

DANIEL JOSÉ PEREIRA

**EMBOLIA PULMONAR EXPERIMENTAL:
UM MODELO QUASE FATAL**

Campinas
2011



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

EMBOLIA PULMONAR EXPERIMENTAL: UM MODELO QUASE FATAL

Daniel José Pereira

Tese de Mestrado apresentado à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Campinas – UNICAMP para obtenção de título de Mestre em Farmacologia. Sob orientação do Prof. Dr. Heitor Moreno Junior e Co-orientação do Prof. Dr. Marcos Mello Moreira

Campinas, 2011

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
ROSANA EVANGELISTA PODEROSO – CRB8/6652
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

P414e Pereira, Daniel José, 1976 -
 Embolia pulmonar experimental: um modelo quase
 fatal. / Daniel José Pereira. -- Campinas, SP : [s.n.],
 2011.

 Orientador : Heitor Moreno Junior
 Coorientador : Marcos Mello Moreira
 Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
 Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

 1. Embolia pulmonar. 2. Hipertensão pulmonar. 3.
 Capnografia. I. Moreno Junior, Heitor. II. Moreira,
 Marcos Mello. III. Universidade Estadual de Campinas.
 Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Experimental pulmonary embolism: a near-fatal model

Palavras-chave em inglês:

Pulmonary embolism

Pulmonary hypertension

Capnography

Área de concentração: XX

Titulação: Mestre em Farmacologia

Banca examinadora:

Heitor Moreno Junior [Orientador]

Marcos Mello Moreira [Coorientador]

Andre Fattori

Maria Ondina Paganelli

Data da defesa: 26-08-2011

Programa de Pós-Graduação: Faculdade de Ciências Médicas

Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado

Daniel José Pereira

Orientadora(a): Prof(a). Dr(a). Heitor Moreno Júnior

Membros:

Professor (a) Doutor (a) Heitor Moreno Junior

Professor (a) Doutor (a) Andre Fattori

Professor (a) Doutor (a) Maria Ondina Paganelli

Curso de pós-graduação em Farmacologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 26/08/2011

Dedicatória

***A minha mãe que sempre se doou de corpo e alma e que
colocou sua família em primeiro lugar e
acima de tudo.***

AGRADECIMENTOS

“Embora ninguém possa voltar atrás e fazer um novo começo, qualquer um pode começar agora e fazer um novo fim”.

Chico Xavier

Agradeço a DEUS por ter me concedido a dádiva da vida e ter me conduzido por toda minha vida.

Ao Prof. Dr. Heitor Moreno Junior, meu orientador, que me abriu as portas desta universidade, pela atenção, companheirismo e ensinamentos.

Ao meu Co-orientador Prof. Dr. Marcos Mello Moreira por sua generosidade, paciência, dedicação e ensinamentos durante todos os momentos deste estudo.

Ao Prof. Dr. Luiz Claudio Martins pela contribuição e por estar sempre pronto para compartilhar idéias e sugestões durante este processo.

Aos meus amigos Ademir e Adilson que foram as pessoas que estiveram ao meu lado durante todo tempo e participaram das dificuldades e alegrias que foram essa etapa.

A todos os meus amigos do Laboratório de Farmacologia Cardiovascular que por muitas vezes contribuíram e me deram força para ir em frente, com os quais sempre pude contar.

A todos os amigos que fiz e que de algum modo fizeram parte deste Mestrado.

Aos meus pais Nelson e Rosa que me deram sempre mais do que podiam e nunca me deixaram faltar amor, carinho, dedicaçã, amizade e estiveram comigo nos momentos mais felizes de minha vida. É bom saber que aconteça o que acontecer sempre posso contar com vocês.

Aos meus irmãos Dênis e Débora que sempre estiveram ao meu lado mesmo quando a distância não permitia que estivéssemos fisicamente próximos como gostaria que fosse.

A minha esposa Juliana que é minha alma gêmea e que esteve sempre ao meu lado, me incentivando, me dando amor, carinho, suporte físico e emocional para que eu chegasse até aqui e teve a paciência de me aturar nos momentos difíceis sem perder a ternura. Jú, você faz parte de todos os meus sonhos...

Epígrafe

“O que pensais, passais a ser”.

Mahatma Gandhi

Introdução: estudos experimentais de embolia pulmonar (EP) são habitualmente realizados sob ventilação mecânica. Como a maioria dos pacientes com suspeita de EP adentra os Serviços de Emergência em respiração espontânea e em ar ambiente, estudos que medissem as variáveis hemodinâmicas, gasométricas e capnográficas, nestas condições, em muito contribuiriam para compreensão mais específica das alterações cardiopulmonares e gasométricas na fase aguda da doença. Observa-se que faltam na literatura estudos experimentais que avaliem animais em tais condições. **Objetivo:** o objetivo do presente estudo foi submeter à EP animais sob ventilação espontânea e sem oxigênio suplementar. A EP por coágulos autólogos foi induzida em seis porcos e os registros cardiorrespiratórios e gasométricos foram realizados no pré e pós-EP. O valor da pressão média de artéria pulmonar (PMAP) "quase fatal" foi previamente determinada. **Resultados:** a presença de choque obstrutivo agudo pôde ser evidenciada pelo aumento da PMAP (de $17,8 \pm 3,5$ para $41,7 \pm 3,3$ mmHg) ($P < 0,0001$) e pela queda do débito cardíaco (de $4,9 \pm 1,0$ para $2,7 \pm 1,0$ L/min) ($P < 0,003$). Consequentemente, a presença de acidose metabólica pode ser constatada (de $2,4 \pm 0,6$ para $5,7 \pm 1,8$ mmol/L) ($P < 0,0001$). Observou-se ainda a presença de hipoxemia (de $73,5 \pm 12,7$ para $40,3 \pm 4,6$ mmHg) ($P < 0,0001$), porém, a PaCO₂ não variou (de $44,9 \pm 4,4$ para $48,2 \pm 6,0$ mmHg) (NS). Houve expressivos aumentos, tanto para P(a-et)CO₂ (de $4,8 \pm 2,8$ para $37,2 \pm 5,8$ mmHg) quanto para a P(A-a)O₂ (de $8,2 \pm 8,9$ para $37,2 \pm 10,3$ mmHg) ($P < 0,0001$). Como tentativa de compensação à acidose metabólica, evidenciou-se significativo aumento do volume minuto alveolar total (de $4,0 \pm 0,9$ para $10,6 \pm 2,9$ L/min) ($P < 0,0001$). **Conclusão:** neste modelo, a PMAP quase fatal foi de 2 a 2,5 vezes a PMAP basal e as variáveis capnográficas, associadas a gasometria arterial e venosa, mostraram-se eficazes em discriminar um quadro obstrutivo agudo.

Palavras chave: Embolia Pulmonar; Hipertensão de Arteria Pulmonar; End-tidal dióxido de carbono; P(a-et)CO₂; Capnografia Volumétrica ; Modelo Animal; Coágulo de sangue autólogo

Introduction: Experimental studies on pulmonary embolism (PE) are usually performed under mechanical ventilation. Most patients with suspicion of PE enter the Emergency Services in spontaneous breathing and environmental air. Thus, under these conditions, measurements of hemodynamic, gasometric and capnographic variables contribute largely to a more specific comprehension of cardiopulmonary and gasometric alterations in the acute phase of the disease. Studies which evaluated animals under conditions are lacking.

Objective: This study aimed to submit animals under spontaneous ventilation and without supplemental oxygen to PE. PE was induced in six pigs using autologous blood clots, and cardiorespiratory and gasometric records were performed before and after PE. The values of “near fatal” mean pulmonary arterial pressure (MPAP) were previously determined.

Results: The presence of obstructive shock could be evidenced by increased MPAP (from 17.8 ± 3.5 to 41.7 ± 3.3 mmHg) ($p < 0.0001$) and decreased cardiac output (from 4.9 ± 1.0 to 2.7 ± 1.0 L/min) ($p < 0.003$). Consequently, metabolic acidosis occurred (Lac art) (from 2.4 ± 0.6 to 5.7 ± 1.8 mmol/L) ($p < 0.0001$). It was observed hypoxemia (from 73.5 ± 12.7 to 40.3 ± 4.6 mmHg) ($p < 0.0001$); however, PaCO₂ did not vary (from 44.9 ± 4.4 to 48.2 ± 6.0 mmHg) (NS). There were significant increases in both P(a-et)CO₂ (from 4.8 ± 2.8 to 37.2 ± 5.8 mmHg) and P(A-a)O₂ (from 8.2 ± 8.9 to 37.2 ± 10.3 mmHg) ($p < 0.0001$). There was also a significant increase in the total alveolar minute volume (from 4.0 ± 0.9 to 10.6 ± 2.9 L/min) ($p < 0.0001$).

Conclusion: In this model, the near fatal MPAP was from 2 to 2.5 times the basal MPAP; and the capnographic variables, associated with arterial and venous gasometry, showed effective in discriminating an acute obstructive profile.

