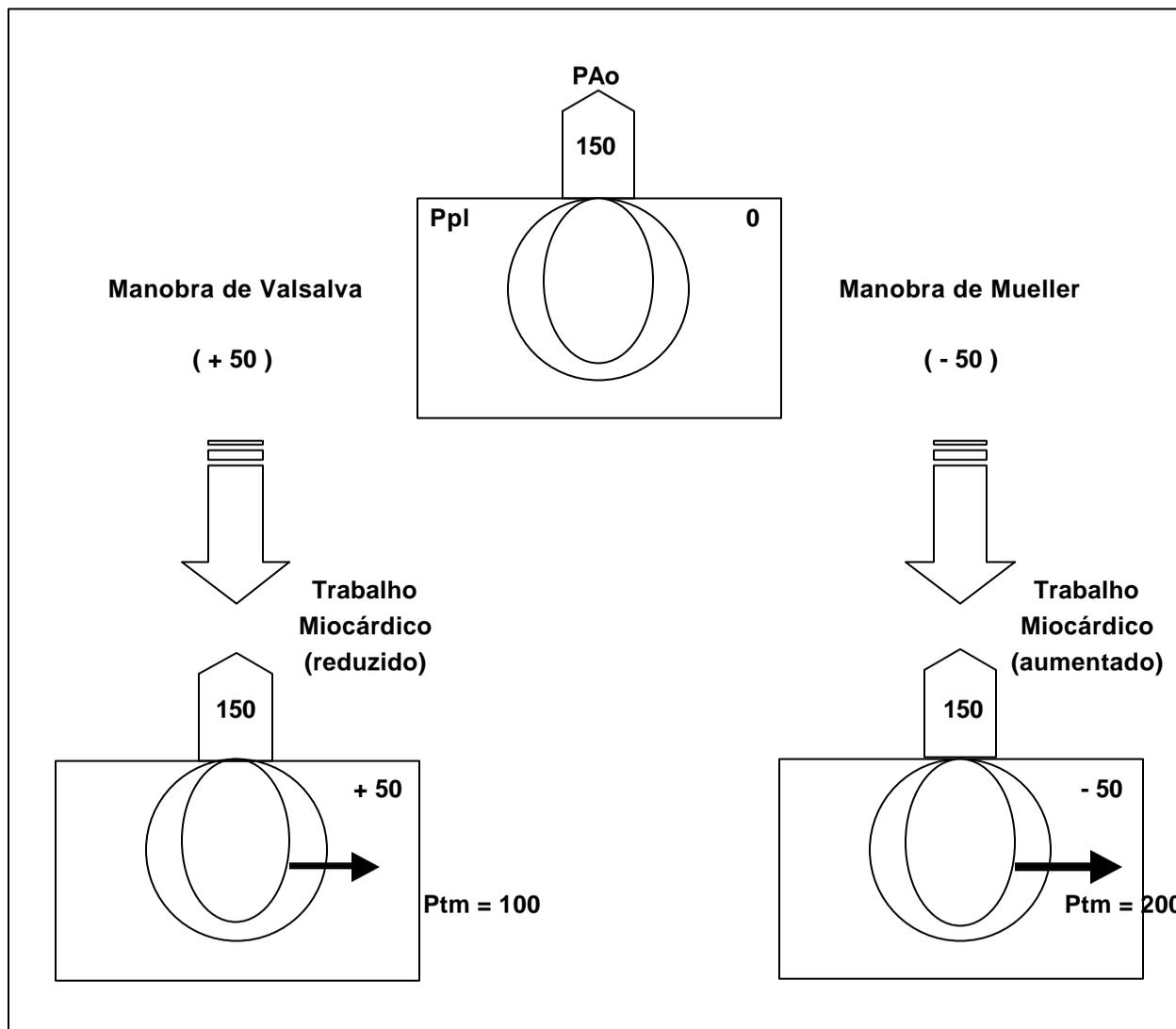


Figura 4. Representação esquemática da parede ventricular esquerda, cavidade torácica e aorta, mostrando mudanças na pressão torácica justacardíaca (Ppl), induzida pela manobra de Valsalva (pressão pleural positiva) e pela manobra de Mueller (pressão pleural negativa), produzindo efeitos opostos na pressão transmurar do ventrículo esquerdo (Ptm). Esquema adaptado por Dantzker.

ventricular limítrofe, tais modificações no débito cardíaco passam a ter importância clínica. A dificuldade na retirada da ventilação mecânica em pacientes com insuficiência cardíaca esquerda ou com disfunção ventricular constitui um exemplo desta situação. A retirada da ventilação desfaz a pressão positiva pleural, eleva a pressão transmurar e aumenta a pós-carga, determinando dispnéia e fadiga precoce. A ventilação mecânica, portanto, contribui favoravelmente para a melhora do desempenho ventricular esquerdo.

Os efeitos hemodinâmicos sobre o desempenho ventricular direito variam

conforme o volume pulmonar total, a resistência vascular pulmonar e o valor da pressão expiratória final positiva (PEEP) empregada nos pacientes com lesão pulmonar aguda ou SARA com marcada hipertensão pulmonar. O débito do ventrículo direito, nestas situações, associado a reduções do retorno venoso, produz efeitos significativos sobre a função ventricular esquerda, principalmente quando associado à disfunção ventricular prévia.

Ventilação não invasiva

Nos últimos anos, tem crescido a

utilização da ventilação não-invasiva por máscara como suporte inotrópico e ventilatório no tratamento de pacientes com edema agudo de pulmão ou insuficiência cardíaca crônica.

A ventilação com pressão positiva não-invasiva (por máscara oclusiva nasal ou nasobucal) mantém, através de um fluxo contínuo de ar na via aérea, os efeitos benéficos da pressão positiva intratorácica sobre a função miocárdica, sem a necessidade da intubação traqueal. Trata-se de uma técnica eficaz, de baixo custo, com possível aplicação no domicílio do paciente, com reduzido número de complicações – exceto eventual distensão gástrica, lesões de pele, dificuldade na ingestão de alimentos e na técnica de aspiração de secreções.

Lin et al. (8), estudaram 100 pacientes com diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico que foram randomizados para receber oxigênio por cateter nasal ou CPAP nas primeiras 6 horas de tratamento. O uso de CPAP esteve associado com melhora do débito cardíaco, redução da necessidade de intubação e redução da fração de *shunt*.

Embora não esteja demonstrado que o uso da técnica de ventilação não invasiva reduza a mortalidade dos pacientes com insuficiência cardíaca, verifica-se redução do trabalho respiratório, melhora dos parâmetros de oxigenação, redução da congestão pulmonar e aumento do débito cardíaco.

Ventilação com pressão expiratória final positiva (PEEP)

A utilização da VPP com PEEP exerce uma série de efeitos benéficos sobre a função ventricular esquerda em pacientes com choque cardiogênico (9):

- redução da pré e pós-carga ventricular esquerda, com melhora do débito cardíaco em pacientes com pressão capilar maior ou igual a 15 mmHg;
- diminuição do trabalho respiratório, favorecendo uma melhor distribuição do fluxo sanguíneo para órgãos vitais;
- redução do consumo de oxigênio pelo miocárdio.

Estes efeitos sobre a pré- e pós-carga e sobre a oxigenação têm sido observados

apenas em pacientes ventilados com valores de PEEP entre 5 e 10 cmH₂O e congestão pulmonar (pressão capilar >15 mmHg).

Grace & Greenbaum (11) observaram que o aumento do nível do PEEP, em pacientes com comprometimento da função sistólica, melhora o débito cardíaco em pacientes com pressão de oclusão da artéria pulmonar >18 mmHg.

Conclusão

Com base nesses dados é possível afirmar que a ventilação mecânica com pressão positiva (invasiva ou não-invasiva) produz efeitos favoráveis sobre a função miocárdica em pacientes com disfunção ventricular esquerda. Pacientes com insuficiência cardíaca ou choque cardiogênico devem ser considerados candidatos à ventilação com pressão positiva como medida terapêutica não-farmacológica, embora ainda não existam evidências de redução da mortalidade.

Agradecimento. Os autores agradecem a revisão deste artigo à Professora Nadine Clausell, coordenadora do Grupo de Insuficiência Cardíaca e Transplante Cardíaco do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Referências

1. Guyton AC, Lindsey AW, Abernathy B, et al. Venous return at various right atrial pressures and the normal venous return curve. *Am J Physiol* 1957;189:609-15.
2. Fessler HE. Heart-lung interactions: applications in the critically ill. *Eur Respir J* 1997;10(1):226-37.
3. Michael RP. Heart-lung interactions during positive-pressure ventilation. *New Horizons* 1994;2(4):443-56.
4. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, et al. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Ver Respir Dis* 1992;145:377-82.
5. Mathru M, Rao TLK, El-Etr AA, Pifan R. Hemodynamic response to changes in ventilatory patterns in patients with normal and poor left ventricular reserv. *Crit Care Med*

- 1982;10:423-6.
6. Naughton MT, Liu PP, Benard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:92-7.
 7. Bersten AD, Holt AW, Vedig AE, Skowronski GA, Baggoley CJ. Treatment of severe cardiogenic pulmonary edema with continuous positive airway pressure delivered by face mask. *N Engl J Med* 1991;325:1825-30.
 8. Lin M, Yang Y, Chiang H, Chiang M, Chiang BN, Cheitlin MD. Reappraisal of continuous positive airway pressure therapy in acute cardiogenic pulmonary edema. *Chest* 1995;107:1379-86.
 9. Kontoyannis DA, Nanas JN, Kontoyannis AS, Stamatelopoulos SF, Mouloupoulos SD. Mechanical ventilation in conjunction with the intra-aortic balloon pump improves the outcome of patients in profound cardiogenic shock. *Intensive Care Med* 1999;25:835-8.
 10. Charlier AA. Beat to beat hemodynamic effects of lung inflation and normal respiration in anesthetized and conscious dogs (monograph). Brussels: Editions Arscia; 1967.
 11. Grace MP, Greenbaum DM. Cardiac performance in response to PEEP in patients with cardiac dysfunction. *Crit Care Med* 1982;20:358-60.

Nutrição e imunidade

Sérgio H. Loss¹

O sistema imune humano possui diferentes células que produzem substâncias destinadas a defender o organismo humano contra agentes infecciosos ou suas toxinas. Este sistema imune é dividido em um sistema central (medula óssea e timo) e periférico (baço, linfonodos, tonsilas amigdalíneas e tecidos linfóides associados às membranas mucosas), e permite a ação conjunta e sincronizada de diferentes células. Morbidades como infecção, trauma, câncer e doenças inflamatórias ativam este sistema, possibilitando a produção de substâncias pró-inflamatórias, produzidas por diferentes elementos deste sistema, principalmente o tecido linfóide associado à mucosa intestinal, que tem papel central neste processo. Alterações da nutrição suprimem o sistema imune, caracterizando-se como a forma mais comum de imunodeficiência adquirida em seres humanos. Muitos estudos têm sido publicados em diferentes e importantes jornais médicos, mostrando o possível benefício de nutrientes imunostimulantes (arginina, glutamina, nucleotídeos, carnitina, fibras e lipídios ω -3) na melhor modulação da atividade imunológica. Além disso, recentes estudos mostraram os efeitos benéficos de dietas incluindo flora pró-biótica em fórmulas enterais com o objetivo de realçar a barreira intestinal (ecoimunonutrição). O uso de fórmulas imunostimulantes e recomendações atuais pertinentes a esta abordagem são discutidas neste artigo.

Unitermos: Sistema imune; imunonutrição; dietas imunostimulantes; arginina; glutamina; nucleotídeos; lipídios ω -3; translocação bacteriana.

Nutrition and immunity

The immune system has different cells producing different substances whose objective is to defend the organism against foreign bodies. The human immune system is divided into a central system (bone marrow and thymus) and a peripheral system (spleen, lymph nodes, and mucous membrane associated lymphoid tissue – MALT). This system allows all cells to work together and synchronically. Infection, trauma, malignances, and inflammatory diseases activate the immune system production of pro-inflammatory substances. These substances are produced by different cells, mainly the gut-associated lymphoid tissue (GALT), perhaps the most important component of MALT, which has a central role in this process. The related nutrition abnormalities suppress the immune system, becoming the most commonly acquired immune deficiency in human beings. Many studies have been published showing the potential benefits of nutrients (arginine, glutamine, nucleotides, carnitine, fibers, and fish oil) in modulating the immune response. Moreover, recent studies have shown the beneficial effects of diets including probiotic flora in enteral formulas to enhance the gut mucosal barrier. This is called ecoimmunonutrition. The use of immune-enhancing formulas and modern

¹ Centro de Terapia Intensiva, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

recommendations concerning this sort of approach are discussed in the present article.

Key-words: Immune system; immunonutrition; immune enhancing formulas; arginine; glutamine; nucleotides; fish oil; bacterial translocation.

Revista HCPA 1999;19(3):388-95

Introdução

O sistema imune envolve uma gama de células e seus produtos, os quais têm por objetivo maior a defesa orgânica contra corpos estranhos. O sistema imune humano é conceitualmente dividido em sistema central, formado pela medula óssea e timo, e periférico, composto pelo baço, linfonodos, amígdalas faríngeas e tecido linfóide associado a mucosas (MALT – *mucous membrane associated lymphoid tissue*). Esse sistema interage com granulócitos, macrófagos, linfócitos e substâncias como complemento, imunoglobulinas e citocinas.

Infecção, trauma, câncer e doenças inflamatórias crônicas ativam o sistema imune, fazendo-o sintetizar e liberar reagentes do oxigênio, citocinas e eicosanóides com o objetivo de neutralizar e eliminar toxinas e patógenos, restaurando a função tecidual ao normal. Este mecanismo inclui uma ação vigilante e integrada de diferentes células que compõem o sistema imune, dentre as quais encontra-se um integrante do MALT, o tecido imune associado ao tubo gastrointestinal (GALT – *gut-associated lymphoid tissue*). Quando avaliado isoladamente no organismo humano, o GALT é o maior tecido imune, repercutindo direta e intensamente na resposta imune como um todo e conferindo ao tubo digestivo uma ação destacada em termos de modulação da imunidade.

As variações da normalidade da nutrição, tanto para menos quanto para mais, suprimem o sistema imune, constituindo-se na maior causa de imunodeficiência adquirida em humanos. Má nutrição implica má imunidade, atrofia da mucosa do tubo digestivo e maior facilidade de surgimento de infecção, o que repercute ainda mais na nutrição, com adicional

piora na resposta imunológica, originando, assim, um ciclo vicioso (1-3).