Keywords: Pulmonary embolism; Pulmonary arterial hypertension; End-tidal carbon dioxide; P(a-et)CO₂; Volumetric capnography; Animal model; autologous blood clot

LISTA DE ABREVIATURAS

AVDSf	fração do espaço morto alveolar <i>end-tidal</i>
CO₂	dióxido de carbono
DB	diferença de base
DD	D-Dímeros
DC	débito cardíaco
FC	freqüência cardíaca
FiO₂	fração inspirada de oxigênio
fR	freqüência respiratória
HCO₃	bicarbonato
Lac art	lactato arterial
mmHg	milímetros de mercúrio
P(A-a)O₂	gradiente alvéolo-arterial da pressão parcial de oxigênio
PaO₂/FiO₂	índice de oxigenação arterial
P(a-et)CO₂	gradiente artério-alveolar de pressão parcial de dióxido de carbono
PaCO₂	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAM	pressão arterial média
PaO₂	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PMAP	pressão média de artéria pulmonar
PetCO₂	pressão de dióxido de carbono ao final da expiração
PvO₂	pressão de oxigênio no sangue venoso misto
RVP	resistência vascular pulmonar

SatO₂	saturação arterial de oxigênio
EP	embolia pulmonar
TVP	trombose venosa profunda
V_A/Q	relação ventilação-perfusão
VD	ventrículo direito
VD/VE	relação ventrículo direito por ventrículo esquerdo
VM tot	volume total por minuto
VM an tot	volume de espaço morto anatômico por minuto
VM alv tot	volume alveolar por minuto

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Variáveis gasométricas e capnográficas. 51

Tabela 2 - Variáveis hemodinâmicas e metabólicas. 55

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Repercussões hemodinâmicas na EP	35
Figura 2 - Repercussões respiratórias na EP	36
Figura 3 - Monitor cardíaco BESE®.	42
Figura 4 - Figura 4 - Monitor de Perfil Respiratório CO ₂ SMO PLUS® para cálculo das variáveis	43
Figura 5 - Preparo e injeção dos coágulos.....	45
Figura 6 - Pressão expiratória final de CO ₂ (mmHg) em função do tempo.....	47
Figura 7 - Gradiente alvéolo-arterial de CO ₂ (mmHg) em função do tempo.....	47
Figura 8 - Fração de espaço morto alveolar (end-tidal) em função do tempo.	48
Figura 9 - Pressão arterial de oxigênio (mmHg) em função do tempo.	49
Figura 10 - Gradiente artério-venoso da saturação de oxigênio (mmHg) em função do tempo.....	50
Figura 11 - Volume minuto alveolar total (L/min) em função do tempo.	50
Figura 12 - Pressão média de artéria pulmonar (mmHg) em função do tempo.	52
Figura 13 - Débito cardíaco (L/min) em função do tempo.	52
Figura 14 - Resistência vascular pulmonar (mmHg/L) em função do tempo.....	53
Figura 15 - Lactato arterial (mmol/L) em função do tempo.....	53
Figura 16 - Pressão venosa de oxigênio (mmHg) em função do tempo.....	54
Figura 17- Índice de oxigenação arterial.	54

RESUMO.....	viii
ABSTRACT	ix
LISTA de abreviaturas.....	x
LISTA DE TABELAS	x
LISTA DE FIGURAS	xiii
1. INTRODUÇÃO	16
1.1 Embolia Pulmonar	17
1.2 Incidência Embolia Pulmonar	18
2. FISIOPATOLOGIA	22
3. DIAGNÓSTICOS.....	26
3.1 Exames Complementares de Diagnósticos invasivos e minimamente invasivos:.....	27
4. REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS E RESPIRATÓRIAS EP.....	33
4.1 Repercussões hemodinâmicas na EP	34
5. OBJETIVOS	38
5.1 Objetivo geral	39
5.2 Objetivo específico	39
6. MÉTODOS	40
6.1 Aspectos Éticos.....	41
6.2 Preparo dos Animais para as Intervenções.....	41
6.3 Preparo dos Coágulos Autólogos.....	44

7. RESULTADOS	46
8. DISCUSSÃO	56
9. CONCLUSÕES	61
10. REFERÊNCIAS	63
ANEXOS	72



1. INTRODUÇÃO

1.1 Embolia Pulmonar

A embolia pulmonar (EP) se caracteriza por uma obstrução ao fluxo sanguíneo causada pela impactação de trombos nos ramos do leito arterial pulmonar. A EP não ocorre sem que haja a propagação dos trombos é necessário que o mesmo se propague em direção ao pulmão e posteriormente se aloje. A grande maioria dos casos são originados das veias pélvicas e dos membros inferiores,¹ principalmente da panturrilha, secundários em 95% dos casos, à trombose venosa profunda (TVP). Em 45% dos acometimentos, os trombos podem ser originados das veias poplíteas, 37% das femorais, 10% das ilíacas e 0,5% em território ilíocavo. Mais raramente, a embolização pode ser causada por trombos procedentes das veias renais, dos membros superiores e do ventrículo direito, bem como por outros materiais como gotículas de gordura, bolhas de ar, qualquer substância exógena injetada na circulação, entre outros.^{2,3} Não restam dúvidas que a TVP e EP são distúrbios com estreita ligação, podendo refletir duas manifestações de uma só patologia.^{4,5} Também é considerada uma das mais freqüentes complicações durante a hospitalização por outras doenças.^{3,6,7} A EP permanece uma condição comum e grave, de grande incidência nos hospitais sendo, em muitos serviços, a principal causa de morte súbita com aproximadamente 70% dos casos não diagnosticados antes do óbito.¹

1.2 Incidência Embolia Pulmonar

Em recentes estudos ficou demonstrado que a incidência de EP é de 120 por cada 100.000⁸ habitantes nos Estados Unidos da América por ano, ainda neste país estima-se que sejam hospitalizados anualmente de 300.000 a 600.000 pacientes anualmente devido a TVP⁸. Em relação aos dados nacionais os mesmos são escassos alguns estudos nacionais mostram que 3 a 5% das necropsias verificam-se a presença de EP e em 68% a causa óbito foi atribuída a sua presença.⁹

O número de hospitalizações por EP no Brasil foi de 6.700 casos em 2004, segundo dados do DATASUS. Entretanto estima-se que 75% dos casos não sejam diagnosticados.¹⁰ Apesar dos avanços na profilaxia, dos métodos diagnósticos e opções terapêuticas, parece não estar diminuindo, devido ao contínuo crescimento de uma população de risco^{2,11,12}

A EP é uma das principais causas de morte juntamente com a doença coronária e acidente vascular cerebral, constituindo também uma das causas mais comuns de morte súbita.¹³ Estudos realizados demonstram que aproximadamente um quarto dos doentes que sofreram uma EP morrem subitamente e que 40% nos três meses seguintes.⁸ Embora a EP seja frequentemente fatal, o diagnóstico e tratamentos precoce reduz drasticamente a taxa de mortalidade.

A mortalidade por um evento agudo ocorre predominantemente nas primeiras horas da instalação dos sintomas. Assim sendo, cerca de 10% dos pacientes com EP aguda diagnosticada morrem nos primeiros 60 minutos, dos

90% restantes um terço será diagnosticada e tratada e continuando dois terços a ser diagnosticado.¹³

Estudos realizados nos Estados Unidos apontam que a maioria das mortes anuais ocorrem nos 400.000 pacientes cujo o diagnostico não é feito e não recebem tratamento. Por sua vez dos 200.000 óbitos por EP apenas 13.000 morreram por falta de resposta ao tratamento, na grande maioria (187.0000) o diagnostico não foi conseguido.¹

Em relação ao fator idade verifica-se uma baixa incidência desta doença em pacientes com idade inferior a 14 anos. Por sua vez a incidência aumenta drasticamente em pessoas com idade superior a 50 anos atingindo valores da ordem de 1000 a cada 100.000 indivíduos com 85 anos ou mais,¹⁴ devido ao acúmulo de múltiplos fatores de risco como doenças concomitantes e diminuição da mobilidade determinam a maior prevalência em pessoas idosas.¹³

No que diz respeito ao sexo quando comparados verifica-se que a sua incidência é maior entre mulheres até os 50 anos, observando-se depois desta faixa etária uma maior proporção de homens acometidos pela doença.⁸ Importa salientar também que a EP é comum em todo os trimestres de gravidez e a incidência desta doença é particularmente mais elevada em mulheres que tomam contraceptivos orais ou terapêutica hormonal de substituição.¹³ Em linhas gerais, EP ocorre em igual proporção em homens e mulheres, possivelmente com um ligeiro predomínio das mulheres em idades mais jovens e em homens em idades mais avançadas.¹⁵

Estima-se que existam algumas diferenças na incidência de TVP e EP quando comparados diferentes grupos raciais, tendo todos em comum as elevadas taxas de incidência. Estudos realizados nos EUA, comparando alguns tipos raciais existentes, verificaram que os Índios tinham uma incidência cerca de 30% mais alta quando comparados com indivíduos brancos, sendo que os asiáticos-americanos e nativos americanos tinham uma incidência 70% mais baixa.⁸

Quanto a nacionalidade acredita-se que a incidência de EP varie substancialmente de país para país. Esta discrepância pode ser simplesmente devida a diferenças nas taxas de diagnóstico e não propriamente devido a diferenças na sua incidência. Países de terceiro mundo tem maiores dificuldades na realização de exames de diagnóstico por imagem por apresentarem elevado custo e pouca disponibilidade. No entanto, se estas diferenças efetivamente existirem, podem estar por sua vez relacionadas com variações genéticas e/ou diferentes estilos de vida.¹⁵

Os doentes que sobrevivem a EP tem alto risco de recorrência. Segundo alguns estudos cerca de 30% dos doentes irão desenvolver um novo episódio nos próximos 10 anos.¹⁶ Importante saber que o risco destes pacientes nunca atinge o nível zero.¹⁷

A hipertensão arterial pulmonar (HAP) é uma condição caracterizada por um crescimento e proliferação anormal levando a um aumento da resistência vascular e disfunção cardíaca direita¹⁸

A HAP é descrita pela literatura como um aumento da pressão média da artéria pulmonar maior que 25 mmHg ao repouso ou maior que 30 mmHg ao esforço e com uma pressão média de oclusão da artéria pulmonar menor que 15 mmHg. Tal aumento de pressão tem como consequência a disfunção ventricular direita e futuramente o óbito.^{19,20} Segundo Barreto e John²¹ (2008), a HAP nada mais é do que um termo genérico que se aplica a elevação isolada ou predominante da pressão arterial pulmonar decorrente de aumento da resistência arteriolar ou arterial da circulação pulmonar, este aumento pode estar associado diversas entidades clínicas como HIV, doenças da tireóide, doenças difusas do tecido conectivo, entre outras.