Intestino e o paciente crítico

É possível que segmentos do tubo digestivo, sobretudo o intestino, tenham um papel central na imunomodulação e perpetuação do quadro de estresse importante, típico destes pacientes. Já precocemente na evolução de pacientes com choque hipovolêmico ou séptico, podemos observar a relação entre chegada e ativação de macrófagos e produção local de citocinas pró-inflamatórias, como fator de necrose tumoral (3,4). Provavelmente, a perfusão da mucosa gastrointestinal é a primeira a ser afetada em estados de baixo fluxo e a última a ser restaurada após a ressuscitação, ou seja, alterações promovidas através do processo de reperfusão (5). Ensaio randomizado e controlado demonstram a relação entre a precocidade do envolvimento da circulação no tubo digestivo, apontados por alterações na tonometria da mucosa, e a lesão na mucosa digestiva, como úlcera de estresse. Este desequilíbrio entre demanda e consumo de oxigênio (disóxia) também contribui para o aparecimento de disfunção exócrina do trato digestivo (diarréia, íleo, déficit de absorção de determinados nutrientes), incluindo o pâncreas (6). Diferentes métodos estudam e mensuram as alterações de permeabilidade do intestino nos estados de baixo débito. Estes reforçam o papel central da hipoperfusão da mucosa do trato digestivo no desenvolvimento de disfunção múltipla de órgãos e sistemas (DMOS) (7-10). Enquanto a isquemia intestinal tem sido tradicionalmente identificada somente através de evidente e inequívoca disfunção intestinal, ou mesmo necrose transmural, parece claro

hoje que a isquemia em menor intensidade, suficiente para produzir alguma perda das funções de barreira do epitélio digestivo, pode levar a uma disfunção sistêmica grave (5,10). A translocação bacteriana (8) através do intestino mais permeável constitui-se uma atraente e excitante maneira de explicar DMOS a partir do intestino. Entretanto, não existem claras evidências de que isto ocorra; de qualquer forma, acredita-se que possa se tratar de um evento final na DMOS (11-15).

À luz das evidências descritas acima, fica fácil compreender os resultados de Fong et al., que estudaram os efeitos da atrofia da mucosa intestinal induzida por nutrição parenteral total (NPT) e a repercussão sistêmica associada. Doze voluntários saudáveis foram aleatoriamente divididos, durante uma semana, em grupo alimentado por dieta enteral e grupo alimentado por NPT. As dietas eram isocalóricas e isoprotéicas. Posteriormente, ambos os grupos foram submetidos à infusão de dose subletal de lipopolissacarídeo (LPS). O grupo de pacientes alimentados parenteralmente apresentou maior produção basal e sobre estresse de citocinas, após a infusão de LPS. Além disso, o grupo apresentou maior lactatemia e nitrogenúria (16). Este estudo já apontava, em 1989, os riscos de uma mucosa intestinal atrofiada e mais permeável.

Imunomodulação e o intestino

O GALT representa um sistema imune único no organismo, com funções de proteção contra patógenos e toxinas que entram em contato com as mucosas, de ataque a patógenos e de tolerância a elementos estranhos ao organismo que devem ser absorvidos e metabolizados (substratos energéticos). Este tecido imune é formado pelas placas de Payer (tecido linfóide estruturalmente situado na intimidade da luz intestinal), lâmina própria (contém leucócitos) e linfócitos intra-epiteliais (1-3).

A aderência bacteriana é uma condição indispensável à ação de bactérias ou outros patógenos que eventualmente invadam o tubo digestivo. Com a finalidade de evitar a aderência bacteriana, um repertório de medidas imunes

e não imunes é adotado. Entre as últimas incluem-se: produção de muco, descamação celular, peristalse, movimentação ciliar e secreção de água. A ação imune anti-aderência compreende a produção e secreção da IgA secretora (IgA-s), a mais abundante imunoglobulina em secreções externas. Muitos estudos demonstram a redução desta imunoglobulina em situações de importante estresse (queimados, politraumatizados, sepse, pancreatite). Outrossim, uma aumentada aderência bacteriana em situações em que a produção de IgA-s é diminuída tem sido documentada. Finalmente, durante estresse, tem também sido descrita uma redução da IgA-s nas secreções pulmonares, com incidência aumentada de pneumonia (1,17,18).

Como já dito anteriormente, a manutenção de uma barreira intestinal íntegra parece ser desejável em uma população de pacientes de risco, como queimados, vítimas de trauma e sépticos. Isto inclui alguns cuidados que repousam basicamente na precocidade da ação de nutrir, especialmente utilizando o trato gastrointestinal, e na oferta de nutrientes que possam incrementar as ações da mucosa digestiva. Estes nutrientes compreendem membranas lipídicas, fosfolipídios, fibras solúveis (fermentação a ácidos graxos de cadeia curta, adequação do trânsito e produção de muco) e insolúveis (formação de bolo fecal e produção de muco) e ecoimunonutrição (flora probiótica, especialmente *Lactobacilos plantarum*, especializado em metabolizar a arginina e competir contra bactérias enteropatogênicas devido a síntese de óxido nítrico). Os mecanismos específicos pelos quais a nutrição intraluminal realça a função imune também envolvem a ação do sistema nervoso no tubo digestivo e a síntese de neuropeptídeos (somatostatina, polipeptídeo vasoativo intestinal, substância P e peptídeos relacionados à calcitonina) com ação reguladora no sistema imune (1,19,20). Esta ação neuroendócrina pode justificar os potenciais efeitos imunossupressivos da nutrição parenteral, como o que foi verificado no estudo de Fong et al. (16). Um aporte enteral mínimo concomitante a nutrição parenteral pode atenuar esta ação imunossupressiva. É

importante o reconhecimento de que a administração de nutrientes por via intestinal pode precipitar isquemia intestinal nas situações de fluxo borderline, o que é mais comumente visto em pacientes usando vasopressores em doses elevada ou hipovolêmicos. Isquemia intestinal estabelecida gera um ambiente pró-inflamatório local e possibilita a perpetuação do estímulo ao surgimento de DMOS (5).

Dietas enterais imunomoduladoras no paciente grave

Uma área de intensos estudos e debates envolve a possível capacidade que alguns substratos energéticos teriam em melhorar a resposta imunológica de pacientes gravemente enfermos. Alguns ensaios avaliaram a eficácia de dietas imunomoduladoras em pacientes graves. Um destes, publicado por Cerra et al., em 1991 (21), foi um estudo prospectivo, cego e randomizado em 20 pacientes com politrauma, cirurgia de grande porte ou infecção pós-operatória, que recebiam dieta isonitrogenada e isocalórica entre uma apresentação standard e outra com arginina, nucleotídeos e ω -3 (seus efeitos são discriminados mais adiante). Embora a avaliação da resposta imune *in vitro* fosse melhor no grupo de estudo, não houve diferença entre os pacientes quando avaliados pelo desfecho a longo prazo e mortalidade. Outrossim, a amostra é demasiado pequena para a obtenção de resultados mais conclusivos. Bower et al. (22), em 1995, também estudaram os efeitos de uma dieta imunoestimulante em um estudo prospectivo, cego e randomizado, que arrolou 296 pacientes graves em terapia intensiva, os quais receberam dieta standard ou enriquecida com arginina, nucleotídeos e ω -3. Os autores concluíram que a administração precoce de dieta imunoestimulante a pacientes graves, particularmente se sépticos no momento da admissão, resultou em permanência hospitalar e complicações infecciosas menores. Neste estudo, os autores não avaliaram a resposta imune *in vitro*, como no estudo anterior, o que teria validado seus resultados e, mais importante, as dietas dos diferentes grupos não

eram isonitrogenadas nem isocalóricas. Mais recentemente, Barton (23), em 1997, escreveu uma excelente revisão sobre estes e outros estudos concebidos para avaliar a eficácia de dietas imunoestimulantes, e concluiu que, embora promissora, ainda carecemos de nível de evidências para a prescrição rotineira deste tipo de dieta. Heyland (24), a partir da revisão crítica de vários estudos que avaliavam os efeitos de nutrientes imunomoduladores em pacientes graves ou de elevado risco nutricional, atestou que apesar dos registros de que dietas imunomoduladoras modificam o metabolismo intermediário e levam à morte pacientes graves (evidências III e IV), os resultados de estudos prospectivos e controlados nesta população de pacientes não demonstraram qualquer benefício consistente em termos de redução de morbidades ou mortalidade (evidências I e II), de maneira que esse tipo de dieta não deve ser usado rotineiramente em pacientes criticamente doentes (recomendação grau A). Barton et al. (25) já havia previamente publicado uma revisão com conclusões semelhantes. Finalmente, uma meta-análise foi recentemente publicada por Beale et al. (26). Trata-se de uma revisão de dietas imunomoduladoras, publicadas no período entre 1967 e 1998, das quais 12 estudos controlados e randomizados (dieta standard versus dieta imunomoduladora) foram selecionados, totalizando 1.557 pacientes. As variáveis avaliadas foram mortalidade, infecção, dias de ventilação mecânica, permanência na unidade de terapia intensiva e hospitalar, diarreia, ingestão calórica e nitrogenada. A meta-análise foi realizada em termos de intenção de tratamento. Não houve diferença na mortalidade, porém, houve redução nas taxas de infecção, dias de ventilação mecânica e permanência hospitalar no grupo tratado. Concluiu-se que os benefícios da imunonutrição enteral são mais pronunciados em pacientes cirúrgicos, e que as reduções da permanência hospitalar e infecção têm implicações econômicas.

Nutrientes específicos e suas ações imunológicas

A literatura que tem abordado a ação de

elementos da nutrição na imunidade é vasta. Infelizmente, ainda carecemos de comprovadas evidências para o uso regular destes nutrientes, embora revisões e estudos atuais, melhor desenhados, apontem para uma positiva expectativa em relação aos potenciais benefícios destes nutrientes. Os mais estudados são a glutamina, arginina, ácidos graxos poliinsaturados ω -3, taurina e nucleotídeos.

Glutamina

É o mais abundante aminoácido no organismo, sendo considerado não essencial no indivíduo saudável. É primariamente sintetizado no músculo esquelético e pulmões, servindo como combustível para enterócitos e leucócitos e como precursor da síntese de nucleotídeos e glutatona (anti-oxidante); é também responsável pela manutenção do equilíbrio ácido-básico, entre outros propósitos. Durante estresse com catabolismo, a avidéz dos enterócitos e leucócitos por glutamina pode exceder a síntese, tornando este aminoácido condicionalmente essencial. A síntese de glutamina muscular é altamente sensível à regulação por glicocorticóides e a resposta ao estresse determina um elevado consumo do aminoácido, diminuindo sua produção no pólo intracelular e implicando na síntese “de novo”. Aproximadamente 60% da glutamina consumida provém desta neo-síntese. Com a evolução do processo, exaurem-se as reservas naturais e a síntese diminui, tornando a correção, por meio de administração exógena, bastante atraente.

Uma variedade de estudos investigaram os efeitos da suplementação nutricional de glutamina na sepse. Os primeiros relatos que documentaram benefícios com a suplementação de glutamina em humanos foram publicados no início desta década e reportavam-se à administração parenteral deste aminoácido. Atualmente ainda carecemos de informações tais como melhor via, dose e o momento de sua utilização. Acredita-se que a administração enteral limita suas ações ao nível do tubo digestivo sem o impacto sistêmico demonstrado em modelos e humanos quando da oferta parenteral. Embora os benefícios da

suplementação de glutamina sejam mais evidentes a partir de estudos em modelos experimentais, estudos clínicos sobre seus efeitos existem e sugerem efeitos benéficos no desfecho dos pacientes. A dose proposta oscila na faixa de 0,3g/Kg/dia (1,17,27,28).

Arginina

É considerado um aminoácido não essencial em indivíduos normais. Apresenta potenciais propriedades realçadoras da resposta imune, em função de ações como estimulação da síntese de hormônio do crescimento, glucagon, prolactina e liberação de insulina. Adicionalmente, é um precursor da síntese de óxido nítrico, um potente reagente do oxigênio, e apresenta funções que abrangem a síntese protéica hepática, redução do tono muscular, vasodilatação e redução do crescimento bacteriano e tumoral. Promove, também, retenção nitrogenada e tem papel fundamental no metabolismo do nitrogênio, creatina e síntese de poliaminas, importantes na transcrição do DNA e translação do RNA. Todos estes dados foram demonstrados em estudos em modelos experimentais ou *in vitro*. Estudos em humanos demonstraram isoladamente algumas dessas propriedades (aumento da massa do timo, melhora do ritmo e qualidade de cicatrização e melhoras em testes imunológicos). Ainda necessitamos de comprovação e evidência definitivas sobre os benefícios da suplementação de arginina na nutrição de pacientes graves no que concerne à mortalidade. Quando administrada, não deve exceder a dose de 5% do valor energético total administrado, evitando-se assim os riscos de uma pronunciada síntese de óxido nítrico (1,29).

Taurina

É um aminoácido sulfurado derivado do metabolismo da metionina e cisteína. Está presente em elevadas concentrações na maioria dos tecidos e em particular nas células que medeiam a resposta inflamatória, tais como os fagócitos polimorfonucleares. Suas funções biológicas ainda permanecem amplamente desconhecidas. Postula-se ações como estabilização de membranas, síntese de sais

bilíares, ações antioxidantes, manutenção da homeostasia do cálcio, estimulação da glicólise e glicogênese, modulação do crescimento, osmorregulação e visão. Estudos *in vitro* demonstram que a taurina mantém a viabilidade de linfócitos cultivados, mantém a capacidade fagocítica de neutrófilos em condições adversas (hiperlipidemia) e possui propriedades antioxidativas em diversas células. Recentemente, demonstrou-se que ofertado em uma dose de 3g/dia para pacientes com diminuída fração de ejeção do ventrículo esquerdo, determinava melhora do rendimento cardíaco em relação aos controles com seis semanas de uso. Portanto, embora considerada como uma molécula inerte, taurina apresenta-se como importante elemento na regulação das respostas pró-inflamatórias durante o estresse (30).

Nucleotídeos

Servem de unidades estruturais para a síntese de DNA, RNA, ATP e AMP cíclico, além de moléculas responsáveis pela transferência de energia (NAD, NADP e FAD). Estas características permitem a inferência sobre suas propriedades imunomoduladoras. No entanto, não existem evidências de que a suplementação de dietas com nucleotídeos interfira favoravelmente no desfecho dos casos. Relatos recentes apontam para benefícios na reparação intestinal em doença inflamatória do cólon com a administração parenteral de nucleotídeos (1,31,32).

Ácidos graxos ω -3

Lipídios dietéticos são componentes fundamentais para a sobrevivência celular, basicamente na preservação estrutural e funcional das membranas celulares. Ácidos graxos ω -3 e ω -6 não podem ser sintetizados pelo organismo e portanto são componentes essenciais da dieta em humanos. Muitas das mediações inflamatórias associadas à sepse e a DMOS incluem a síntese de prostaglandinas, leucotrienos e fatores plaquetários, os quais são metabólitos de ácidos graxos ω -6. Em geral, eicosanóides formados a partir de ácidos graxos ω -3 são menos potentes nas respostas

biológicas, incluindo o estímulo à produção de citocinas e respostas inflamatórias. Estudos clínicos bem controlados têm demonstrado que uma intervenção dietética com aumentadas quantidades de ácidos graxos ω -3 altera o desenvolvimento de doença cardiovascular, processos inflamatórios, desordens autoimunes, infecção, rejeição a enxertos e doenças renais. Não existe um consenso sobre as doses de lipídios na composição da dieta nem sobre a proporção entre esses dois diferentes tipos de ácido graxo. Especula-se, entretanto, uma relação próxima a 10:1 (ω -6: ω -3) (1,17).

Carnitina

É responsável pelo transporte de triglicerídeos de cadeia longa ao interior da mitocôndria para oxidação. Sua síntese está diminuída durante o estresse (não é uma proteína de fase aguda), o que pode comprometer o metabolismo deste tipo de lipídio e gerar o seu acúmulo plasmático e, portanto, riscos de imunossupressão e piora da função respiratória. Também pode estar diminuída em pacientes submetidos à diálise peritoneal. Nestas situações pode ser necessária a repleção de carnitina (33).

Conclusão

A contribuição do tubo digestivo na resposta ao estresse, envolvendo especificamente a modulação imunológica de pacientes graves, é fundamental. A tentativa da manutenção de um epitélio digestivo trófico parece adequada em pacientes portadores de doenças graves com catabolismo. A nutrição específica do tubo digestivo compreende a administração precoce de substratos energéticos, modulada com fibras solúveis e insolúveis e, possivelmente, agentes pró-bióticos (ecoimunonutrição). O uso de dietas imunomoduladoras, associando glutamina, arginina, taurina, ácido graxo ω -3, carnitina e nucleotídeos, não obteve dos estudos clínicos suficiente nível de evidência que suporte seu uso rotineiro em pacientes de risco com intuito de reduzir a mortalidade. Entretanto, há dados convincentes sobre os benefícios

proporcionados por todos esses elementos, como melhora da cicatrização, melhora da resposta imune, retenção nitrogenada, diminuição de infecção e redução da permanência hospitalar, o que parece ter implicações econômicas favoráveis. Um problema na avaliação destes nutrientes é a ausência de trabalhos que estudem a resposta destes agentes imunomoduladores isoladamente, e não combinados em uma mesma dieta, ainda que suas ações combinadas teoricamente pareçam complementar e incrementar efeitos.

É bem estabelecido que a ação destes nutrientes exige rotas metabólicas viáveis, com enzimas e co-fatores em quantidades adequadas. Estes são muitas vezes representados por vitaminas e oligoelementos, os quais devem compor a prescrição de suporte nutricional.

Referências

1. Alverdy JC, Faber EM. Nutrition and immunity. In: Zaloga GP, editor. Nutrition in critical care. St Louis: Mosby; 1994. p. 545-56.
2. McVay LD. Immunology of the gut. In: Rombeau JL, Takala J, editors. Gut dysfunction in critical illness. Germany: Springer; 1996. p. 76-101.
3. Rundles SC, Lin DH. Nutrition and the immune system of the gut. Nutrition 1998;14:573-9.
4. Sinclair DG, Evans TW. Increased Gastrointestinal Permeability. In: Rombeau JL, Takala J, editors. Gut dysfunction in critical illness. Germany: Springer; 1996. p. 202-16.
5. Haglund U, Bulkley G, Granger D. On the pathophysiology of intestinal ischemic injury. Acta Chir Scand 1987;153:321-4.
6. Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992;339:195-9.
7. Cook DJ, Fuller HD, Guyat GH, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. N Engl J Med 1994;330:377-81.
8. Deitch EA, Maejima K, Berg R. Effect of oral antibiotics and bacterial overgrowth on the translocation of the GI tract micro-flora in burned rats. J Trauma 1985;25:385-92.
9. Deitch EA, Morrison J, Berg R, et al. Effect of hemorrhagic shock on bacterial translocation, intestinal morphology, and intestinal permeability in conventional and antibiotic-decontaminated rats. Crit Care Med 1990;18:529-36.
10. Russel DH, Barreto JC, Klemm K, et al. Hemorrhagic shock increases macromolecular permeability in the rat. Shock 1995;4:50-5.
11. Rush BF, Sori AJ, Murphy TF, et al. Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock. Ann Surg 1988;207:549-54.
12. Alexander JW, Boyce ST, Babcock GF, et al. The process of microbial translocation. Ann Surg 1990;212:496-512.
13. Nieuwenhuijzen GAP, Haskel Y, Lu Q, et al. Macrophage elimination increases bacterial translocation and gut origin septicemia but attenuate symptoms and mortality rate in a model of systemic inflammation. Ann Surg 1993;218:791-9.
14. Nieuwenhuijzen GAP, Meyer MPD, Hendriks TH, et al. Deficiency of complement factor C5 reduces early mortality but does not prevent organ damage in an animal model of multiple organ failure. Crit Care Med 1995;23:1686-93.
15. Redl H, Bahrami S, Schlag G. Is bacterial translocation clinically relevant? In: Rombeau JL, Takala J, editors. Gut dysfunction in critical illness. Germany: Springer; 1996. p. 150-63.
16. Fong Y, Marano MA, Barber A, et al. Total parenteral nutrition and bowel rest modify the metabolic response to endotoxin in humans. Ann Surg 1989;210:449-56.
17. Lowry SF, Thompson III WA. Nutrient modification of inflammatory mediator production. New Horizons (Frontiers in critical care nutrition) 2:164-74, 1994.
18. Mainous MR, Block EFJ, Deitch EA. Nutritional support of the gut: how and why. New Horizons (Frontiers in critical care nutrition) 1994;2:193-201.
19. Bengmark S. Ecoimmunonutrition: a challenge for the third millennium. Nutrition 1998;14:563-72.
20. Andoh A, Bamba T, Sasaki M. Physiological and anti-inflammatory roles of dietary fiber and butyrate in intestinal functions. JPEN 1999;23(Suppl):70-3.
21. Cerra FB, Lehmann S, Konstantinides N, et al. Improvement in immune function in ICU patients by enteral nutrition supplemented with arginine, RNA and menhaden oil is independent of nitrogen balance. Nutrition 1991;7:193-9.

22. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al. Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: results of a multicenter, prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1995;23:436-49.
23. Barton RG. Immune-enhancing enteral formulas: are they beneficial in critically ill patients? *NCP* 1997;12:51-62.
24. Heyland DK. Nutritional support in the critically ill patient: a critical review of the evidence. In: Cook DJ, Levy MM, editors. *Critical Care Clinics. Evidence-Based Critical Care Medicine*. 1998. p.423-40.
25. Heyland DK, Cook DJ, Guyatt GH. Does the formulation of enteral feeding products influence infectious morbidity and mortality rates in the critically ill patient? A critical review of the evidence. *Crit Care Med* 1994;22:1192-202.
26. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ. Immunonutrition in the critically ill: a systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999;27:2799-805.
27. Van Acker BAC, Van Meyenfeldt MF, Van der Hulst RRW, et al. Glutamine: the pivot of our nitrogen economy? *JPEN* 1999;23(Suppl):45-8.
28. Saito H, Furukawa S, Matsuda T. Glutamine as an immunoenhancing nutrient. *JPEN* 1999;23(Suppl):59-61.
29. Evoy D, Lieberman MD, Fahey III TJ, Daly JM. Immunonutrition: the role of arginine. *Nutrition* 1998;14:611-7.
30. Redmond HP, Stapleton PP, Neary P, Hayes DB. Immunonutrition: the role of taurine. *Nutrition* 1998;14:599-604.
31. Tsujinaka T, Kishibuchi M, Lijima S, et al. Nucleotides and intestine. *JPEN* 1999;23(Suppl):74-7.
32. Grimble RF, Grimble GK. Immunonutrition: role of sulfur amino acids, related amino acids, and polyamines. *Nutrition* 1998;14:605-10.
33. Feller AG, Rudman D. Role of carnitine in human nutrition. *J Nutr* 1988;118:541-47.

Efeitos protetores do choque térmico na sepse e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica

João M.L. Fonseca¹, Sergio P. Ribeiro²

Sepse, disfunção orgânica múltipla e a síndrome da angústia respiratória aguda são as maiores causas e mortalidade nas unidades de terapia intensiva. Estudos em animais de laboratório demonstram que esta forma de injúria pode ser atenuada ou mesmo abolida se um fenômeno, conhecido como resposta ao estresse ou resposta ao choque térmico, for ativado. A resposta ao choque térmico, caracterizada pela suspensão transitória da produção da maioria das proteínas e pela ativação das proteínas do choque térmico (heat shock proteins - HSP), mostrou-se protetora a células e a animais de laboratório se desencadeada antes, ou imediatamente, que uma injúria letal. Os mecanismos pelos quais a resposta ao choque térmico é protetora não são claros, mas as proteínas do choque térmico parecem exercer um papel fundamental. Este artigo resume a literatura atual dos efeitos da resposta ao choque térmico em proteger células, órgãos e animais de laboratório de formas letais de sepse experimental.

Unitermos: Proteínas do choque térmico; sepse; síndrome da resposta inflamatória sistêmica; síndrome da angústia respiratória aguda.

Protective effects of heat shock on sepsis and on the systemic inflammatory response syndrome

Sepsis shock, multiorgan dysfunction and the acute respiratory distress syndrome are major contributors to morbidity and mortality in intensive care units. Animal studies have shown that these forms of injury can be attenuated or prevented if a phenomenon, called the stress response, is activated. The stress response, characterized by a transient downregulation of most cellular products and the upregulation of heat shock proteins (HSP), has been shown to provide protection to cells and experimental animals if triggered prior to or at an otherwise lethal injury. The mechanisms by which the stress response is protective are not known with certainty, but HSP appear to play an important role. This article summarizes the current literature on the effects of the stress response in protecting cells, organ systems and laboratory animals from lethal forms of systemic and organic damage.

Key-words: Heat shock proteins; sepsis; systemic inflammatory response syndrome; acute respiratory distress syndrome.

Revista HCPA 1999;19(3):396-406

¹ Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Correspondência: Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Departamento de Medicina Interna, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Medicina Intensiva – CTI, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Introdução

Sepse e suas conseqüências clínicas, tais como a Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) e a Síndrome de Disfunção de Múltiplos Órgãos (SDMO), continuam sendo os maiores contribuintes das altas taxas de mortalidade e morbidade em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). O tratamento convencional da sepse, a princípio baseado em terapia antimicrobiana e de suporte ventilatório e hemodinâmico, não evoluiu nos últimos anos a ponto de diminuir taxas de mortalidade. Com o conhecimento advindo da pesquisa básica de que sepse e suas conseqüências orgânicas estão relacionadas a uma ativação descontrolada do sistema imunológico do hospedeiro em resposta a um insulto infeccioso, ou não infeccioso, no caso da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) – na última década foram produzidos vários estudos experimentais e clínicos na tentativa de obter terapêuticas mais específicas e efetivas (4,16,24,29). Em estudos animais, o uso de anticorpos específicos contra mediadores inflamatórios presentes na cascata séptica como o Fator de Necrose Tumoral (TNF- α), Interleucina 1- β (IL 1-b) entre outros, diminuíram taxas de mortalidade no laboratório, atuando na profilaxia da instalação da síndrome séptica (2,28,44). Infelizmente, os resultados de estudos clínicos utilizando estratégias semelhantes foram desapontadores, não demonstrando diminuição de mortalidade e, em alguns estudos, demonstrando até piora da sobrevida quando novas terapias foram utilizadas (3,17,19,45).

Uma abordagem potencial para este problema é a de fazer uso de um mecanismo natural de defesa celular presente em todos os organismos vivos, da célula vegetal à célula humana, fenômeno denominado de resposta ao estresse ou resposta ao choque térmico, nome utilizado pela descoberta das proteínas de choque térmico após um aquecimento breve e controlado de células de *Drosophila melanogaster*. Este mecanismo, quando desencadeado previamente ou mesmo no início de modelos experimentais de infecção sistêmica ou de SIRS, mostrou-se protetor, com diminuição de mortalidade e

abrandamento das lesões teciduais. Esta proteção parece estar relacionado à síntese de proteínas intracelulares chamadas de proteínas de choque térmico ou *heat shock proteins* (HSP).

Reação imunológica, sepse e resposta inflamatória sistêmica

Infecção e mesmo qualquer outro tipo de lesão orgânica grave são freqüentemente acompanhados por uma reação imunológica sistêmica, ocasionando desarranjo metabólico significativo e danos vasculares, ainda que à distância, evoluindo, nos casos mais graves, como uma síndrome devastadora de colapso hemodinâmico, choque e morte. O conhecimento desta seqüência destruidora de eventos é rudimentar. Sabe-se, através de modelos em animais, que ocorre uma ativação descontrolada do sistema imunológico. Mediadores pró-inflamatórios e anti-inflamatórios são sintetizados e mobilizados na intenção de proteger o organismo. Há evidências que mostram que um segmento externo de bactérias gram negativas (lipídio A, lipopolissacrídeo, LPS) – a endotoxina – pode desencadear esta cascata inflamatória (5,15). Quando exposto ao plasma, a endotoxina bacteriana liga-se a proteínas específicas, que por sua vez se ligam a receptores de membrana em monócitos e macrófagos, ativando-os para a liberação de mediadores inflamatórios específicos (13,40,54).

Agindo a endotoxina como um gatilho exógeno, reconhece-se hoje que mediadores imunológicos liberados mantêm esse estado inflamatório, desenvolvendo mesmo uma seqüência de eventos chamada de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), – a ativação do mecanismo de defesa do hospedeiro de forma intensa, desencadeada pela invasão dos microorganismos e seus produtos, que perpetua um estado de desequilíbrio e gera dano direto no endotélio vascular (30). As conseqüências clínicas desta seqüência de eventos são várias, incluindo coagulação intravascular disseminada (CIVD), insuficiência renal, SDMO e Lesão Pulmonar Aguda ou SARA (5,39,43). A gravidade de manifestações decorrentes dessa reação

inflamatória sistêmica e sua perpetuação no organismo pode conduzir ao choque irreversível e morte.

O tratamento convencional da sepse e suas complicações consiste em antibioticoterapia para o insulto bacteriano, ventilação mecânica promovendo o suporte necessário na insuficiência respiratória, drogas vasoativas para tentar controlar o choque hemodinâmico. Embora essas estratégias tenham sido intensamente estudadas por muitos anos, tem sido difícil documentar diminuição nas taxas de mortalidade, permanecendo até hoje na faixa dos 50%, chegando a 70% de mortalidade quando se apresenta como choque séptico. Avançando-se no conhecimento dos mecanismos fisiopatológicos da síndrome, assim como na demonstração de que se trata de uma resposta inflamatória sistêmica de grandes proporções, uma nova estratégia terapêutica chamada imunoterapia ganhou destaque na área de pesquisa experimental e clínica. Apesar do grande avanço no conhecimento da etiopatogenia e fisiopatologia da sepse, a maior dificuldade encontrada está no fato de não se conhecer um mediador central na cascata inflamatória da sepse. Por algum tempo, o fator de necrose tumoral (TNF- α), assim como a endotoxina bacteriana, foram considerados como mais importantes desencadeadores da cascata inflamatória na sepse. Os estudos clínicos que utilizaram anticorpos específicos para antagonizar estes e outros mediadores foram desapontadores, não demonstrando diminuição de mortalidade (1,2,6,41,49,55, 20,45). Portanto, a necessidade de desenvolver sistemas terapêuticos efetivos baseados no conhecimento imunoinflamatório se faz presente até o momento.