2. FISIOPATOLOGIA

Um indivíduo saudável dotado de toda sua capacidade fibrinolítica é capaz de formar e lisar microtrombos que se formam no interior do sistema circulatório venoso. Este processo de equilíbrio dinâmico garante a homeostasia local impedindo a propagação desmedida de coágulos formado na circulação venosa.²²

Foi Rudolf Virchow, no século XVIII, o primeiro pesquisador que se dedicou à descoberta dos fenômenos fisiopatológicos que estariam envolvidos na gênese da TVP. Definiu e interligou três conceitos primordiais o fenômeno de estase, lesão endotelial e estados de hipercoagulabilidade, estes três fatores passaram a serem denominados como a Tríade de Virchow. É importante salientar que estes fatores não atuam de forma isolada, existindo uma estreita ligação entre eles, assim sendo, a hipercoagulabilidade afeta o fluxo sanguíneo que por sua vez pode provocar uma lesão endotelial, ao mesmo tempo que uma lesão endotelial com concomitante exposição tecidual aumentam a agregação de plaquetas que sofrem um rearranjo de suas lipoproteínas com exposição de fosfolípidos que servem como local de concentração de fatores de coagulação que provoca uma estase do fluxo sanguíneo. Trata-se de um conjunto de processos dinâmicos de relação causa-efeito sendo que todos os fatores de risco para TVP e EP tem sua base em um ou mais elemento da tríade.^{4,5,22}

No que tange ao processo fisiológico da coagulação a fluidez do sangue é mantida o pelo próprio fluxo sanguíneo, este por si só tem a capacidade de reduzir os fatores pró-coagulantes tanto pela adsorção de fatores de coagulação como pela presença de múltiplos inibidores plasmáticos como antitrombina, proteína C e S e o inibidor da via tecidual que coletivamente garantem a fluidez do sangue.²³

A obstrução do leito capilar pulmonar desenvolve áreas com desequilíbrio entre a ventilação alveolar e perfusão capilar, apresentando unidades com ventilação aumentada com relação à perfusão, resultando em áreas denominadas de espaço morto alveolar.²⁴

De acordo com o grau de obstrução arterial, a EP pode ser classificada como leve (menor que 50%), submaciça (entre 50 e 75%) e maciça (maior que 75%). Portanto as alterações hemodinâmicas proporcionadas pela oclusão súbita do leito vascular pulmonar dependerão da extensão da área vascular ocluída, da capacidade do ventrículo direito (VD) em vencer o aumento da pós-carga e da reserva de perfusão coronariana deste ventrículo.² Agravando o efeito mecânico oclusivo do trombo, estão a hipoxemia e a acidose, as quais causam a vasoconstrição reflexa das arteríolas pulmonares. Do mesmo modo, a liberação de mediadores como serotonina e tromboxane A₂, leva a bronco e vasoconstrição, piorando ainda mais o quadro do paciente.²

Complexas alterações no intercâmbio gasoso pulmonar ocorrem em casos de EP. A hipoxemia é classificada como um consistente e importante sinal clínico, presente mesmo em casos de leve.¹² Os mecanismos envolvidos na gênese da hipoxemia arterial na EP são complexos, dada a dificuldade em se estudar tais alterações no paciente agudo, com ou sem doença cardiopulmonar associada.²⁵

Dantzker e Bower afirmam ainda que esta dificuldade existe, mesmo em condições experimentais, porque a espécie animal utilizada, as circunstâncias experimentais específicas, o tamanho e a composição do material de embolização utilizados influenciam os resultados obtidos em cada modelo.^{25,26}

No presente estudo estas variações experimentais foram diminuídas pelo fato do animal estar em ventilação espontânea, sem o aporte suplementar de oxigênio e a embolização ter sido realizada por coágulos autólogos, afim de preservar ao máximo a resposta fisiológica do animal.



3. DIAGNÓSTICOS

O diagnóstico clínico da EP é bastante difícil, podendo esta doença apresentar-se clinicamente de várias formas. Assim, as manifestações clínicas da EP oscilam dentro de um amplo espectro de sinais e sintomas cujos extremos vão desde formas assintomáticas até a morte súbita.

É fácil de entender esta doença com apresentações clínicas multifacetadas se considerarmos que a natureza do quadro clínico depende do tamanho e extensão dos êmbolos, da velocidade da fragmentação, lise dos coágulos e função cardiovascular prévia.^{1,5,27-29}

3.1 Exames Complementares de Diagnósticos invasivos e Minimamente Invasivos

A angiografia pulmonar foi considerada durante muito tempo como padrão ouro para diagnóstico de EP, o seu valor diagnóstico foi comprovado pelo estudo PIOPED no qual o seguimento por um ano de alguns doentes revelou uma evolução clínica compatível com os achados angiográficos na interpretação das angiografias pulmonares foi estabelecida sendo 92% para presença de EP e 82% para sua ausência, tendo sido considerada não diagnóstica em apenas 3% dos casos, segundo o estudo PIOPED.³⁰

A angiografia pulmonar por tomografia computadorizada substituiu amplamente a cintilografia V/Q por ser uma técnica mais rápida de executar e mais fácil de interpretar mesmo na presença de doenças cardiopulmonares ou anormalidades no radiograma simples de tórax, sendo a severidade do quadro correlacionável com a imagem obtida. E ainda pode ser feita simultaneamente

uma venografia por TC das veias ilíacas e veia cava inferior com sensibilidade de 97% e uma especificidade de 100%.³⁰

A sensibilidade isolada da APTC no estudo Prospective Investigation of Pulmonary Embolism diagnosis II trial, foi de 83% e quando associada a venografia atinge valores de 90% sugerindo que a combinação destas duas técnicas pode facilitar o diagnóstico, a principal desvantagem está na dose de radiação administrada, sobretudo na gónodas, mais tempo na execução dos exames e na pouca disponibilidade destas modalidades em unidades hospitalares.³¹

O fato de ser um exame não invasivo bastante estudado e mostrando-se fácil de executar e com poucas reações alérgicas descritas. A cintilografia de ventilação perfusão é considerada um exame essencial para diagnóstico de EP.

Em termos sucintos permanece universalmente que uma cintilografia normal exclui a presença de EP, a principal desvantagem está na maior variabilidade dos resultados em paciente com patologias cardiorrespiratórias concomitantes ou ainda em idosos.³¹

Os achados eletrocardiográficos são anormais na maioria dos doentes que sofrem uma EP. No entanto estas anormalidades eram inespecíficas.¹

A anormalidade mais específica encontrada no ECGs nesta categoria de doentes foi estabelecida por McGinn e White em 1935, os achados eletrocardiográficos vieram a ser denominados de padrão S₁Q₃T₃ foram atribuídos à ocorrência de cor pulmonale agudo secundário a uma EP maciça, outro achado

específico dos doentes com EP maciça é o bloqueio do ramo direito neste pacientes.

A monitorização hemodinâmica com o cateter de Swan-Ganz permite a opção de definir o grau de HAP e suas repercussões, bem como monitorizar a sua evolução pressórica. Porém sua indicação restringe-se aos casos de choque refratários as medidas iniciais e seu uso atem-se às Unidades de Terapia Intensiva.

As medições de gases sanguíneos arteriais podem ser de grande importância quando associadas a outras técnicas para determinar um quadro de EP, estudos efetuados enquanto os pacientes respiravam espontaneamente demonstrou que a grande maioria dos pacientes apresentavam níveis de PaO_2 inferiores a 80mmHg, 82% tinham níveis de PaCO_2 inferior a 40mmHg e em 92% o pH era superior a 7,40.¹ Importa estabelecer que uma PaO_2 não permite excluir definitivamente a presença de EP. A PaO_2 pode ser uma ajuda relevante na distinção de EP aguda ou uma síndrome da hiperventilação. Além disso, na EP aguda, a PaO_2 fornece uma informação importante que ajuda estabelecer a gravidade hemodinâmica deste quadro clínico.^{29,33,34}

Outra variável importante é a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (PaCO_2) que pode ser utilizado para calcular a área de espaço morto alveolar, o qual é definido por áreas ventiladas, porém não perfundidas, quadro característico da EP. Sua principal desvantagem é não ser específica quando utilizada de maneira isolada.

Outro exame, o ecocardiograma, que constitui um exame de caráter não invasivo e disponível nos serviços de urgências torna freqüente o seu uso em pacientes com suspeita de EP. O ecocardiograma pode sugerir ou reforçar a suspeita de EP se nele é encontrada disfunção ou sobrecarga do ventrículo direito (VD) na presença de sinais de aumento da pressão de artéria pulmonar, dos achados ecocardiográficos típicos pode se destacar VD hipocinético e dilatado, aumento da relação VD/VE e dilatação proximal das artérias pulmonares e aumento da velocidade de regurgitação do jacto da tricúspide.³² Considera-se que a análise ecocardiográfica do VD e da função ventricular direita não permite a confirmação definitiva da EP, contudo, o exame pode corroborar indiretamente com o diagnóstico de EP.³

Os produtos de degradação da fibrina, conhecidos com D-Dimeros (DD) – indicadores plasmáticos específicos para fibrinólise, foram estudados para identificar sua importância e definir seu valor de corte no diagnóstico da EP. Embora não apontem o local do fenômeno trombótico, os DDs são liberados na circulação pela ação da plasmina. A detecção de níveis aumentados de DD no sangue se baseiam em técnicas de aglutinação do látex, estes testes definem o DD como positivo quando o seu valor excede 500ng/ml e negativo quando seu valor é inferior. Atualmente o padrão ouro para DD no sangue é o método ELISA embora este método possa alcançar sensibilidade de 100% é pouco específico para diagnosticar EP. Raramente são relatados níveis de DD elevados em indivíduos saudáveis. Contudo relatos de níveis elevados estão presentes em situações como sepse, câncer, cirurgias, insuficiência cardíaca, gravidez, entre

outros. Por ser um exame muito sensível, porém pouco específico, gera um grande número de resultados falso-positivos sendo de difícil realização nos Serviços de Emergência, tendo em vista que o teste ELISA é complexo e frequentemente realizado somente em clínicas especializadas. Estudos sugerem que este seja um exame para afastar a suspeita de EP quando resultar negativo.

Em termos gerais trata-se de um exame complementar com valor bom preditivo negativo, sendo sua desvantagem a pouca especificidade.

A capnografia volumétrica é baseada em sólidos princípios fisiológicos. Mais difundida na década de 1980^{36,38} esta técnica permite a medida da pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado no final da expiração $P_{et}CO_2$, o cálculo do espaço morto fisiológico,³⁷ o cálculo do gradiente artério-alveolar de CO_2 [$P(a-et)CO_2$] ou da fração do espaço morto alveolar *end-tidal*.³⁷⁻³⁹ Estes estudos apresentam algumas limitações pela dificuldade de se diferenciar pacientes com EP daquelas com outras doenças pulmonares de base.

Embora as aplicações clínicas para capnografia ainda não estejam totalmente definidas, vários trabalhos, apontam para estes métodos não invasivos como promissores para monitorização da função cardiorrespiratória.³⁹ É sabido que a EP aumenta o espaço morto alveolar. Burki estudou o valor desta medida para detecção da EP.³⁸ Ele encontrou para um espaço morto fisiológico maior que 0,40 uma sensibilidade de 100% e 55% de especificidade na vigência da EP.