Proteínas de choque térmico (HSP)

Pode-se criar situações de estresse orgânico em laboratório por diversos meios, entre os quais a resposta ao choque térmico obtido pelo aquecimento breve e controlado de animais de experimentação ou mesmo culturas de células (estresse térmico). Outra forma são injeções de substâncias tóxicas como o arsenito de sódio (meios não térmicos) em doses

suficientes para desencadear a formação das HSP, mas não tão altas a ponto de serem letais ao organismo. A resposta de choque térmico desencadeada por esses insultos previamente a uma lesão orgânica potencialmente letal se mostrou protetora em um número de modelos experimentais. Há evidência experimental significativa demonstrando que a indução da resposta ao choque térmico, seja tanto por aquecimento ou por meios não térmicos, protege ratos contra os efeitos letais de sepse experimental (11,48), contra a lesão pulmonar induzida pela instilação intratraqueal de fosfolipase A₂ (PLA₂) (47), ou da exposição prolongada a altas frações de oxigênio (53), modelos experimentais conhecidos por causar lesões orgânicas significativas e letais.

Esse mecanismo de proteção pode ser relacionado diretamente a uma família de proteínas produzidas durante a resposta ao estresse – as HSP. Essas proteínas estão vinculadas ao desenvolvimento de termotolerância, isto é, o pré-tratamento com uma exposição subletal ao calor induz a síntese das HSP. Animais pré-aquecidos submetidos a um aquecimento posterior, mas potencialmente letal, apresentam taxas de sobrevivência maiores quando comparados a controles que não foram aquecidos previamente (e sem indução de HSP).

Atribui-se as HSP um papel biológico maior em se tratando de proteção a insultos. Diversos estudos sugerem que HSP atuam protegendo as células dos efeitos tóxicos (8,26,27,50). A indução das HSP é extremamente rápida, intensa e prioritária em relação à produção de todas as outras proteínas - um padrão de resposta emergencial (27).

A maioria dos estudos correlacionam o fenômeno da tolerância com a indução de HSP, particularmente com proteínas da família de 70 kilodaltons de peso molecular (70kDa) (25). O colapso dos filamentos intermediários ao redor do núcleo (12) e a redistribuição de membros da família HSP70 do núcleo para o nucléolo (51) tem sido associados com citoproteção. O papel protetor das HSP parece estar relacionado à associação física entre as HSP e proteínas em processo de formação (36). Por causa desta função específica, as HSP são chamadas guias

moleculares.

Estudos *in vivo* da indução de HSP

Há evidência experimental demonstrando que a resposta ao choque térmico, se aplicada previamente a um estímulo de outro modo letal, é protetora *in vivo*. Em muitos estudos, a resposta de choque térmico foi produzida por exposição de animais a breves períodos de hipertermia não letal. Em nossos estudos, ratos foram anestesiados e colocados em uma incubadora infantil pré-aquecida (41°C) até suas temperaturas retais atingirem 42,5°C, com tempo aproximado de aquecimento de 45 minutos. Esse protocolo foi bem tolerado pelos animais, não produzindo mortalidade, mas estímulo suficiente para induzir as HSP em vários órgãos num padrão homogêneo (47,53). Demonstramos que a proteína de choque térmico de 72 kilodaltons de peso molecular (HSP72kDa) – a HSP mais induzível e usada na maioria dos estudos como marcador molecular da indução da resposta ao estresse – está presente nos pulmões 2 horas após a exposição ao calor, permanecendo em altos níveis nos tecidos por cerca de 72 horas (47,53).

Usando protocolos de aquecimento similar ao que utilizamos, Ryan et al (38) injetaram endotoxina bacteriana - como modelo experimental da SIRS e sepse - para determinar se o aquecimento prévio seria protetor. A administração de doses letais de endotoxina bacteriana (20mg/kg de *E. coli*) em ratos que haviam sido expostos ao estresse térmico 24 horas antes da injeção de endotoxina resultou em uma taxa de mortalidade de zero, em comparação com um grupo de animais

expostos somente à endotoxina, que tiveram 72% de taxa de mortalidade. Em um estudo similar, camundongos foram protegidos da alta mortalidade observada após a injeção de endotoxina bacteriana (*E. coli*, 20mg/kg, intra-peritoneal), quando previamente tratados com hipertermia (21). Em conjunto, esses estudos sugerem que, submetendo animais ao choque térmico 18-24 horas antes de um modelo letal de sepse ou SIRS, ocorre um efeito benéfico, com diminuição significativa da mortalidade.

Assim como diminuição nas taxas de mortalidade relacionadas a modelos experimentais de sepse e SIRS, a resposta ao estresse também promove proteção específica a certos órgãos. Winston et al (53) expuseram ratos a breves períodos de aquecimento e, 18 horas após, a 100% de oxigênio por 60 horas, em um modelo experimental de lesão pulmonar aguda por hiperóxia. Os ratos que foram expostos ao estresse térmico mostraram menor evidência de lesão pulmonar induzida por hiperóxia do que animais não expostos previamente ao choque térmico. Da mesma forma, Villar et al (47) pré-aqueceram ratos e instilaram fosfolipase A₂ (PLA₂), um modelo experimental de lesão pulmonar aguda, nas traquéias destes animais 18-24 horas após o choque térmico. Sob condições controladas, 27% dos animais não aquecidos morreram em 48 horas após a instilação de PLA₂, comparados com a mortalidade zero no grupo de animais que receberam pré-tratamento com calor. Importante, também, é que a lesão pulmonar induzida por PLA₂ em animais pré-aquecidos foi significativamente menor, sugerindo a proteção de sistemas orgânicos individualmente.

Usando um modelo experimental de sepse

Tabela 1. Taxas de mortalidade 18 horas após ligadura cecal com perfuração (CLP - Sepse) e 7 dias após a remoção do ceco, em ambos grupos de ratos sépticos. Modificado de (48)

Após Sepse	Controle	Aquecidos	P
18 h	25	0	< 0.005
7 dias	69	21	< 0.01
n	16	14	

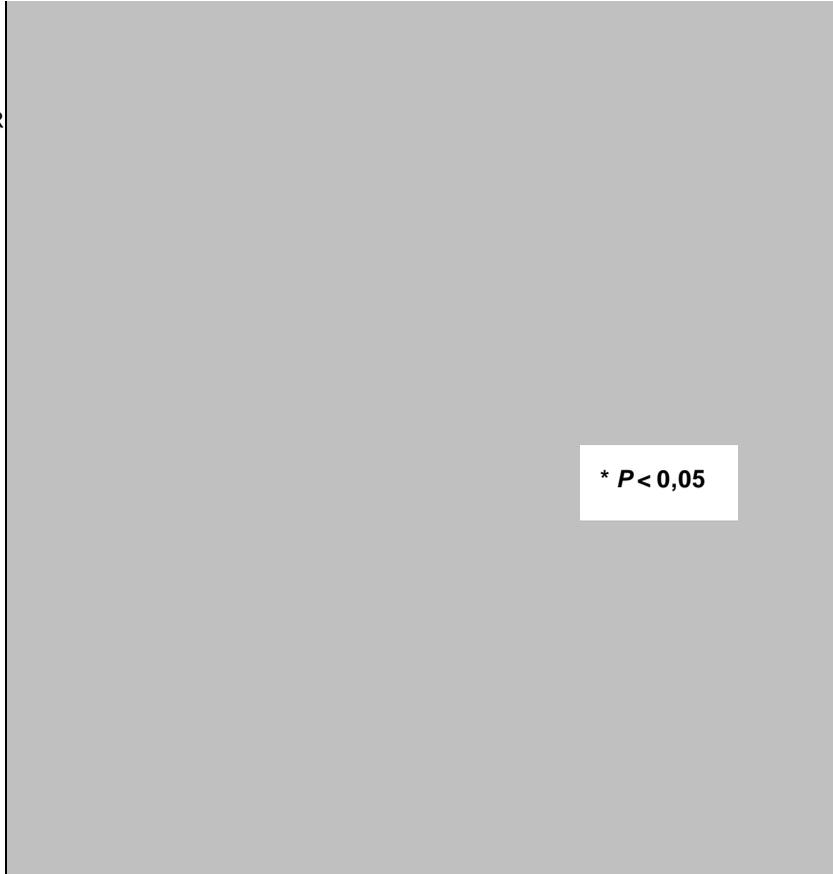


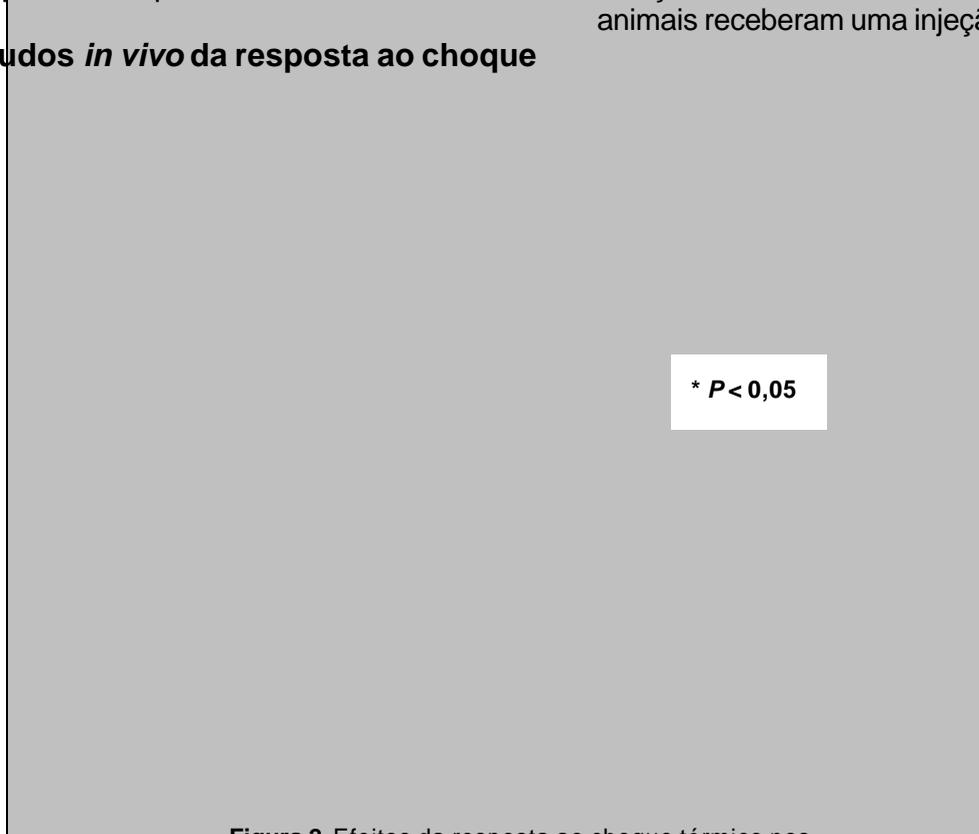
Figura 1. Seguimento da mortalidade de ratos após sepse experimental (ligadura cecal com perfuração - CLP). Os animais foram randomizados em dois grupos de 31 animais e receberam injeção intravenosa de solução salina (quadrados) ou injeção de arsenito de sódio (círculos), 18 horas antes da sepse. Notar que 6 horas após a ligadura cecal com perfuração, todos os animais tinham recuperado da anestesia e da cirurgia. Dezoito horas após CLP, 42% dos animais injetados com soro fisiológico e 6,5% dos animais injetados com arsenito de sódio tinham morrido ($P=0,002$). Nas 24 horas, as taxas de mortalidade foram de 45% e 16%, respectivamente ($P=0,026$). Modificado de (35)

cl clinicamente mais relevante, a ligadura do ceco e subsequente perfuração (9,52), Villar et al (48) demonstraram que ratos pré-aquecidos também são protegidos contra sepse experimental. Nesse estudo, 18 horas após ligadura cecal e perfuração, 25% dos ratos não aquecidos tinham ido ao óbito, comparado com nenhuma morte no grupo de animais sépticos mas pré-aquecidos. Sete dias após a intervenção a proteção foi ainda evidente, com 69% de mortalidade comparada com 20%, respectivamente (tabela 1). Os pulmões dos animais sépticos apresentavam evidências de infiltrado inflamatório agudo, formação precoce de membrana hialina e atelectasias. Em contraste, pulmões de animais aquecidos e sépticos mostraram uma arquitetura relativamente normal e menor evidência de edema pulmonar.

Após determinar que um período breve e não-letal de aquecimento (estresse por calor) foi suficiente para fazer ratos tolerantes a sepse (48), examinamos a hipótese de que esses efeitos pudessem ser obtidos por meios não térmicos. Desde que aquecimento poderia estar associado com mecanismos não específicos, não relacionados a resposta ao estresse, usamos arsenito de sódio, um derivado do arsênico usado em pesticidas. A injeção de arsenito de sódio mostrou-se efetiva na indução das proteínas de choque térmico (HSP72kDa) em pulmões, com um padrão dose e tempo dependente, semelhante aquele encontrado por Brown e Rush (7) em rins, coração e fígado. Para determinar se a indução de HSP72kDa utilizando métodos não térmicos seria também protetora, utilizamos arsenito de sódio num modelo experimental de injeção de

endotoxina bacteriana em ratos (35). Nesse estudo, foi aplicado 6 mg/kg de arsenito de sódio em ratos – um tratamento que não induz resposta febril, mas induz HSP72kDa nos pulmões – e, 18 horas depois, foram expostos à endotoxina bacteriana. Quarenta e cinco por cento dos animais controle – injetados com placebo e submetidos à sepse – morreram nas primeiras 24 horas. Entretanto, apenas 6% dos animais injetados com arsenito de sódio e posteriormente tornados sépticos foram ao óbito no mesmo período (figura 1). Esses estudos, portanto, abrem a possibilidade de eventualmente serem úteis como estratégias terapêuticas no contexto clínico, embora o arsenito de sódio seja substancialmente tóxico e o aquecimento, por si, possa ser muito comprometedor para o sistema nervoso central.

Estudos *in vivo* da resposta ao choque



* $P < 0,05$

Figura 2. Efeitos da resposta ao choque térmico nos níveis plasmáticos do Fator de Necrose Tumoral- α (TNF- α) de ratos. Os animais tratados apenas com endotoxina bacteriana (LPS) tinham concentrações de TNF significativamente maiores comparadas com animais que haviam sido expostos ao choque térmico (Aquecimento - A) ou ao arsenito de sódio (AS) 18 horas antes da endotoxina bacteriana (* $P < 0,0001$). A área calculada sob as curvas demonstraram uma diminuição de 56% no grupo aquecido e de 59% no grupo arsenito de sódio, comparados ao grupo injetado com endotoxina apenas ($P < 0,005$). Modificado de (36).

térmico e mediadores inflamatórios

Dada a importância do fator de necrose tumoral- α (TNF- α) como mediador central na sepse e na SARA, formulamos a hipótese de que o mecanismo pelo qual a resposta ao choque térmico exerceria proteção estivesse relacionado com a redução de níveis de TNF- α plasmáticos, fazendo os animais mais resistentes à sepse (36). Para examinar essa hipótese, randomizamos ratos em 3 grupos: controles, que inicialmente receberam uma injeção salina (C); animais submetidos a choque térmico (A); e ratos injetados com arsenito de sódio (AS). Subseqüente ao tratamento inicial, os animais voltaram para suas gaiolas por 18 horas para recuperação e indução de HSP. No final deste período, os animais receberam uma injeção de endotoxina

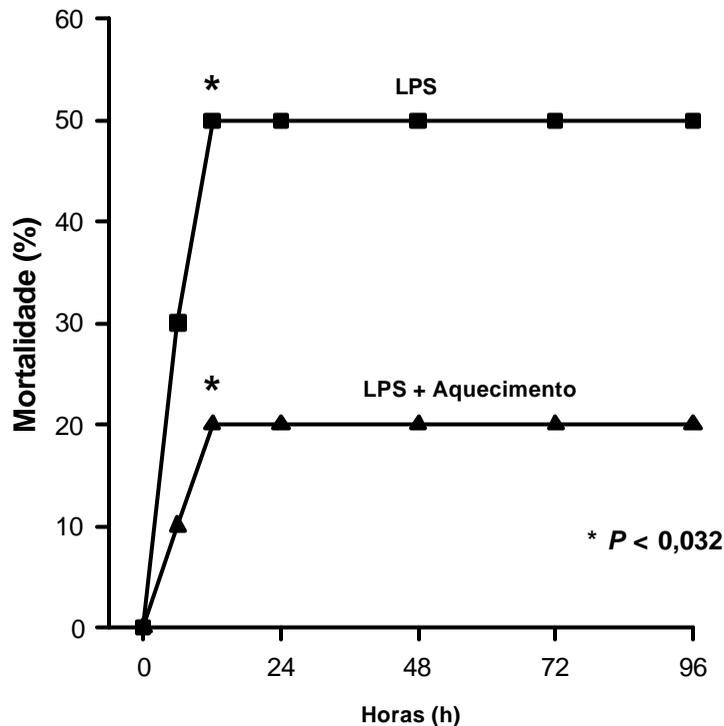


Figura 3. Ratos receberam injeções intravenosas de endotoxina bacteriana (LPS, *E. coli*, 15mg/kg) e foram randomizados para receber nenhum tratamento (controle) ou foram expostos ao choque térmico (aquecimento) até a temperatura retal de 41°C. As taxas de mortalidade foram de 52% e 20% respectivamente (* $P=0,039$).

bacteriana (20mg/kg, EV, *Salmonella typhosa*). Achemos concentrações significativamente maiores de TNF- α plasmático em 1 e 2 horas após a injeção de LPS no grupo controle quando comparado a ratos que haviam sido expostos à resposta ao choque térmico (A e AS) 18 horas antes da injeção de endotoxina, sugerindo que, de alguma forma, a resposta ao choque térmico estava modulando a resposta inflamatória à endotoxina (figura 2). Portanto, nos estudos anteriores, pudemos demonstrar que a indução da resposta ao choque térmico, previamente a um insulto letal, diminui mortalidade em modelos experimentais de sepse e SIRS, assim como diminui a produção da resposta inflamatória sistêmica associada a estes modelos.

A possibilidade de que o choque térmico poderia também ser protetor se induzido após o início do processo infeccioso sistêmico também foi alvo de nossas atenções (10), principalmente por sua similaridade com a realidade clínica. Para minimizar o efeito

somatório da injeção de endotoxina e da hipertermia, diminuímos ambos os estímulos, por redução da dose de endotoxina assim como o período de exposição ao calor. Nesse estudo prospectivo e randomizado, ratos foram anestesiados e injetados com uma LD₅₀ (dose letal para mortalidade de 50%) de endotoxina de *E. coli* (15mg/kg – em nossos estudos prévios nós administramos 20mg/kg de endotoxina). Imediatamente após se tornarem sépticos com a injeção endovenosa de endotoxina, os animais foram randomizados para não receber nenhum tratamento (controle) ou serem submetidos à febre induzida a 41°C (em nossos protocolos anteriores os ratos atingiam 42,5°C). A injeção de endotoxina bacteriana no grupo controle não produziu febre enquanto que animais expostos ao choque térmico (febre induzida) – após a injeção de endotoxina – aumentaram a temperatura corporal e a presença de HSP72kDa nos pulmões (confirmando o desencadear da resposta ao choque térmico). Doze horas após

o início da sepse experimental, as taxas de mortalidade no grupo controle injetado apenas com endotoxina foi de 52%. Em contraste, animais que foram injetados com endotoxina e posteriormente submetidos ao estresse térmico (febre induzida) demonstraram uma taxa de mortalidade de apenas 20% ($P=0.039$) (figura 3). O aumento na sobrevivência de animais sépticos que foram expostos a febre artificialmente induzida (estresse por calor) foi associado com uma redução significativa nos níveis plasmáticos de TNF- α e IL-1 β (figura 4). Os resultados deste estudo sugerem que a resposta ao choque térmico, mesmo induzida

após o início da sepse experimental, tem o potencial de modular a resposta inflamatória e diminuir a mortalidade associada à sepse.

Implicações clínicas e conclusões

Os estudos acima citados demonstram que a inibição ou atenuação da resposta inflamatória sistêmica através da febre induzida (choque térmico) produz efeitos benéficos em modelos experimentais de sepse e SIRS. De forma diferenciada da imunoterapia, cujos anticorpos atuam no bloqueio da expressão de um único mediador por vez, o uso da hipertermia

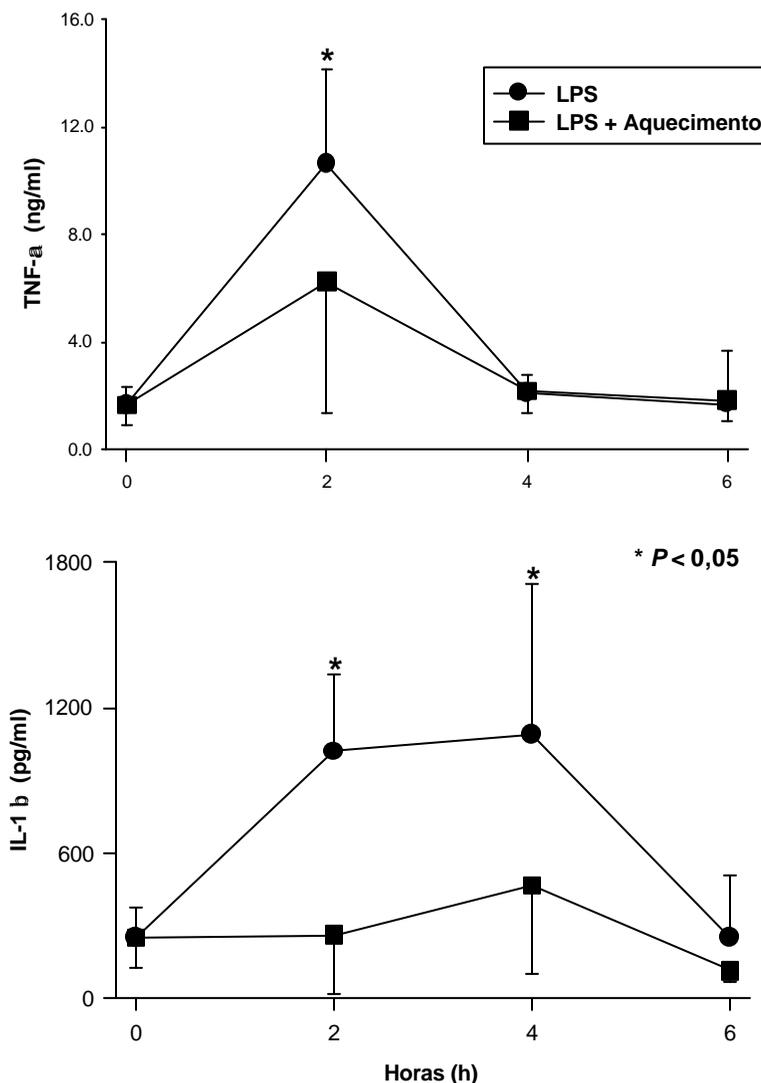


Figura 4. Níveis plasmáticos de TNF α e IL-1 β às 0, 2, 4 e 6 horas após injeção de endotoxina bacteriana (LPS) em animais controle e aqueles que foram aquecidos após a injeção de endotoxina ($*P<0,0001$).

deve atuar em diversas rotas de citocinas simultaneamente. Na maioria destes estudos, o choque térmico foi iniciado antes do desencadeamento da resposta inflamatória letal. Neste contexto, o uso da resposta ao choque térmico em situações não-emergenciais que sabidamente produzem reação inflamatória sistêmica e lesão de órgãos-alvo poderia ser de grande valia, como por exemplo em estudos com choque térmico em doadores de órgãos para transplante que demonstrou uma melhora na função do órgão pós-transplante renal (32). Da mesma forma, enxertos de pele têm melhor resultado se forem primeiramente submetido ao estresse térmico e posteriormente utilizados (23). Pizzarro e colaboradores (33) demonstraram que há uma expressão exagerada de TNF em transplantes cardíacos de ratos durante a rejeição halogênica. Esses achados sugerem a possibilidade de uso deste mecanismo de defesa natural do organismo (a resposta ao choque térmico) na prevenção de rejeição de órgãos transplantados, associadas algumas vezes, a lesões inflamatórias do tipo isquemia/reperfusão (31).

A inibição das proteínas de choque térmico (HSP) pode também ter utilidade clínica. Por exemplo, células tumorais que expressam HSP72kDa são mais resistentes a agentes quimioterápicos (18). Portanto, a inibição desta proteína em células malignas poderia aumentar a eficácia de muitos agentes quimioterápicos, permitindo o uso de menores doses destes agentes e minimizando seus efeitos tóxicos. Da mesma forma, a possibilidade do uso de HSP como marcadores de atividade de doenças como artrite reumatóide, sepse, lesão pulmonar aguda ou qualquer insulto tecidual potencialmente letal (convulsões, isquemia, hipóxia, febre), deve ser explorado experimentalmente (46,14,22,34).

A situação clínica mais comum, entretanto, é aquela em que os pacientes são identificados após a doença ter-se iniciado. Apenas um de nossos estudos (10) testou a possibilidade da febre induzida ser benéfica também após o insulto inflamatório ter sido iniciado, demonstrando resultados promissores. Para que a indução de resposta ao choque térmico seja utilizada clinicamente,

será necessário um melhor entendimento deste fenômeno e ainda vários estudos controlados em organismos nos quais a resposta inflamatória e infecciosa já tenha sido iniciada, simulando a situação clínica mais comum. De qualquer forma, estes estudos no mínimo questionam nossa tendência de tratar a febre assim que ela se apresenta.

Referências

1. Ashkenazi A, Marsters SA, Capon DJ, et al. Protection against endotoxic shock by tumor necrosis factor receptor immunoadhesin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:10535-9.
2. Beutler B, Milsark IW, Cerami A. Passive immunization against cachectin/tumor necrosis factor protects mice from lethal effect of endotoxin. *Science* 1985;229:869-71.
3. Bone RC. A critical evaluation of new agents for treatment of sepsis. *JAMA* 1991a;266:1686-91.
4. Bone RC. Gram-negative sepsis. Background, clinical features, and interventions. *Chest* 1991b;100:802-8.
5. Bone RC. The pathogenesis of sepsis. *Ann Intern Med* 1991c;115:457-69.
6. Bone RC, Fisher CJ, Clemment TP, Slotman GJ, Metz CA, Balk RA. A controlled clinical trial of high dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 1987;317:653-8.
7. Brown IR, Rush SJ. Induction of a 'stress' proteins in intact mammalian organs after the intravenous administration of sodium arsenite. *Biochem Biophys Res Commun* 1984;120:150-5.
8. Burdon RH. Heat shock and the heat shock proteins. *Biochem J* 1986;240:313-24.
9. Chaudry IH, Wichterka KA, Baue AE. Effect of sepsis on tissue adenine nucleotide levels. *Surgery* 1979;85:205-11.
10. Chu E, Ribeiro SP, Slutsky AS. Heat stress protects septic rats. *Crit Care Med* 1997;25:1727-32.
11. Chung CH. Proteases in *Escherichia coli*. *Science* 1993;262:372-4.
12. Collier NC, Schlesinger MJ. The dynamic state of heat shock proteins in chicken embryo fibroblasts. *J Cell Biol* 1986;103:1495-1507.
13. Dentener MA, Bazil V, von-Asmuth EJU, Ceska M, Buurman WA. Involvement of CD14 in

- lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor- α , IL-6 and IL-8 release by human monocytes and alveolar macrophages. *J Immunol* 1993;150:2885-91.
14. Dilmann WH, Metha HB, Barrieux A, Guth BD, Neeley WE, Ross Jr J. Ischemia of the dog heart induces the appearance of cardiac mRNA coding for a protein with migration characteristics similar to heat-shock/stress proteins. *Circ Res* 1986;59:110-4.
 15. Fong Y, Lowry SF. Modulation of the cytokine response in sepsis. In: Vincent JL, editor. *Update in intensive care and emergency medicine*. Berlin: Springer-Verlag; 1991. p. 223-31.
 16. Fowler AA, Hamman RF, Zerbe GO, Benson KN, Hyers TM. Adult respiratory distress syndrome: prognosis after onset. *Am Ver Respir Dis* 1985;132:472-8.
 17. Greenman RL, Schein RMH, Martin MA, et al. A controlled clinical trial of E5 murine monoclonal IgM antibody to endotoxin in the treatment of gram-negative sepsis. *JAMA* 1991;266:1097-1102.
 18. Hahn GM, Li GC. Thermotolerance, thermoresistance, and thermosensitization. In: Morimoto RI, Tissieres A, Georgopoulos C, editors. *Stress proteins in biology and medicine*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 1990. p. 79-100.
 19. Haupt MT, Jastremski MS, Clemmer TP, Metz CA, Goris GB. Effect of ibuprofen in patients with severe sepsis: a randomized, double-blind, multicenter study. *Crit Care Med* 1991;19:1339-47.
 20. Herdegen JJ, Bone RC. Inflammatory mediators and the role of immunomodulation in sepsis. In: Bone RC, editor. *Pulmonary and critical care medicine*. Toronto: Mosby; 1995. p. 1-20.
 21. Hotchkiss R, Nunnally I, Lindquist S, Taulien J, Perdrizet G, Karl I. Hyperthermia protects mice against the lethal effects of endotoxin. *Am J Physiol* 1993;265:R1447-R57.
 22. Howard G, Geoghegan TE. Induction of stress proteins mRNA in mouse cardiac tissue by hypoxic hypoxia. *Fed Proc* 1985;44:664.
 23. Koenig WJ, Lohner RA, Perdrizet GA, Lohner ME, Schweitzer RT, Lewis Jr VL. Improving acute skin-flap survival through stress conditioning using heat shock and recovery. *Plast Reconstr Surg* 1992;90:659-64.
 24. Kollef MH, Schuster DP. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:27-37.
 25. Li GC, Laszlo A. Amino acid analogs while inducing heat shock proteins sensitize CHO cells to thermal damage. *J Cell Physiol* 1985;122:91-7.
 26. Lindquist S. The heat-shock response. *Ann Rev Biochem* 1986;55:1151-91.
 27. Lindquist S. The heat-shock proteins. *Annu Rev Genet* 1988;22:631-77.
 28. Mathinson JC, Wolfson E, Ulevitch RJ. Participation of tumor necrosis factor in the mediation of gram negative bacteria lipopolysaccharide-induced injury in rabbits. *J Clin Invest* 1988;81:1925-37.
 29. Montgomery AB, Stager MA, Carrico CJ, Hudson LD. Causes of mortality in patients with the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:485-9.
 30. Morrison DC, Ulevitch RJ. The effects of bacterial endotoxins on host mediation systems. *Am J Pathol* 1978;93:527-617.
 31. Nowak Jr TS. Synthesis of a stress protein following transient ischemia in the gerbil. *J Neurochem* 1990;45:1635-41.
 32. Perdrizet GA, Hefferon TG, Buckingham FC. Stress condition: a novel approach to organ preservation. *Curr Surg* 1989;42:23-5.
 33. Pizarro TT, Malinowska K, Kovacs EJ, Clancy Jr. J, Robinson JA, Piccinini LA. Induction of TNF α and TNF β gene expression in a rat cardiac transplants during allograft rejection. *Transplant* 1993;56:399-404.
 34. Polla BS, Kantengwa S. Heat shock proteins and inflammation. *Curr Top Microbiol Immunol* 1991;167:93-105.
 35. Ribeiro SP, Villar J, Downey GP, Edelson JD, Slutsky AS. Sodium arsenite induces heat shock protein-72 kilodalton expression in the lungs and protects rats against sepsis. *Crit Care Med* 1994;22:922-9.
 36. Ribeiro SP, Villar J, Downey GP, Edelson JD, Slutsky AS. Effects of the stress response in septic rats and LPS-stimulated alveolar macrophages: evidence for TNF- α posttranslational regulation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1843-50.
 37. Roine R, Luurila OJ, Soukas A, et al. Alcohol and sauna bathing: effects on cardiac rhythm, blood pressure, and serum electrolyte and cortisol concentrations. *J Inter Med* 1992;231:333-8.
 38. Ryan AJ, Flanagan SW, Moseley PL, Gisolfi CV. Acute heat stress protects rats against endotoxin