A utilização deste método, quando associado a outros exames não-invasivos,^{39,40,47} permite uma redução da solicitação de exames de imagem, e consequente redução de custo, possibilitando que mesmo hospitais de pequeno

porte de regiões remotas possam utilizar esta técnica para triagem de pacientes com suspeita de EP.



4. REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS E RESPIRATÓRIAS EP

4.1 Repercussões hemodinâmicas na EP

O desprendimento deste trombo de seu sitio denomina-se êmbolo. Este, ao impactar-se na artéria pulmonar, levará à repercussões hemodinâmicas, gasométricas e respiratórias. Hemodinamicamente, a redução do leito vascular quando atinge níveis significativos ira desencadear aumento da hipertensão pulmonar e aumento da pós carga do VD, o qual não consegue esvaziar completamente, tais fenômenos desencadeiam um rápido aumento telesístólico e telidiastólico que uma vez ultrapassada sua capacidade de resistência o VD dilata-se progressivamente, podendo ter como conseqüências o aumento da pressão retrógrada com diminuição do retorno venoso (pré-carga), aumento da tensão do VD como conseqüente aumento do consumo de oxigênio, diminuição do gradiente arterio-venoso coronário e portando do fluxo sanguíneo, desencadeando aumento da pressões no coração direito.

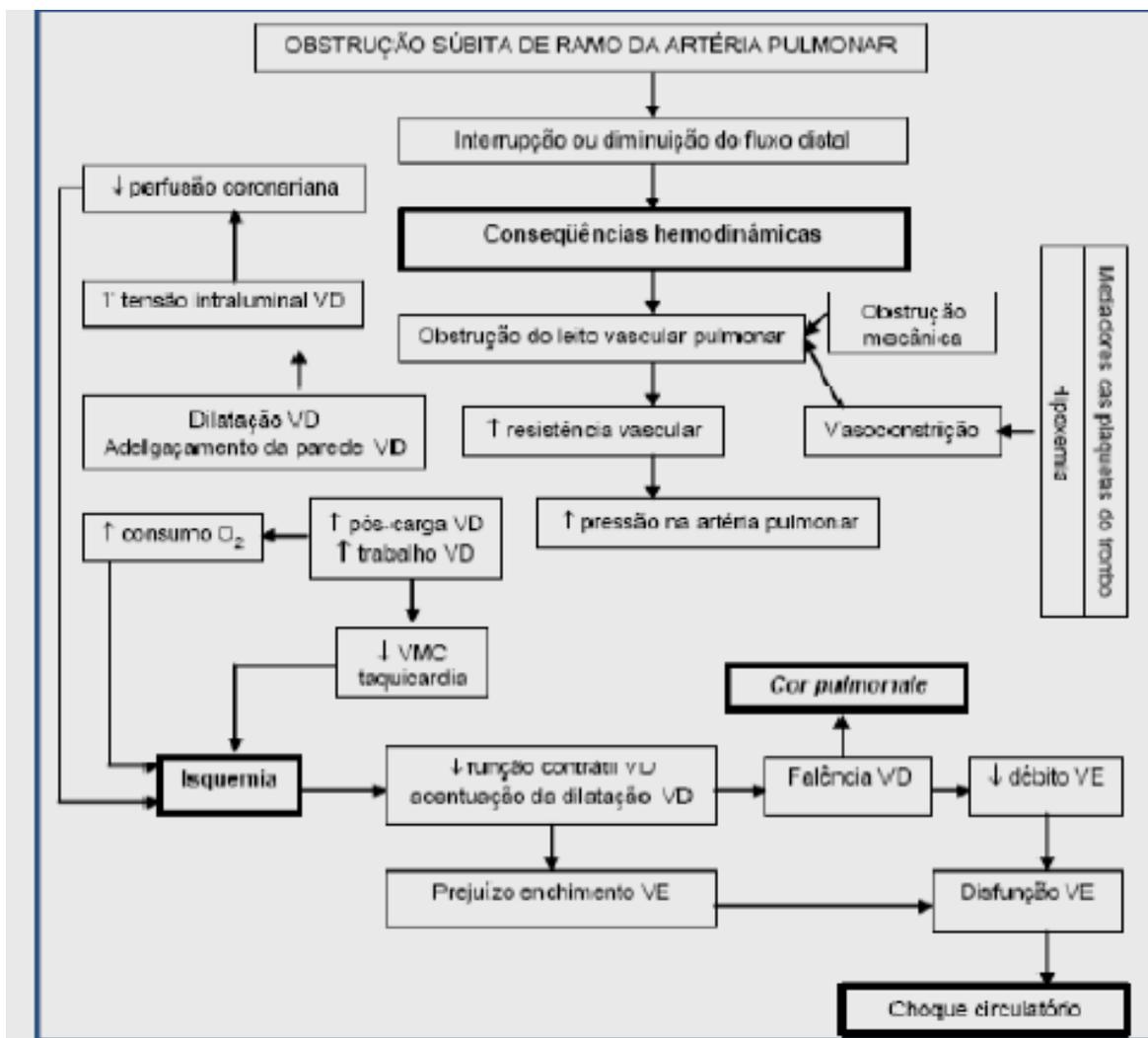


Figura 1 - Repercussões hemodinâmicas na EP

4.2 Repercussões respiratórias na EP

Do ponto de vista respiratório a presença de êmbolos em artérias pulmonares promoverá um aumento do espaço morto alveolar^{12,39} - o qual é definido por áreas de ventilação preservadas e com redução parcial ou total do fluxo sanguíneo pulmonar, dependendo do grau de obstrução vascular. Outras alterações podem ainda ser verificadas, tais como a incordenação ventilação alveolar/perfusão pulmonar (V_A/Q), a vaso e a broncoconstrição reflexas. Do ponto

de vista ventilatório, o desvio de fluxo sanguíneo para áreas não embolizadas, mas broncoconstritas, pode gerar a um “efeito shunt”. Perdas de volume alveolar podem levar à redução do volume pulmonar e conseqüente elevação da hemicúpula diafragmática e atelectasia.⁴⁰

Estas alterações V_A/Q têm implicação direta no intercâmbio gasoso pulmonar, as quais refletem-se imediatamente na gasometria arterial. Um achado clássico é a presença de hipoxemia arterial,⁴³ há ainda aumento do gradiente alvéolo-arterial de oxigênio $[P(A-a)O_2]$ ⁴⁴ e, na capnografia volumétrica, queda na pressão expiratória final de dióxido de carbono ($P_{et}CO_2$),⁴⁵ estas alterações serão maiores ou menores dependendo da extensão das anormalidades ocasionadas pela EP.

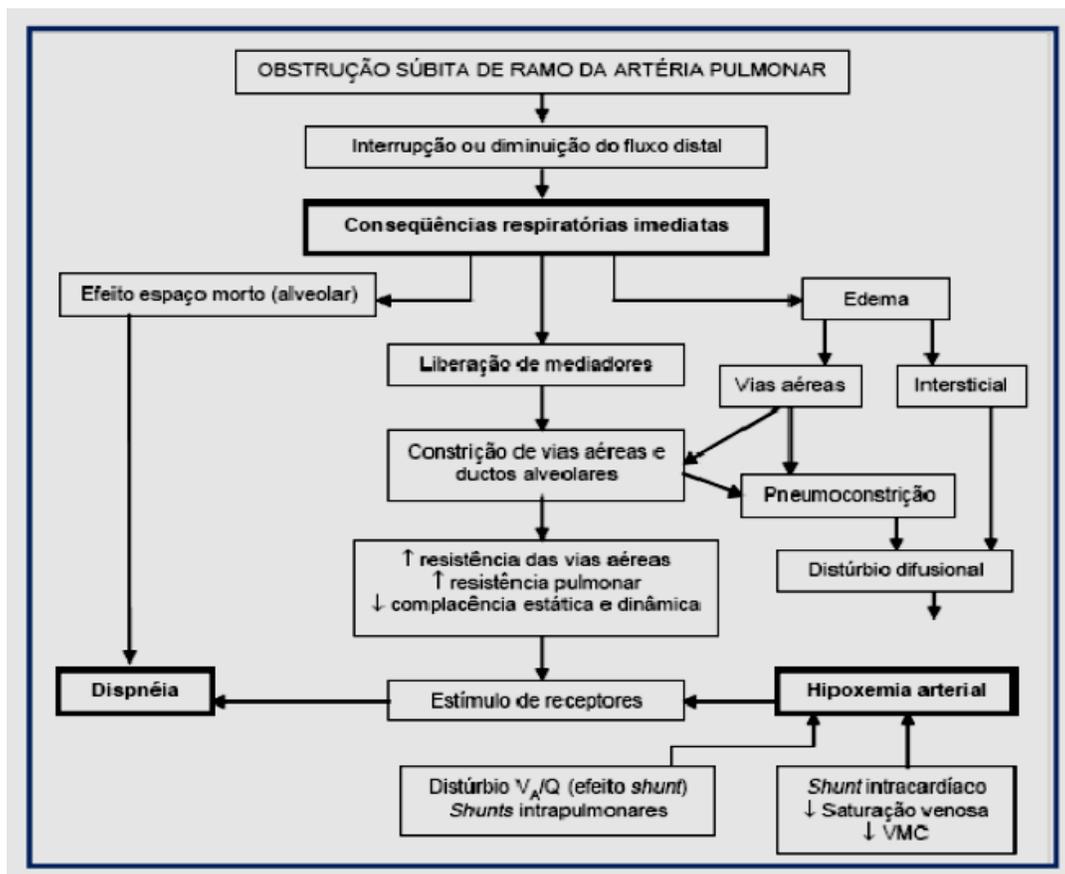


Figura 2 - Repercussões respiratórias na EP

Quando se pensa em EP deve-se ter em mente que esta situação é de extrema gravidade, sobretudo se não tratada nas primeiras horas após o evento inicial.⁴⁶ Dada a real dificuldade para a imediata realização de exame diagnóstico comprobatório, a capnografia pode ser um exame auxiliar de grande valia.^{37,45,47,48} Esta, quando associada à gasometria arterial, mais especificamente à PaCO₂, dentre outras variáveis, permite o cálculo da fração do espaço morto alveolar.^{45,47,48} A capnografia é um exame simples, sem contudo, ser menos importante. Trata-se do registro contínuo, a cada ciclo respiratório, da PetCO₂, além de ser um estudo não-invasivo, de baixo custo e fácil realização.