- shock. *J Appl Physiol* 1992;73:1517-22.
39. Said SI, Foda HD. Pharmacologic modulation of lung injury. *Am Ver Respir Dis* 1989;139:1553-64.
 40. Schumann RR, Leong SR, Flaggs GW, et al. Structure and function of lipopolysaccharide binding protein. *Science* 1990;249:1429-31.
 41. Silva AT, Bayston KF, Cohen J. Prophylactic and therapeutic effects of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor-alpha in experimental gram-negative shock. *J Infect Dis* 1990;162:421-27.
 42. Tobias PS, Mathinson J, Mintz D, et al. Participation of lipopolysaccharide-binding protein in lipopolysaccharide-dependent macrophage activation. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1992;7:239-45.
 43. Tracey KJ, Beutler B, Lowry SF. Shock and tissue injury induced by recombinant human cachectin. *Science* 1986;234:470-4.
 44. Tracey KJ, Fong Y, Hesse HG. Anti-cachectin/TNF antibodies prevent the fatal sequelae of experimental bacteremia in primates. *Nature* 1987;330:662-4.
 45. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997;99:944-52.
 46. Vass K, Berger ML, Nowak TSJ, Welch WJ, Lassmann H. Induction of stress protein Hsp 70 in nerve cells after status epilepticus in the rat. *Neurosci Lett* 1989;100:259-64.
 47. Villar J, Edelson J, Post M, Mullen JBM, Slutsky AS. Induction of heat stress proteins is associated with decreased mortality in an animal model of acute lung injury. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:177-81.
 48. Villar J, Ribeiro SP, Mullen JBM, Post M, Slutsky AS. Induction of heat shock response reduces mortality rate and organ damage in a sepsis-induced acute lung injury model. *Crit Care Med* 1994;22:914-21.
 49. Walsh CJ, Carey PD, Cook DJ, Bechard DE, Fowler AA, Sugerman HJ. Anti-CD18 antibody attenuates neutropenia and alveolar capillary-membrane injury during gram-negative sepsis. *Surgery* 1991;110:205-12.
 50. Welch WJ. The mammalian heat shock (or stress) response; a cellular defense mechanism. *Adv Exp Med Biol* 1987;225:287-304.
 51. Welch WJ, Mizzen LA. Characterization of the thermotolerant cell II. Effects on the intracellular distribution of heat-shock protein 70, intermediate filaments, and small nuclear ribonucleoprotein complexes. *J Cell Biol* 1988;106:1117-30.
 52. Wichterman KA, Baue AE, Chaudry IH. Sepsis and septic shock: a review of laboratory models and a proposal. *J Surg Res* 1980;29:189-201.
 53. Winston BW, Villar J, Edelson JD, Piovesan J, Mullen JBM, Slutsky AS. Induction of heat stress proteins (hsp) is associated with decreased mortality in an animal model of hyperoxic lung injury. *American Review of Respiratory Disease (GENERIC)* 1991;143:A728.
 54. Ziegler-Heitbrock HWL, Ulevitch RJ. CD14: cell surface receptor and differentiation marker. *Immunol Today* 1993;14:121-5.
 55. Ziegler EJ, McCutchan JA, Fierer J, et al. Treatment of gram-negative bacteremia and shock with human antiserum to mutant *Escherichia coli*. *N Engl J Med* 1987;307:1225-30.

Normas para publicação

A Revista HCPA publica trabalhos na área biomédica. Os artigos enviados para avaliação pelo Conselho Editorial poderão ser submetidos em português, inglês ou espanhol. Todos os artigos serão avaliados pelo Conselho Editorial, com base no parecer de dois revisores.

Informações sobre submissão de artigos e cópias das normas para publicação podem ser solicitadas ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação no seguinte endereço: Revista HCPA, Grupo de Pesquisa e Pós Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brasil ou na Internet: www.hcpa.ufrgs.br/revista.

Tipos de Colaboração

Editoriais. Esta seção inclui o editorial de apresentação da Revista, assinado pelo Editor, além de editoriais especiais, que compreendem colaborações solicitadas sobre temas atuais ou artigos publicados na Revista.

Artigos originais. São contribuições novas ao campo de conhecimento, apresentadas de forma a possibilitar a avaliação crítica e global e a replicação por outros investigadores. Os artigos originais podem descrever trabalhos observacionais ou experimentais, prospectivos ou retrospectivos, descritivos ou analíticos. Os artigos submetidos nesta categoria não devem exceder 20 laudas.

Comunicações. Descrevem trabalhos observacionais ou experimentais em andamento, ou seja, os dados apresentados não são conclusivos. As comunicações

não devem exceder 15 laudas.

Artigos especiais. Esses artigos serão solicitados pelo Conselho Editorial e versarão sobre temas atuais ou de interesse permanente, abrangendo políticas de saúde, ensino, pesquisa, extensão universitária e exercício profissional. Também serão considerados nesta categoria artigos clínicos que expressem experiência de grupos ou opinião pessoal de relevância e profundidade, além de artigos de atualização sobre as mais variadas áreas abrangidas pela linha de divulgação científica e tecnológica da Revista. Os artigos especiais não devem ter mais de 25 laudas.

Relatos de casos. Os relatos de casos devem descrever achados novos ou pouco usuais, ou oferecer novas percepções sobre um problema estabelecido. O conteúdo deve se limitar a fatos pertinentes aos casos. Relatos de um caso único não devem exceder

três laudas, conter até duas ilustrações e ter menos de 15 referências bem selecionadas, já que o objetivo dos relatos não é apresentar uma revisão bibliográfica.

Sessões Anátomo-Clínicas. Esta seção publicará uma seleção de assuntos relevantes de sessões anátomo-clínicas previamente apresentadas no HCPA.

Cartas ao Editor.

Correspondência dirigida ao Editor sobre artigos previamente publicados ou sobre temas de interesse relacionados à linha editorial da Revista. Não devem exceder duas laudas.

Instruções para os autores

A Revista HCPA adota o estilo Vancouver para publicação de artigos (conforme *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). As instruções relativas ao estilo Vancouver também estão

disponíveis no Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Além disso, detalhes sobre o estilo Vancouver são descritos mais adiante.

Submissão dos trabalhos

Os autores deverão submeter quatro cópias da colaboração, juntamente com uma carta de apresentação do artigo dirigida ao Editor e uma cópia preenchida da Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que pode ser encontrada ao final das Instruções para os Autores. Só serão considerados para publicação artigos experimentais que documentarem a aprovação pelo Comitê de Ética da instituição na qual o estudo foi desenvolvido. Os artigos deverão ser submetidos em laudas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm. O texto deverá ser datilografado em espaço duplo, na fonte Arial 11. Todas as páginas devem ser numeradas, começando pela página de rosto.

A Revista aceitará para avaliação artigos em português, inglês ou espanhol. Disquetes serão solicitados em caso de aceitação dos artigos. Colaborações deverão ser enviadas para o seguinte endereço:

Revista HCPA
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
CEP 90035-003
Porto Alegre, RS, Brasil

Todos os artigos serão avaliados por pelo menos dois revisores. Quando os revisores sugerirem modificações, os artigos serão reavaliados pelo Conselho Editorial depois da inclusão das modificações sugeridas. Quando um artigo for aceito para publicação o Conselho Editorial requisitará aos autores o envio de uma cópia em disquete (3½ polegadas) da versão final do artigo em Word. O texto em versão eletrônica deverá ser digitado sem formatação (sem estilos), alinhado à esquerda e sem separação de sílabas. O disquete deve ser identificado com data, nome e telefone do autor responsável e título abreviado do artigo.

Direitos autorais

Os autores cederão à Revista HCPA os direitos autorais das colaborações aceitas para publicação. Os autores poderão utilizar os mesmos resultados em outras publicações desde que indiquem claramente a Revista como o local da publicação original.

Uma cláusula prevendo a cessão dos direitos está incluída na Lista de Itens para Conferência da Revista HCPA, que deverá ser assinada por todos os autores e enviada juntamente com as quatro cópias da colaboração submetidas para avaliação pelo Conselho Editorial.

Página de rosto

As colaborações submetidas à Revista HCPA devem incluir uma página de rosto contendo as seguintes informações: TÍTULO da colaboração, em

português e em inglês (ou em espanhol e em inglês).

NOME completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a qual pertencem. Até CINCO unitermos com tradução para o inglês. Sempre que possível, os autores devem utilizar termos conforme os tópicos listados pelo Index Medicus (MeSH - Medical Subject Headings). ENDEREÇO completo, telefone e correio eletrônico (se disponível) do autor responsável pela correspondência.

Resumo

Os artigos originais e as comunicações devem conter obrigatoriamente um resumo estruturado, com tradução para o inglês. Portanto, o resumo deve explicitar os objetivos, métodos, resultados e conclusões e deve dar ao leitor uma descrição exata do conteúdo do artigo.

Os artigos de revisão e outras colaborações deverão apresentar resumos descritivos dos conteúdos abordados, de até 200 palavras, com tradução para o inglês.

Corpo do artigo

Os artigos originais e comunicações devem seguir o formato "IMRAD", ou seja, Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões). A introdução deve incluir o objetivo do trabalho, sua importância, a revisão da literatura pertinente e o desenvolvimento do assunto. A seção de Materiais e Métodos deve descrever as técnicas, estatísticas e outras formas de análise empregadas, de forma que

seja possível a outros autores a repetição do experimento descrito. Os Resultados devem apresentar simplesmente, sem avaliações, os dados obtidos a partir dos experimentos descritos em Materiais e Métodos. Na Discussão, os autores comentarão os resultados e sua relação com dados da literatura revisada e delinearão suas conclusões (a não ser em artigos em que as conclusões são apresentadas separadamente). Os aspectos novos e originais apresentados pelo artigo devem ser enfatizados. Os dados apresentados em sessões anteriores, como Introdução ou Resultados, não devem ser repetidos em detalhe na Discussão.

Agradecimentos

Uma nota de agradecimentos deve ser incluída no final do texto sempre que relevante, por exemplo, no caso de financiamento por alguma instituição específica. Pessoas que contribuíram para a pesquisa e para o artigo, mas cuja contribuição não justifica inclusão na lista de autores, devem ser mencionadas nesta seção.

Referências bibliográficas

As referências bibliográficas devem ser usadas para identificar a fonte de conceitos, métodos e técnicas derivadas de pesquisas, estudos ou experiências anteriores já publicadas; para embasar fatos e opiniões expressadas pelos autores; e para servir como guia para os leitores interessados em conhecer mais sobre pontos específicos descritos no artigo.

As referências devem ser listadas de acordo com a ordem de citação no texto.

Dentro do texto, as citações deverão ser indicadas entre parênteses: "Vários autores (1, 4, 7) observaram...". As referências que aparecem pela primeira vez em tabelas e figuras devem ser numeradas na seqüência das referências citadas na parte do texto onde a tabela ou a figura aparecem pela primeira vez. A seguir serão exemplificados os formatos para os diversos tipos de citação.

Artigos de periódicos

Artigo padrão

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreaticobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.
Se o artigo tiver mais de seis autores, apenas os seis primeiros nomes serão listados, seguidos de "et al.":
Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organização como autor do artigo

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

Artigos sem autor

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Volume com suplemento

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Número com suplemento

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Cartas ou outros tipos especiais de artigos

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [carta]. *Lancet* 1996;347:1337.

Livros e outras monografias

Autor pessoal

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor ou compiladores como autor

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Capítulo de livro

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. P. 465-78.

Anais de congresso

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of

the 10th International Congress of EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Artigo apresentado em congresso

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Tese ou dissertação

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertação]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

Outros tipos de materiais

Artigos de jornal

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. The Washington Post 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

Audiovisuais

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassete]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Artigos ou livros no prelo

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. N Engl J Med. No prelo 1996.

Material eletrônico

Artigo de periódico em formato eletrônico

Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. Emerg Infect Dis [série online] 1995 Jan-Mar [citado 1996 Jun 5]; 1(1):[24 telas]. Disponível de: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Monografia eletrônica

CDI, clinical dermatology illustrated [monografia em CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Tabelas e quadros

As tabelas e quadros devem ser datilografados em folhas separadas e numerados consecutivamente com números arábicos (tabela 1, tabela 2, quadro 1, etc.). Todas as tabelas e quadros devem ser referidos no texto. Abreviaturas devem ser explicadas em notas, no final das tabelas. As notas devem ser indicadas com letras sobrescritas.

Figuras e gráficos

Devem ser apresentados, em folhas separadas, com suas legendas, em desenho a nanquim, impressão a laser de computador, ou em fotografias que permitam boa reprodução gráfica. As figuras e gráficos devem ser referidos no texto e numerados consecutivamente com números arábicos (figura 1, figura 2, etc.).

Abreviaturas

O uso de abreviaturas deve ser mínimo, porém, sempre que utilizadas, as abreviaturas devem ser introduzidas imediatamente depois do termo a ser abreviado quando este aparecer pela primeira vez no texto. Em tabelas e figuras, todas as abreviaturas devem ser definidas na legenda. O título e o resumo não devem conter abreviaturas.

Experiências com seres humanos e animais

Trabalhos submetidos para avaliação pelo Conselho Editorial da Revista HCPA devem seguir os princípios relativos a experimentos com seres humanos e animais delineados nos seguintes documentos: Declaration of Helsinki; e Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23).

Além destes documentos internacionais, deverão ser seguidas as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e as resoluções normativas sobre pesquisa do HCPA.

A compilação destas normas foi baseada em: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Can Med Assoc J 1997;156(2):270-7.

LISTA DE ITENS PARA CONFERÊNCIA

Leia com cuidado as Normas para Publicação antes de completar a lista. Esta lista deve ser anexada ao artigo original e à versão revisada.

Nome do autor que recebe correspondência:

Data:

Telefone:

Fax/email:

PÁGINA DE ROSTO

- Título da colaboração;
- Nome completo dos autores, seguidos de credenciais e instituição a que pertencem;
- Endereço completo, telefone e correio eletrônico do autor que recebe as correspondências.

CORPO DO ARTIGO

- Resumos em português e inglês;
- Unitermos em português e inglês;
- Tabelas numeradas com números arábicos. Todas as abreviaturas foram explicadas em notas no final das tabelas e indicadas por letras sobrescritas.
- Figuras numeradas com números arábicos.
- O texto inclui todas as divisões principais: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados

e Discussão (e, opcionalmente, Conclusões).

- Nenhuma abreviatura está sendo utilizada no título ou no resumo.
- No texto, termos abreviados são escritos por extenso na primeira vez em que aparecem, seguidos da abreviatura entre parênteses. As mesmas abreviaturas são usadas consistentemente em todo o texto, tabelas e figuras.
- Pacientes são identificados por números, não por iniciais.

REFERÊNCIAS

- A lista de referências começa em uma página separada. Todas as citações são indicadas no texto em números arábicos, na ordem em que aparecem, entre parênteses.
- As referências foram

conferidas e formatadas cuidadosamente. Os títulos de periódicos foram abreviados conforme o Index Medicus.

- O nome de todos os autores foi listado em cada uma das referências. Quando há mais de seis autores, os seis primeiros nomes foram citados, seguidos de *et al.*

FORMATO GERAL

- O manuscrito está datilografado em espaço duplo, em folhas de tamanho A4 (21 x 29,7 cm), com margens de no mínimo 2,5 cm.
- Quatro cópias do texto, tabelas e figuras estão sendo enviadas à *Revista HCPA*.
- Esta lista foi preenchida, assinada por todos os autores e será enviada juntamente com as quatro cópias do texto e uma carta de apresentação dirigida ao Editor.

DIREITOS AUTORAIS

Ao assinar este formulário, os autores estarão cedendo os direitos autorais do artigo para a *Revista HCPA*. A republicação ou publicação resumida deste artigo é permitida desde que a *Revista* seja citada, em nota de rodapé, como fonte original de publicação. No espaço abaixo, o nome de todos os autores deve constar de forma legível. Cada autor deverá assinar e datar este formulário.

A quarterly journal published by Hospital de Clínicas de Porto Alegre since 1981.

Guidelines for Manuscript Submission

Revista HCPA publishes works in the biomedical area. Manuscripts submitted for evaluation by the Editorial Board are accepted in Portuguese, English, or Spanish. All manuscripts will be evaluated by the Editorial Board, based on reviews by two referees.

Information regarding submission and copies of the Guidelines for Manuscript Submission can be obtained from Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Rua Ramiro Barcelos 2350, CEP 90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil, or from the Internet (www.hcpa.ufrgs.br/revista).

Contents of the Journal

Editorial. This section includes the Editor's comments regarding the contents of each issue, as well as the opinion of invited contributors regarding current topics or articles published in Revista.

Original articles. These are reports of original research presented so as to allow critical evaluation and duplication by other researchers. Articles submitted to this section can be observational, experimental, prospective or retrospective, descriptive or analytic. Manuscripts should not be longer than 20 pages.

Communications. Reports of preliminary results derived from ongoing observational or experimental research can be submitted to this section. Manuscripts should not be longer than 15 pages.

Special articles. These will be requested by the Editorial Board from invited contributors. Special articles cover current topics or topics of permanent interest,

including health policies, teaching, research, extra-curricular activities, and professional issues; also, clinical papers that express the experience of a group of professionals or the personal opinion of recognized professionals; and state-of-the-art reports on various fields. Special articles are not to exceed 25 pages.

Case studies. These describe new or unusual findings, or new insights regarding specific problems. Case studies must be succinct and are limited to a description of the facts observed. These contributions should not be longer than three pages, with a maximum of two illustrations and 15 references. Case studies are not a review of literature.

Grand Rounds. This section will bring a selection of relevant topics previously presented in Grand Rounds at Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Letters to the Editor. Letters regarding previously published papers or topics of interest. Not to

exceed two pages.

Preparation of Manuscripts

Manuscripts submitted to Revista HCPA should follow the Vancouver style (see *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7). The Vancouver Group uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals can also be obtained at the Graduate and Research Group (GPPG) at Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Relevant details regarding this style are described in this guidelines.

Submission

Authors will send four copies of the manuscript along with a covering letter addressed to the Editor and a completed checklist. A copy of the checklist can be found after these instructions. Experimental papers will only be considered if authors include a copy of the written approval by the Ethics Committee of the institution in which the study was carried out. Manuscripts should be typed double-spaced, with 1 in (2.5 cm) margins, on A4 (21 x 29.7 cm) paper. All pages

must be numbered, beginning with the face page. If possible, authors should use Arial size 11 font. Articles can be submitted in Portuguese, English, or Spanish. Diskettes will only be requested from authors whose articles are accepted for publication. Collaborations should be mailed to:

Revista HCPA
Grupo de Pesquisa e Pós-
Graduação
Hospital de Clínicas de Porto
Alegre
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Largo Eduardo Zaccaro Faraco
CEP 90035-003 Porto Alegre, RS,
Brazil

All articles will be reviewed by two referees. Articles sent back to the authors for additions will be re-evaluated by the Editorial Board prior to acceptance. After acceptance, the Editorial Board will request an electronic copy of the article. This should be sent in a 3½ inch diskette. Text should be typed in Word for Windows, minimally formatted, aligned at left, without word separation. Diskettes should be labeled with date, name and telephone number of the corresponding author and abbreviated title.

Copyright

The copyright of articles published in Revista HCPA will be held by the journal. A copy of the checklist, signed by all authors, must be attached to all submissions. Authors can use the same results in collaborations submitted to other publications, provided that a footnote on the title page of the

secondary version acknowledges that the paper has been published in whole or in part and states the primary reference.

Face page

Manuscripts submitted to Revista HCPA must include a face page with the following information: TITLE; FULL name of all authors with credentials and institution of affiliation; Up to FIVE key words in English and Portuguese; the medical subject headings (MeSH) list of Index Medicus should be used. If suitable MeSH headings are not yet available for recently introduced terms, present terms may be used. Complete ADDRESS, telephone number, and email (if available) of the corresponding author.

Abstract

Original articles and communications must include a structured abstract, i.e., the abstract should describe objectives, methods, results, and conclusions, thus enabling readers to determine the relevance of the content of the article. Special articles and other collaborations must include descriptive abstracts of up to 200 words. Abstracts must be submitted in English and Portuguese.

Body of the article

Original articles and communications must be organized according to the "IMRAD" format: Introduction, Materials and Methods, Results, and Discussion. The introduction must state the objectives of the study being

described and its importance; also, a review of relevant literature and the development of the topic must be presented in the Introduction. In Materials and Methods, authors should describe in detail procedures, statistics, and other forms of analysis employed, so as to allow duplication of the experiment being described by other authors.

Results must present, without comments, the data obtained following the experiments described in Materials and Methods. In the Discussion, authors will comment on the results and the relationship with data from the review of literature. Conclusions will be described in this section (unless authors include a separate Conclusions section). New and original aspects presented in the article should be emphasized. Data presented in previous sections such as Introduction and Results should not be repeated exhaustively in the Discussion.

Acknowledgments

These should be included at the end of the manuscript if relevant, e.g., to acknowledge financial support. Persons who have contributed intellectually to the work but whose contributions do not justify authorship should be named in this section.

References

References should be included to identify the source of concepts, methods, and technical procedures previously described and published; to base facts and opinions; and to guide readers

interested in learning more about specific points mentioned in the article.

References should be numbered consecutively in the order in which they are first mentioned in the text. Inside the text, references will appear in parentheses: "As several authors (1, 4, 7) have noted...." References which appear for the first time in tables or figures must be numbered in accordance with the sequence established by the first identification in the text of the particular table or figure. Examples of different types of references are shown below:

Articles in journal

Standard journal article

Vega KJ, Pina I, Krevsky B. Heart transplantation is associated with an increased risk for pancreatobiliary disease. *Ann Intern Med* 1996;124:980-3.

If the article has more than six authors, the first six names should be cited followed by "et al.":
Parkin DM, Clayton D, Black RJ, Masuyer E, Friedl HP, Ivanov E, et al. Childhood leukaemia in Europe after Chernobyl: 5 year follow-up. *Br J Cancer* 1996;73:1006-12.

Organization as author:

The Cardiac Society of Australia and New Zealand. Clinical exercise stress testing. Safety and performance guidelines. *Med J Aust* 1996;164:282-4.

No author given

Cancer in South Africa [editorial]. *S Afr Med J* 1994;84:15.

Volume with supplement

Shen HM, Zhang QF. Risk assessment of nickel carcinogenicity and occupational lung cancer. *Environ Health Perspect* 1994;102 Suppl 1:275-82.

Issue with supplement

Payne DK, Sullivan MD, Massie MJ. Women's psychological reactions to breast cancer. *Semin Oncol* 1996;23(1 Suppl 2):89-97.

Letters and other special articles

Enzensberger W, Fischer PA. Metronome in Parkinson's disease [letter]. *Lancet* 1996;347:1337.

Books and other monographs

Personal author(s)

Ringsven MK, Bond D. Gerontology and leadership skills for nurses. 2nd ed. Albany (NY): Delmar Publishers; 1996.

Editor(s), compiler(s) as author(s)

Norman IJ, Redfern SJ, editors. Mental health care for elderly people. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Chapter in a book

Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and stroke. In: Laragh JH, Brenner BM, editors. Hypertension: pathophysiology, diagnosis and management. 2nd ed. New York: Raven Press; 1995. p. 465-78.

Conference proceedings

Kimura J, Shibasaki H, editors. Recent advances in clinical neurophysiology. Proceedings of the 10th International Congress of

EMG and Clinical Neurophysiology; 1995 Oct 15-19; Kyoto, Japan. Amsterdam: Elsevier; 1996.

Conference paper

Bengtsson S, Solheim BG. Enforcement of data protection, privacy and security in medical informatics. In: Lun KC, Degoulet P, Piemme TE, Rienhoff O, editors. MEDINFO 92. Proceedings of the 7th World Congress on Medical Informatics; 1992 Sep 6-10; Geneva, Switzerland. Amsterdam: North-Holland; 1992. p. 1561-5.

Dissertation

Kaplan SJ. Post-hospital home health care: the elderly's access and utilization [dissertation]. St Louis (MO): Washington Univ; 1995.

Other published materials

Newspaper article

Lee G. Hospitalizations tied to ozone pollution: study estimates 50,000 admissions annually. *The Washington Post* 1996 Jun 21; Sect. A:3 (col 5).

Audiovisual material

HIV+/AIDS: the facts and the future [videocassette]. St Louis (MO): Mosby-Year Book; 1995.

Forthcoming publications

Leshner AI. Molecular mechanisms of cocaine addiction. *N Engl J Med*. In press 1996.

Electronic material

Journal article in electronic format

Morse SS. Factors in the

emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* [serial online] 1995 Jan-Mar [cited 1996 Jun 5]; 1(1):[24 screens]. Available from: URL: <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>

Monograph in electronic format

CDI, clinical dermatology illustrated [monograph on CD-ROM]. Reeves JRT, Maibach H. CMEA Multimedia Group, producers. 2nd ed. Version 2.0. San Diego: CMEA; 1995.

Tables

Tables should be typed on separate pages and numbered consecutively using Arabic numerals (table 1, table 2, etc.). All tables must be mentioned in the text. Abbreviations should be explained in footnotes at the end of

the table. For footnotes, use superscript letters.

Figures

Should be submitted with their legends on separate pages. Figures should be professionally drawn or printed on a laser printer. All figures must be cited in the text and numbered consecutively using Arabic numerals (figure 1, figure 2, etc.).

Abbreviations

Abbreviations should be avoided. However, if used, they should be introduced in parentheses immediately after the term they stand for, when it appears in the text for the first time. The title and the abstract should not contain abbreviations. In tables and

figures, all abbreviations should be defined in footnotes or in the legend.

Human and animal experiments

Authors should follow the Declaration of Helsinki and the Guiding Principles in the Care and Use of Animals (DHEW Publication, NIH, 80-23). The editors have the right not to accept papers if the principles described in these documents are not respected.

Compilation of these guidelines was based on: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Can Med Assoc J* 1997;156(2):270-7.

REVISTA HCPA

CHECKLIST

Please read the guidelines for manuscript submission before completing this list. Attach the completed list to the original manuscript and to the revised version.

Corresponding author:

Date:

Telephone:

Fax/email:

FACE PAGE

- Title of the article;
- Full names of all authors, with credentials and institutional affiliation
- Full address, telephone and email of corresponding author.

BODY OF THE ARTICLE

- Abstract and key-words in English and Portuguese;
- Tables are numbered with Arabic numerals. All abbreviations have been explained in notes at the end on the table and indicated with superscript letters.
- Figures are numbered with Arabic numerals.

The text is organized according to the IMRAD style.

There are no abbreviations in the title or summary.

In the text, terms to be abbreviated are written out the first time they appear, followed by abbreviation in parentheses. The same abbreviations are used consistently throughout the article, and in the tables and figures.

Patients are identified by numbers, not by initials.

REFERENCES

The reference list starts on a separate page. All citations are indicated in the text with Arabic numerals, in order of appearance.

References were checked

and carefully formatted. Titles of journals were abbreviated according to the Index Medicus.

The names of all authors were listed in each reference. When there are more than six authors, the six first names have been listed, followed by *et al.*

GENERAL FORMAT

The manuscript is typed double-spaced on A4 (21 x 29.7 cm) pages with 2.5 cm margins.

Four copies of the text, tables and figures are being sent to *Revista HCPA*.

This list was completed and signed by all authors, and will be included with the copies of the manuscript and a covering letter addressed to the Editor.

COPYRIGHT

When signing this form authors will be transferring copyrights to *Revista HCPA*. Authors are allowed to resubmit or submit a condensed version of this same article to other publications, provided that a footnote on the title page of the secondary version acknowledges that the paper has been published previously and states the primary reference. Below, please write the names of all authors. Each author must sign and date this form.