As principais condições predisponentes para o EP são a imobilização prolongada no leito, cirurgias e traumas, neoplasias, terapia com estrógenos, insuficiência cardíaca, hiperlipidemia, vasculites, deficiência de inibidores da coagulação, entre outros.⁵⁰ Por outro lado, Goldharber e Elliott afirmam que o mais comum fator de risco reversível para o e EP é a obesidade, caracterizando-a como uma pandemia na sociedade atual.¹² Atribuem ainda ao cigarro e à hipertensão arterial, fatores de risco reversíveis responsáveis pela EP.



5. OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Reconhecer as principais alterações hemodinâmicas, gasométricas e respiratórias ocasionadas pela embolia pulmonar maciça induzida por coágulo autólogo.

5.2 Objetivo específico

Definir um modelo experimental “quase fatal” com o animal sob respiração espontânea e em ar ambiente (21% de O₂).



6. MÉTODOS

Esta pesquisa foi desenvolvida no Núcleo de Medicina e Cirurgia Experimental (NMCE) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

6.1 Aspectos Éticos

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Animal do Instituto de Biologia da UNICAMP sob o parecer de nº 2298-1.

6.2 Preparo dos Animais para as Intervenções

Seis porcos da raça Large-White, com peso de $24,0 \pm 0,6$ Kg receberam 11mg/kg de quetamina (Ketalar, Parke-Davis & Co. Guarulhos, SP) e 0,5mg de atropina (Ariston, São Paulo, SP) por via muscular. Na seqüência, foram entubados com tubo orotraqueal e mantidos sedados com halotano a 0,5% (Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda., Cotia, SP) em ar ambiente e em respiração espontânea.

Um cateter de Swan-Ganz nº 5F pediátrico foi introduzido pela veia femoral direita. Outro cateter, de polietileno 6F, foi introduzido através da artéria femoral direita e sua extremidade foi guiada até a aorta abdominal, enquanto que outro cateter (8F), foi introduzido pela veia jugular direita e locado em veia cava superior.

O cateter femoral e o de Swan-Ganz foram conectados a eletro manômetros Medex (Hilliard, Ohio). O débito cardíaco (DC) e a pressão arterial foram obtidos por meio de um monitor cardíaco (BESE, Belo Horizonte, MG). Todas as medidas das pressões foram realizadas com o animal ajustado na goteira, na posição supina e que teve como ponto de referência zero a linha médio-torácica do animal.

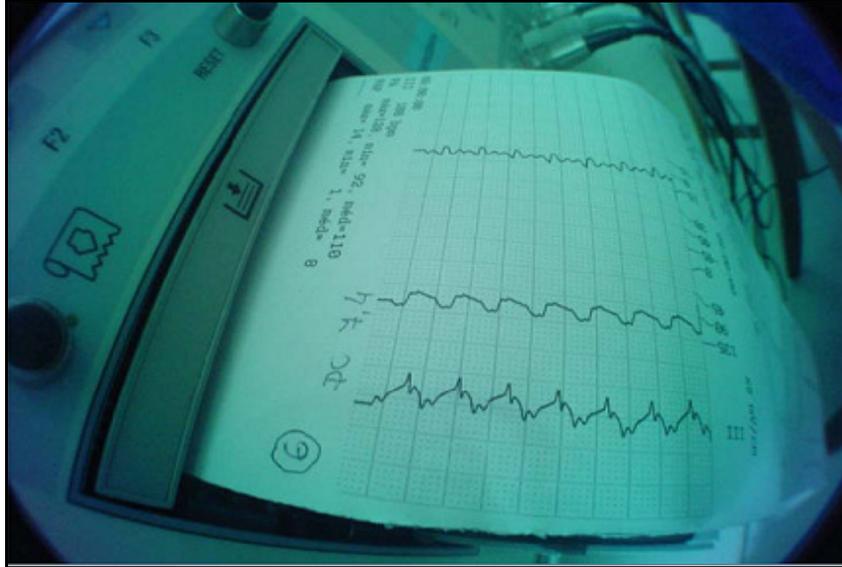


Figura 3 - Monitor cardíaco BESE®.

Após o descarte do fluido que ocupava o espaço morto dos cateteres, o sangue arterial e o venoso misto foram colhidos em seringas heparinizadas para a gasometria, hemo-oximetria e a determinação do lactato arterial. O lactato foi medido no equipamento Accusport® (Boehringer Mannheim, Asta Medica, São Paulo, SP).

A avaliação da mecânica respiratória e da capnografia foi realizada pelo monitor de perfil respiratório DX-8100 CO₂SMO® PLUS Dixtal/Novamatrix acoplado ao computador, onde os dados foram armazenados pelo software Analysis Plus®, o qual permite o cálculo das variáveis fisiológicas respiratórias e da mecânica respiratória *online* e *off-line*. A partir dos registros dos sinais de fluxo e de capnografia foram, posteriormente, compilados os dados, em uma seqüência *off-line*, em planilha eletrônica, dos últimos 40-45 ciclos respiratórios que antecediam a coleta de sangue e registros hemodinâmicos.



Figura 4 - Monitor de Perfil Respiratório CO₂SMO PLUS® para cálculo das variáveis

A determinação do gradiente artério-alveolar de gás carbônico foi realizada segundo a seguinte equação: $P(a-et)CO_2$ ^(51,52); ao passo que o cálculo da fração do espaço morto alveolar se fez de acordo com a equação: $AVDSf = P(a-et)CO_2 / PaCO_2$ ⁽⁵³⁾, onde:

$PaCO_2$ é a pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial e a $PetCO_2$ é a pressão final de gás carbônico no ar expirado.

O cálculo da diferença alvéolo-arterial de oxigênio [$P(A-a)O_2$], foi realizado utilizando a equação clássica:

- $P_{AO_2} = [(PB - PH_2O) \times FiO_2] - (PaCO_2 / 0,8)$ onde:
- PB: pressão barométrica (703±3mmHg - valores registrados pelo capnógrafo);
- PH₂O: pressão de vapor de água (47mmHg);
- FiO₂ é a fração inspirada de oxigênio em ar ambiente (21%);

- PaCO_2 é pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial;
- R: coeficiente respiratório (0,8);
- P(A-a)O_2 normal < 10mmHg.⁴¹

6.3 Preparo dos Coágulos Autólogos

Os coágulos foram previamente preparados removendo-se 200ml de sangue. Ao sangue, colocado em cuba rim estéril, foram adicionadas 100UI de trombina bovina liofilizada diluída em 2ml de água destilada. Após um período de 45 minutos de estagnação do sangue, o coágulo foi fragmentado em um processador manual para se obter um conjunto uniforme de trombos com aproximadamente 3,0mm de diâmetro. Estes trombos foram filtrados e suspensos em soro fisiológico e colocados em uma seringa de bico largo que permitia sua conexão à extremidade proximal de uma sonda 8F inserida na veia jugular direita do animal. Antes do início da infusão de coágulos, foram realizados os registros das variáveis do período basal (T_0). Os coágulos foram injetados de 5 em 5 ml até que fosse atingida a PMAP limítrofe, ou seja “quase fatal” (*endpoint*). A quantidade de coágulos injetada foi de $24,7 \pm 4,3$ ml e o tempo médio de injeção dos coágulos foi de 45 minutos. Outros três registros, T_1 (*endpoint*), T_2 (30 minutos pós T_1) e T_3 (1 hora pós T_1) das variáveis hemodinâmicas, respiratórias e a coleta de amostras de sangue arterial e venoso, foram realizados sucessivamente. Em estudo prévio, ficou demonstrado que os animais cuja PMAP atingiu, de forma aguda, valores superiores a três vezes o valor basal, não sobreviveram. Portanto, foi definido como valor “quase fatal” uma PMAP de duas a duas vezes e meia o valor basal.



Figura 5 - Preparo e injeção dos coágulos.

Durante todo o experimento não houve qualquer intervenção. Após o término do estudo, os animais foram mantidos em observação durante um período de 24 horas onde todos sobreviveram.

Análise estatística

A comparação entre as variáveis hemodinâmicas e respiratórias nos instantes T_0 , T_1 , T_2 e T_3 foram realizadas utilizando a análise de variância (Anova) para medidas repetidas (Winstat 3.1).



7. RESULTADOS

A embolização por coágulos autólogos levou a uma redução nos níveis da PetCO₂ no instante T₁ (endpoint) com significância, mostrando recuperação nos tempos T₂ e T₃ após embolização.

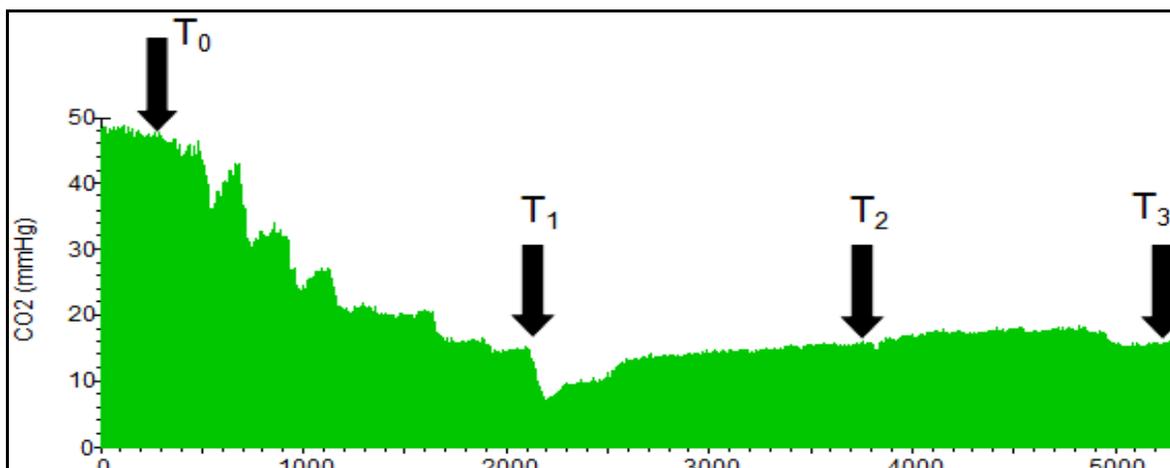


Figura 6 - Pressão expiratória final de CO₂ (mmHg) em função do tempo.