ÍNDICE DE TÍTULOS

REVISTA HCPA

Volume 19, n.1, 1999

A

Ambulatório Pais-Bebês: experiência em um hospital escola, 108

Ânus anterior: está ou não associado com a constipação crônica na criança?, 56

Avaliação e tratamento psiquiátrico do paciente com dor crônica, 71

C

A comunidade terapêutica como modalidade de tratamento para dependentes químicos: relato de uma observação participante, 91

Um convite aos leitores, 5

D

Dados epidemiológicos do câncer de colo uterino no Rio Grande do Sul, 48

Desenvolvimento e aplicação da versão em português do instrumento de avaliação de qualidade de vida da Organização Mundial da Saúde (WHOQOL-100), 9

I

Insuficiência renal aguda por sulfadiazina: relato de caso, 117

N

Nova seção de debates, 3

P

Perfil epidemiológico do câncer de laringe no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, 39

O princípio da autonomia dos doentes e suas relações com o ordenamento jurídico, 123

Psicoterapia das depressões, 62

Psychoanalysis and culture: some contemporary challenges, 81

R

Relação entre eventos vitais e

história de ansiedade na infância, história familiar de ansiedade e curso do transtorno do pânico, 31

S

O serviço de psiquiatria, 6

T

Terapia comportamental associada a psicofarmacoterapia em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo: um estudo aberto, 25

U

Unidade na diversidade, 7

REVISTA HCPA

Volume 19, n.2, 1999

A

Análise preliminar da resposta clínica de pacientes com faringotonsilite estreptocócica: comparação entre amoxicilina administrada duas vezes ao dia com amoxicilina três vezes ao dia, 226

Audição, comunicação e linguagem: um convite à reflexão, 147

Avaliação da qualidade vocal de crianças sem queixas vocais: estudo prospectivo duplo-cego, 211

Avaliação das alterações hemodinâmicas e do sensorio em pacientes submetidos à rinoplastia estética sob anestesia local, 220

I

A inestimável contribuição dos editores associados, 143

N

Novo equipamento desenvolvido no HCPA para cirurgia otológica (microcautério). Parte I – características técnicas, 205

Novo equipamento desenvolvido no HCPA para cirurgia otológica (microcautério). Parte II – estudo em seres humanos, 208

O

Obstrução nasal – considerações cirúrgicas relevantes, 233

Ototoxicidade dos antibióticos aminoglicosídeos e sistema eferente: comparação entre a administração aguda e crônica com gentamicina e os efeitos agudos de outros antibióticos, 186

P

Papilomatose de laringe, 251

Patologia ossicular na otite média crônica: implicações clínicas, 167

S

Sinal dos tempos, 145

Síndrome de Ménière: diagnóstico etiológico, 238

Sinusite fúngica: uma análise clínica em nosso meio, 177

U

Utriculostomia: apresentação de uma nova técnica para tratamento cirúrgico da vertigem, 200

REVISTA HCPA

Volume 19, n.3, 1999

A

Avaliação por tomografia computadorizada da hiperdistensão pulmonar induzida por PEEP em indivíduos normais e em pacientes com insuficiência respiratória aguda, 323

B

Boas novas para um novo ano, 279

A busca pela qualidade, 281

ÍNDICE REMISSIVO

C

Comparação de três métodos para medida das curvas de complacência em pacientes com insuficiência respiratória aguda, 336

Contribuições para o entendimento da principal causa de morte em unidades de tratamento intensivo: a sepse, 350

E

Efeitos protetores do choque térmico na sepse e na síndrome da resposta inflamatória sistêmica, 397

I

Interação coração-pulmão em pacientes críticos: aplicação da ventilação mecânica como terapêutica não farmacológica na disfunção ventricular, 383

L

Lavagem expiratória *versus* otimização da ventilação mecânica convencional durante hipercapnia permissiva em pacientes com insuficiência respiratória aguda, 308

N

Nutrição e imunidade, 389

P

Pancreatite aguda grave em centro de terapia intensiva: análise de 10 anos, 283

Posição prona como estratégia ventilatória em pacientes com lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda, 377

S

Significado do ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume em pacientes com insuficiência respiratória aguda: avaliação por tomografia computadorizada, 290

ÍNDICE DE ASSUNTOS

REVISTA HCPA

Volume 19, n.1, 1999

A

Abuso de drogas, 7, 91
Ambiente correcional, 91
Antidepressivo, 62, 71
Avaliação, 7, 9

B

Bioética, 123

C

Cálculos renais, 117
Câncer cervical, 48
Câncer de laringe, 39
Câncer do colo uterino, 48
Comparação transcultural, 81
Comunidade terapêutica, 91
Constipação crônica, 56
Costumes, 81
Crescimento infantil, 108
Cultura ocidental, 81

D

Dependência de drogas, 7, 91
Depressão, 62, 71
Depressão unipolar, 7, 62
Desenvolvimento infantil, 108
Diagnóstico psiquiátrico, 71
Displasia do colo uterino, 48
Doenças do ânus, 56

Dor crônica, 7, 71

E

Ética médica, 123

F

Farmacoterapia, 25, 62

H

História, 5, 81

I

Infância, 31, 108
Índice ânus genital, 56
Inibidores de recaptção da serotonina, 25
Insuficiência renal aguda, 117
IRS, 25

M

Metacomunicação, 91

N

Neoplasias laríngeas, 39, 251
NIMH, 25

O

OMS, 7, 9
Organização Mundial da Saúde, 7, 9

P

Personalidade obsessiva-compulsiva, 7, 25
Pirimetamina, 117
Prevenção, 48
Psicanálise, 6, 81
Psicologia infantil, 108
Psicologia clínica, 91
Psicoterapia cognitiva, 62
Psicoterapia, 7, 62
Psiquiatria, 6
Publicações, 3

Q

Qualidade de vida, 6, 9

R

Revista eletrônica, 3

S

Saúde mental, 108
Scripts, 91
SUDS, 25
Sulfadiazina, 117

T

Terapia comportamental, 25, 62
Toxoplasmose cerebral, 117
Transtorno de ansiedade, 31
Transtorno depressivo, 62
Transtorno do pânico, 7, 31
Transtorno obsessivo-compulsivo, 25

Tumores, 39, 48

W

WHOQOL-100, 9

Y

YBOCS, 25

REVISTA HCPA

Volume 19, n.2, 1999

A

Amoxicilina, 226

Anestesia local, 220

Antibióticos aminoglicosídeos, 186

Audição, 147

Avaliação fonoaudiológica, 211

C

Cirurgia estética, 220

Cirurgia do estribo, 205, 208

Conchas nasais, 233

Condutos eferentes, 186

D

Disfonia, 147

Distúrbios da voz, 174, 211

Doença de Ménière, 200, 238

E

Engenharia Biomédica, 205, 208

Estapedectomia, 205, 208

F

Faringotonsilite estreptocócica, 226

Farmacoterapia, 251

Fonação, 211

G

Gentamicina, 186

H

Hemodinâmica, 220

Hemostase, 205, 208

Hidropsia endolinfática, 238

I

Infecções estreptocócicas, 226

M

Membrana timpânica, 167, 205, 208

Microcautério, 205, 208

N

Nasofaringe, 233

Neoplasias laríngeas, 251

Nervo auditivo, 186

O

Obstrução nasal, 233

Ossículos do ouvido, 167, 205, 208

Otite média crônica, 167

Otorrinolaringologia, 143, 145

Ototoxicidade, 186

P

Papiloma de células escamosas, 251

Papilomatose, 251

Percepção auditiva, 147

Prega vocal, 211

Procedimentos cirúrgicos operatórios, 205, 208

Procedimentos cirúrgicos por endoscopia, 177

Q

Quimioterapia, 251

R

Rinofaringe, 233

Rinoplastia, 220

Rouquidão, 211

S

Síndrome de Ménière, 200, 238

Sinusite fúngica, 177

Streptococcus pyogenes, 226

T

Termocauterização, 205, 208

Timpanoplastia, 167, 205, 208

Tomografia computadorizada, 177

Transtornos da fonação, 147, 211

U

Utrículo, 200

V

Válvula nasal, 233

Verrugas, 251

Vertigem aural, 238

Voz, 211

REVISTA HCPA

Volume 19, n.3, 1999

A

Adaptabilidade, 336

Adjuvantes imunológicos, 389

AIDS, 389

Anonexemia, 377

C

Células linfóides, 389

Choque séptico, 350, 397

Complacência pulmonar, 336

D

Dióxido de carbono, 308

Disfunção do ventrículo esquerdo, 383

F

Falência de múltiplos órgãos, 283

H

Hipercapnia, 308

Hipoxemia, 377

I

Imunidade nas mucosas, 383

Imunoestimulantes, 389

Insuficiência respiratória aguda, 308, 323, 336, 383

L

Lesão pulmonar aguda, 290, 308, 323, 336, 377

Linfócitos, 389

N

Nutrição, 389

P

Pancreatite aguda grave, 283

PEEP, 290, 308, 323, 383

Pesquisadores, 279

Ponto de inflexão inferior, 290, 336

Posição prona, 377

Produção científica, 279

Proteínas do choque térmico, 397

R

Reação a choque térmico, 397

Respiração artificial, 308, 383

Respiração por pressão positiva contínua, 290, 308, 323, 383

S

Sepsis, 350, 397

Síndrome do choque tóxico, 350, 397

Síndrome imunodeficiência adquirida, 389

Sistema Imune, 389

T

Terapia intensiva, 279

ÍNDICE REMISSIVO

Tomografia computadorizada, 290, 323, 336
Transtornos respiratórios, 290, 308, 323, 336, 377, 397

U
Unidade de tratamento intensivo, 283, 350, 397

V
Ventilação mecânica, 308, 383Vieira, 279
Vieira, SRR, 279

ÍNDICE DE AUTORES

REVISTA HCPA Volume 19, n.1, 1999

A

Abreu, Paulo, 7
Aguiar, Rogério W. de, 71
Aguiar, Rogério Wolf de, 6
Alves, Rosemeri, 56

B

Barros, Elvino, 117
Benfica, Francisco S., 123
Brunstein, Carla, 108

C

Caleffi, Lorena, 71
Campagnolo, Andrea, 48
Campagnolo, Andréa M., 39
Ceitlin, Lucia H.F., 25
Chachamovich, Eduardo, 9
Cordioli, Aristides V., 25
Correia Filho, Alceu G., 108
Costa, Flavia, 108
Costa, Sady S. da, 39

D

Diehl, Ada R.S., 48
Dietz, Judite, 48

E

Eizirik, Cláudio L., 81
Estrella, Cláudia H.G., 108

F

Fleck, Marcelo, 9, 62

G

Gomes, André S., 117

I

Inciardi, James A., 91

K

Kruter, Betina C., 108
Kuwe, Lúcia H.S., 56

L

Louzada, Sérgio, 9

M

McArdle, Eliza T., 31
Machado, Letícia R., 56
Machado, Sérgio Pinto, 5
Maia, Silmara S., 56
Manfro, Gisele G., 31
Matiotti, Simone B., 117
Mello, Cátia O., 91
Mello, Elza D., 56
Müller, Osvaldo B., 39

N

Nerung, Luciana, 25

O

Otto, Michael W., 31

P

Passos, Eduardo, 3
Pechansky, Flavio, 91
Pinzon, Vanessa, 9
Pollack, Mark H., 31
Prolla, João C., 48

R

Rosenbaum, Jerrold F., 31

S

Santos, Lissandra, 9
Schestatsky, Sidnei, 62
Silveira, Themis R. da, 56
Souza, Nyvea O., 25
Souza, Wilma A.S., 56
Surrat, Hilary, 91

T

Thomé, Fernando S., 117

V

Vieira, Guilherme, 9
Vieira, Sandra M.G., 56

W

Weber, Raimar, 117
Worthington III, John J., 31

X

Xavier, Marta, 9

Z

Zavaschi, Maria L.S., 108
Zimmermann, Heloisa, 108

REVISTA HCPA Volume 19, n.2, 1999

A

Abrahamo, Marcio, 211
Aguillar, Antonio, 226
Angelis, Elisabeth C. de, 211
Anselmi, Fábio, 177
Araújo, Elisabeth, 177
Argenta, Rodrigo, 251

B

Busch, Roberta, 211

C

Cahali, Samir, 226
Campani, Rafael M., 238
Carvalho, Viviane A. de, 211
Cervantes, Onivaldo, 211
Chem, Roberto C., 220
Collares, Marcos V.M., 220
Costa, Deise M.L. da, 186
Costa, Sady Selaimen da, 145, 147
Costa, Sady S. da, 167

D

D'Avila, Cíntia, 238

F

Ferlin, E.L., 208

G

Goycoolea, Marcos, 200

- H**
Huicho, Luis, 226
- J**
Jotz, Geraldo P., 211
- K**
Kuhl, Gabriel, 251
- L**
Lavinsky, Luiz, 145, 200, 205, 208, 238
Lavinsky, Michelle, 238
Leiria, Tiago L.L., 177
- M**
Melchior, Raquel, 251
Miura, Maurício S., 167, 251
Mülen, Carla von, 251
Müller, André F, 205
- P**
Passos, Eduardo, 143
Pereira, M. Beatriz Rotta., 226
Pereira, Manuel R., 226
Pinto, Rinaldo de A., 220
Pires, Leonardo M., 177
Planas, Jaime, 220
- R**
Richter, Vinicius T., 177
Rigol, Cristiane, 251
Roithmann, Renato, 233
Ruschel, Cristiano, 167
- S**
Sanchez, Paulo Roberto S., 205
Sanchez, Paulo R.S, 208
Silva Jr., Danton P., 208
Smith, Mariana M., 167, 251
- T**
Thomé, Paulo Ricardo O., 205
Thomé, Paulo R. O., 208
Trujillo, Hugo, 226
- V**
Vale, Luciana P. do, 211
- Z**
Zwetsch, Yuberi, 200
- REVISTA HCPA**
Volume 19, n.3, 1999
- B**
Borges, Cássio, 283
Brauner, Janete S., 283
- C**
Cluzel, Philippe, 290, 323
Coriat, Pierre, 290, 308, 323, 336
- D**
De La Veja, Fabiane L., 283
- F**
Fonseca, João M. L., 397
Friedman, Gilberto, 350
- G**
Gusman, Pablo, 323
- K**
Kalfon, Pierre, 308, 336
- L**
Loss, Sérgio H., 389
- M**
Manfrói, Waldomiro C., 383
Marc, Chrystiane, 283
- N**
Nasi, Luis A., 383
- P**
Passos, Eduardo, 279
Peukert, Carolina, 283
Puybasset, Louis, 290, 308, 323, 336
- Q**
Quin Lu, 290, 308, 323, 336
- R**
Ribeiro, Sergio P., 397
Richecoeur, Jack, 290, 308, 323, 336
Rouby, Jean-Jacques, 290, 308, 323, 336
- S**
Stapenhorst, Carolina, 283
- T**
Torres, Graziela, 377, 383
- V**
Vieira, Silvia R.R., 281, 283, 290, 308, 323, 336, 377

1981
2000

Revista HCPA
20anos

**Submeta artigos originais,
comunicações,
relatos de caso
e artigos de revisão**

www.hcpa.ufrgs.br/revista