O aumento da P(a-et)CO₂ e da AVSDf, os quais denotam aumento do espaço morto alveolar, quadro este característico da EP, também foi significativo em seus tempos (T₁).

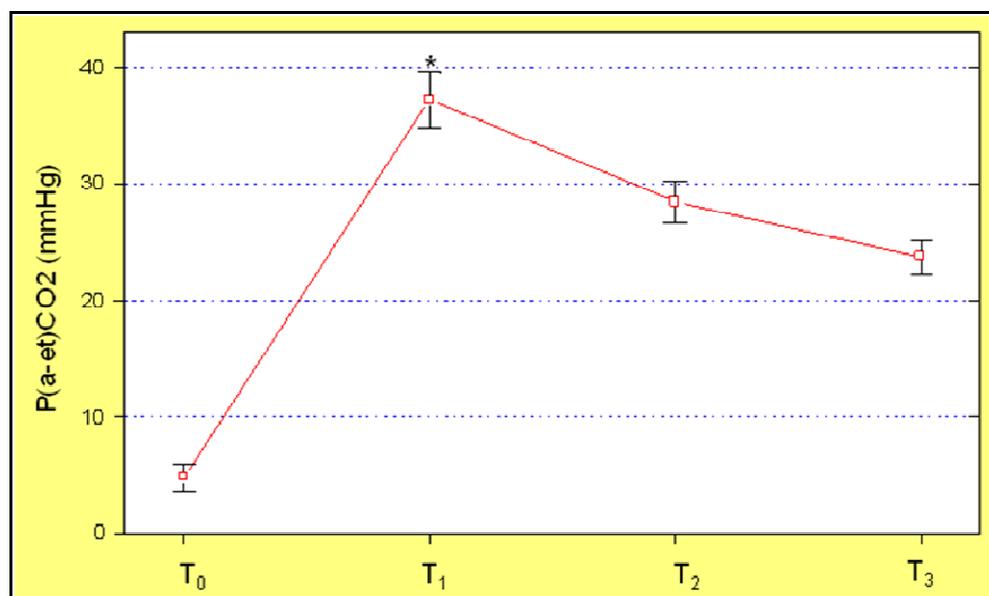


Figura 7 - Gradiente alvéolo-arterial de CO₂ (mmHg) em função do tempo.

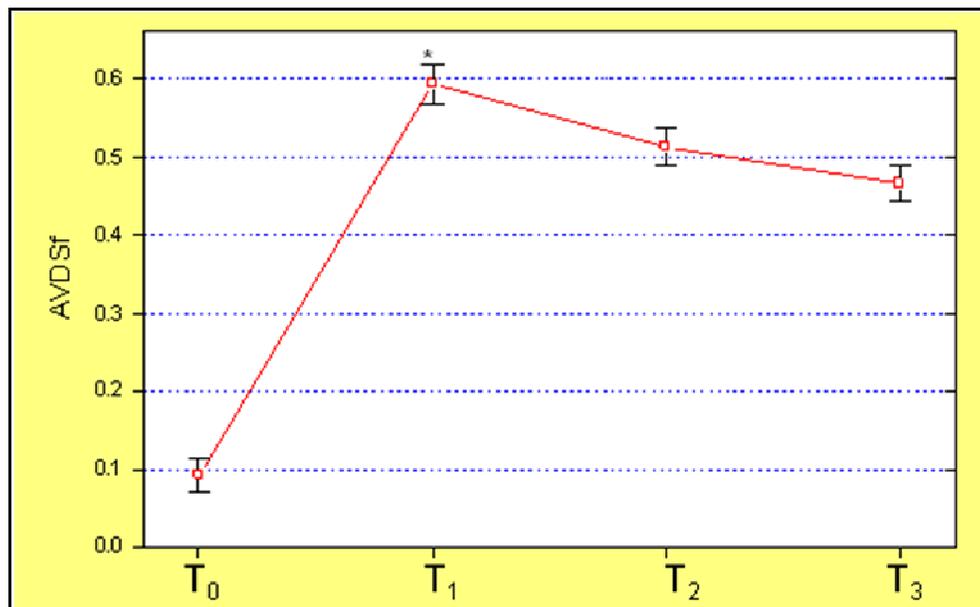


Figura 8 - Fração de espaço morto alveolar (end-tidal) em função do tempo.

A presença de hipoxemia pode ser constatada pela significativa redução da PaO₂ no instante T₁, com tendência a uma recuperação nos tempos T₂ e T₃.

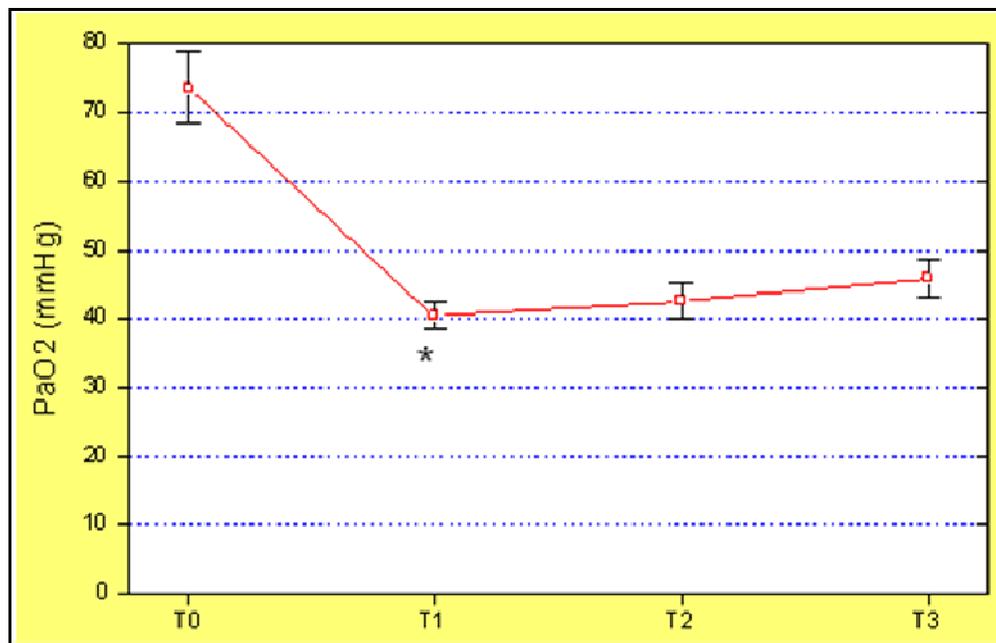


Figura 9 - Pressão arterial de oxigênio (mmHg) em função do tempo.

O gradiente alvéolo-arterial de oxigênio $[P(A-a)O_2]$ apresentou aumento significativo no tempo T_1 , embora praticamente não tenha se alterado nos demais instantes.

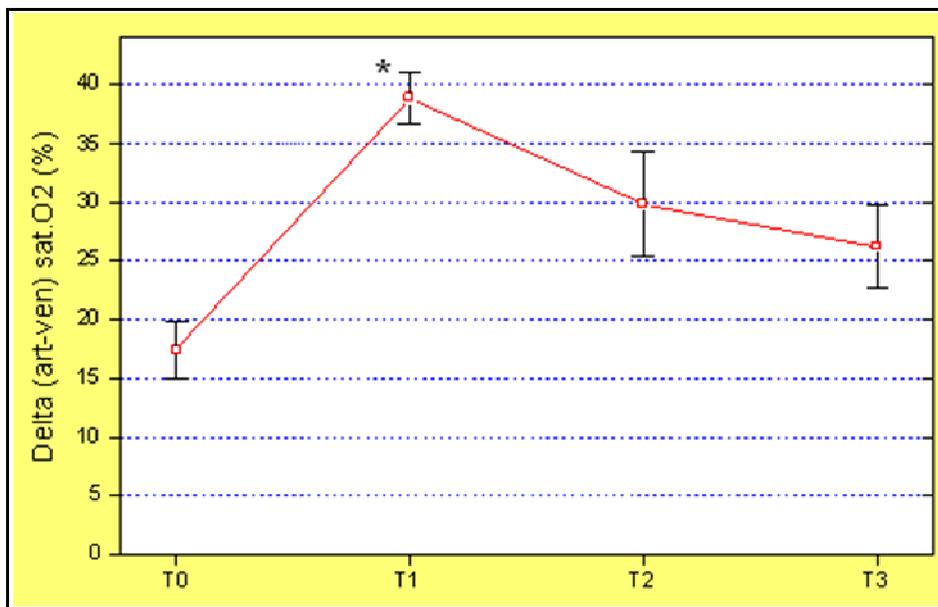


Figura 10 - Gradiente artério-venoso da saturação de oxigênio (mmHg) em função do tempo.

A presença de hiperpnéia pode ser observada pelo aumento significativo das variáveis respiratórias volume total por minuto (VM tot), volume de espaço morto anatômico por minuto (VM an tot), volume alveolar por minuto (VM alv tot), porém, a despeito deste quadro, não houve um aumento significativo da frequência respiratória (fR).

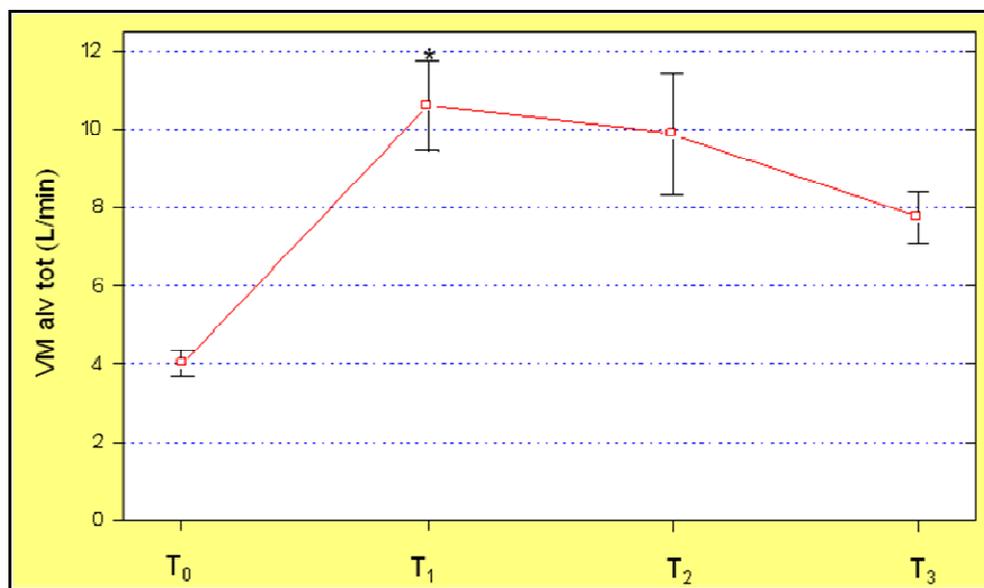


Figura 11 - Volume minuto alveolar total (L/min) em função do tempo.

Seguem abaixo as Tabelas com as respectivas variáveis.

Tabela 1 - Variáveis gasométricas e capnográficas.

Variáveis	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	P
PetCO ₂	40,1±2,0	11,0±2,7	16,9±5,5	19,7±4,6	< 0,0001
PaCO ₂	44,9±4,4	48,2±6,0	45,4±5,8	43,5±6,2	0,158
P(a-et)CO ₂	4,8±2,8	37,2±5,8	28,5±4,5	23,8±3,5	< 0,0001
AVDSf	0,09±0,05	0,59±0,06	0,51±0,06	0,47±0,05	< 0,0001
PaO ₂	73,5±12,7	40,3±4,6	42,5±6,1	45,8±7,3	< 0,0001
P(A-a)O ₂	8,2±8,9	37,2±10,3	38,6±9,4	37,6±7,7	< 0,0001
fR	47±9	48±8	53±11	54±12	0,061
VM tot	6,4±1,4	14,7±3,6	14,0±5,3	11,5±2,6	< 0,0001
VM an tot	2,4±0,6	4,0±0,8	4,1±1,4	3,8±1,1	< 0,0001
VM alv tot	4,0±0,9	10,6±2,9	9,9±3,8	7,8±1,6	< 0,0001

PetCO₂: pressão expiratória final de CO₂ (mmHg); PaCO₂: pressão parcial de CO₂ no sangue arterial (mmHg); P(a-et)CO₂: diferença entre pressão arterial e final de CO₂ (mmHg); AVDSf: fração de espaço morto alveolar; PaO₂: pressão parcial de O₂ no sangue arterial (mmHg); P(A-a)O₂: diferença entre pressão alveolar e arterial de O₂ (mmHg); fR: frequência respiratória (ciclos por minuto); VM tot: volume total por minuto (L/min); VM an tot: volume de espaço morto anatômico por minuto (L/min); VM alv tot: volume alveolar por minuto (L/min).

Quanto às alterações hemodinâmicas, houve um aumento significativo da pressão média de artéria pulmonar (PMAP).

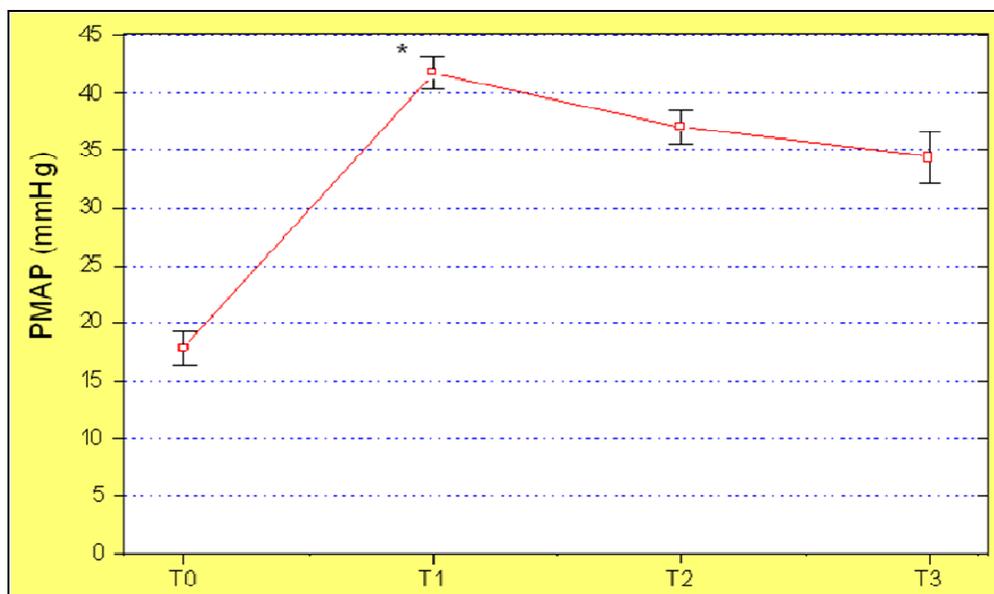


Figura 12 - Pressão média de artéria pulmonar (mmHg) em função do tempo.

Diferentemente, a pressão arterial média (MAP), apesar de apresentar redução durante a embolização, esta queda não foi significativa.

O modelo quase fatal de EP levou a uma significativa redução do débito cardíaco (DC), com tendência a recuperação nos tempos subseqüentes, porém, sem alcançar os valores basais.

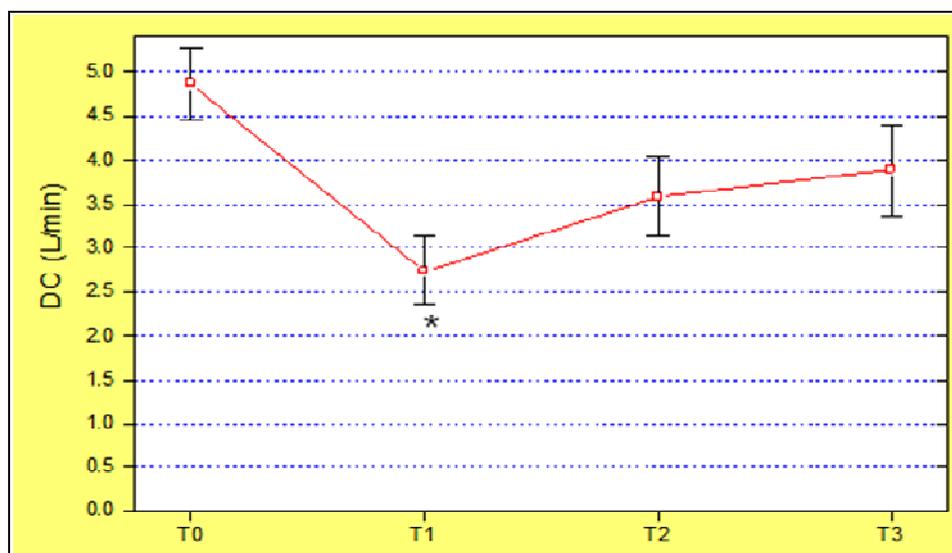


Figura 13 - Débito cardíaco (L/min) em função do tempo.

A presença de quadro obstrutivo agudo também foi observada pelo aumento significativo do gradiente de saturação artério-venoso [Δ (art-ven) Sat. (%)], do lactato arterial (Lac art) e da resistência vascular pulmonar (RVP).

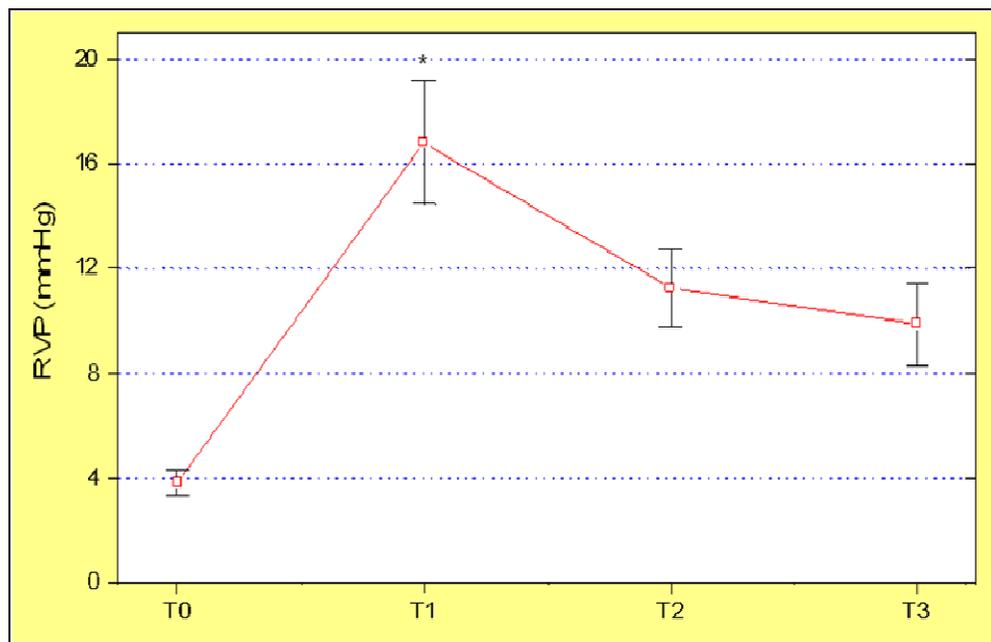


Figura 14 - Resistência vascular pulmonar (mmHg/L) em função do tempo.

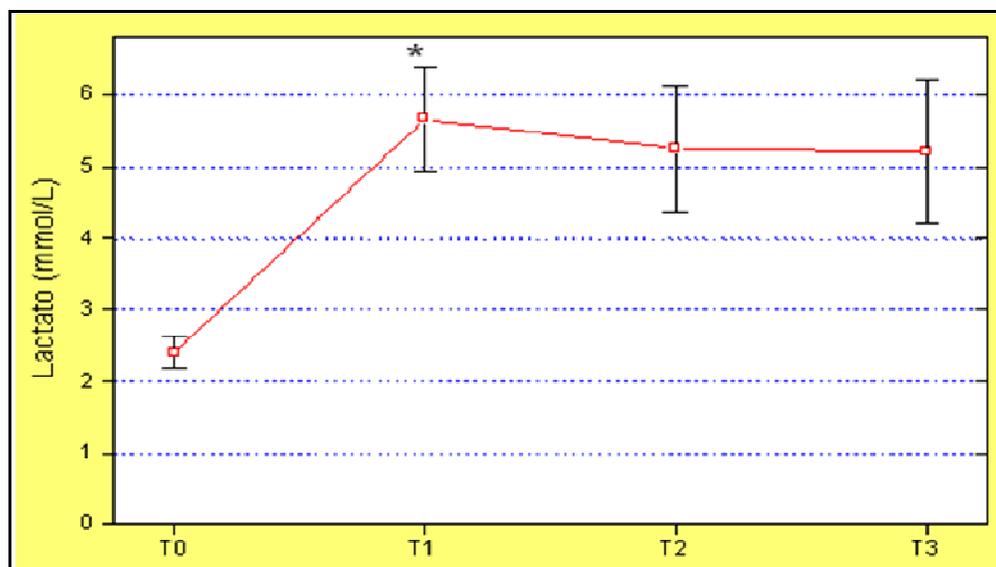


Figura 15 - Lactato arterial (mmol/L) em função do tempo.

Foi observada uma queda significativa da pressão venosa parcial de oxigênio (PvO_2), da diferença de base arterial (BE art) e do índice de oxigenação arterial (PaO_2/FiO_2).

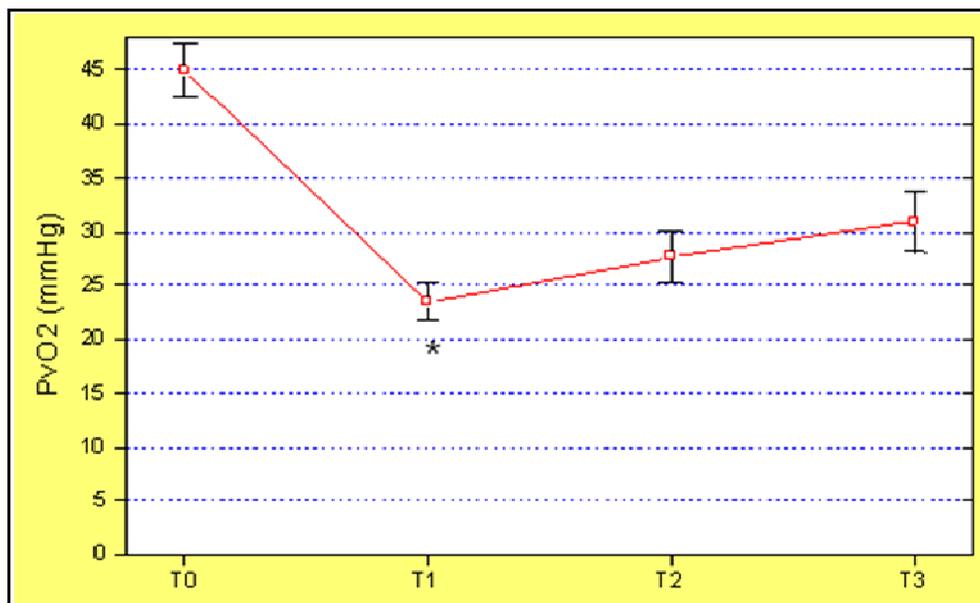


Figura 16 - Pressão venosa de oxigênio (mmHg) em função do tempo.

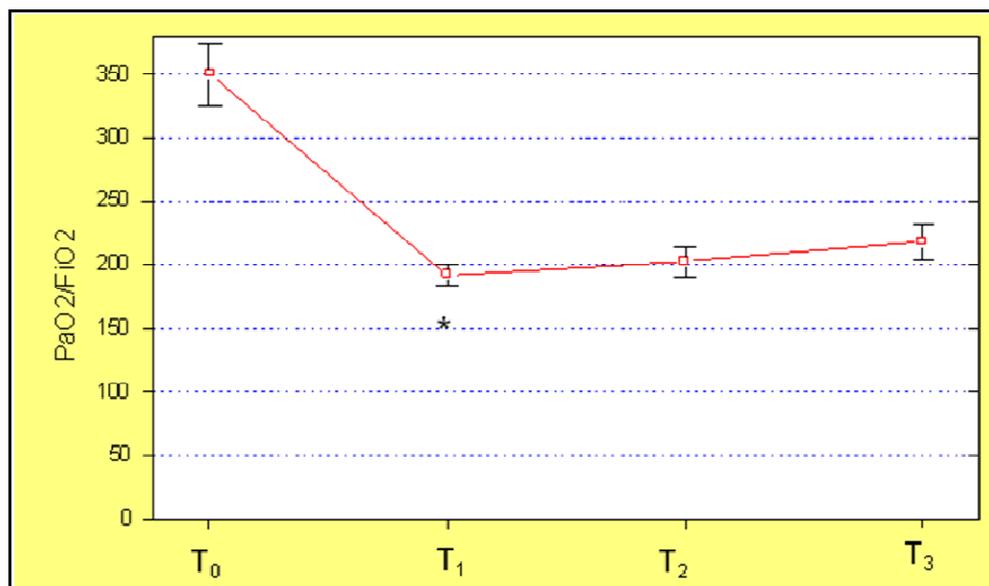


Figura 17- Índice de oxigenação arterial em função do tempo.

Tabela 2 - Variáveis hemodinâmicas e metabólicas.

Variáveis	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	P
PMAP	17,8±3,5	41,7±3,3	37,0±3,6	34,3±5,3	< 0,0001
PAM	78,5±7,1	65,8±12,8	73,8±12,6	75,3±15,7	0,340
DC	4,9±1,0	2,7±1,0	3,6±1,1	3,9±1,3	< 0,003
Lac art	2,4±0,6	5,7±1,8	5,3±2,1	5,2±2,4	< 0,0001
BE art	4,6±1,7	-0,3±3,2	-0,8±3,6	0,3±3,8	< 0,0001
Δ (art-ven) Sat. (%)	17,4±6,0	38,8±5,4	29,9±11,2	26,2±8,9	< 0,0001
PvO ₂	45,0±6,0	23,5±4,3	27,7±5,9	31,0±6,8	< 0,0001
PaO ₂ /FiO ₂	350,0±60,3	192,1±22,1	202,4±28,8	218,3±34,7	< 0,0001
RVP	3,8±1,1	16,8±5,7	11,2±3,5	9,8±3,9	< 0,0001

PMAP: pressão média de artéria pulmonar (mmHg); PAM: pressão arterial média (mmHg); DC: débito cardíaco (L/min); RSV: resistência vascular sistêmica; RVP: resistência vascular pulmonar (mmHg/L); Lac art: lactato arterial (mmol/L); BE art: diferença de base arterial (mmol/L); Δ (art-ven) Sat. (%): gradiente de saturação artério-venoso (%); PvO₂: pressão venosa de O₂ (mmHg); PaO₂/FiO₂: índice de oxigenação arterial; RVP: resistência vascular pulmonar (mmHg/L).



8. DISCUSSÃO

O estudo dos dados hemodinâmicos, gasométricos e capnográficos no presente modelo de embolia pulmonar (EP) por coágulos autólogos, permitiu respostas fisiológicas mais próximas do real, tendo em vista que os animais encontravam-se sob ventilação espontânea e em ar ambiente.

Praticamente inexitem na literatura relatos de tal modelo. O que se encontram são estudos em animais sob ventilação mecânica, quer utilizando coágulos autólogos quer elementos inertes e com diferentes *endpoints* para pressão média de artéria pulmonar (PMAP).

Um dos achados clássicos da EP é a hipoxemia. São aventadas algumas hipóteses a fim de explicar o porquê da hipoxemia na vigência da EP. Santolicandro et al. afirmam que uma das causas pode ser a relação ventilação/perfusão (V_A/Q) inadequada que leva a uma redução da PvO_2 ,⁴⁹ hipótese esta também defendida por D'Alonzo et al.⁵⁰

Levy et al. afirmam que o aumento do espaço morto alveolar contribui para a hipoxemia,⁵¹ ao passo que, shunt direito-esquerdo foi o fator descrito por Wilson et al.⁵² e D'Alonzo et al.,⁵⁵ inadequação da V_A/Q também foi o fator atribuído por Manier et al.⁵⁴ e Huet et al.⁵⁵

No presente estudo pode ser constatado: queda significativa da PvO_2 em praticamente 50% do valor basal (de $45,0 \pm 6,0$ para $23,5 \pm 4,3$ mmHg) e, quanto à inadequação da V_A/Q , do ponto de vista ventilatório, constatou-se que o aumento significativo da fração do espaço morto alveolar (AVDSf) (de $0,09 \pm 0,05$ para $0,59 \pm 0,06$), do volume minuto do espaço morto anatômico (VM an tot) (de $2,4 \pm 0,6$ para $4,0 \pm 0,8$ L/min), associados ao aumento, também significativo da $P(A-a)O_2$ (de

8,2±8,9 para 37,2±10,3mmHg), explicariam o quadro de hipoxemia. A redução da PaO₂ pode também ser verificada pela queda significativa (p<0,0001) da PaO₂/FiO₂, de 350,0±60,3 (T₀) para 192,1±22,1 (T₁). Embora a PAM não apresentou variação significativa, a queda (p<0,0001) do DC passou de 4,9±1.0 (T₀) para 2,7±1.0L/min (T₁); este quadro levou a uma variação significativa do Lac art e do BE. Ainda, o quadro obstrutivo ocasionado pela EP levou a um aumento significativo da RVP (de 3,8±1,1 para 16,8±5,7mmHg/L), que contribuiu para um baixo fluxo sanguíneo pulmonar o que, somado a extensas áreas de espaço morto alveolar, fatalmente culminou em hipoxemia aguda.

Além do espaço morto anatômico, existe um outro espaço morto representado por uma deficiência de perfusão pulmonar que pode ser total ou parcial. Este espaço morto é denominado de espaço morto alveolar e é pouco expressivo sob condições normais, podendo ocorrer pela distribuição heterogênea da V_A/Q. Em contrapartida, especificamente o espaço morto alveolar, apresentará aumento quando da vigência da EP. Tanto em estudos experimentais,⁵⁶⁻⁵⁹ quanto em trabalhos clínicos,^{37,45,47,48} está é uma constatação real. No presente estudo, as variáveis que sinalizaram o aumento significativo deste espaço, P(a-et)CO₂ e AVDSf, passaram de 4,8±2,8 (T₀) para 37,2±5,8mmHg (T₁) e, 0,09±0,05 (T₀) para 0,59±0,06 (T₁), respectivamente.

Uma variável no presente estudo que apresentou comportamento diferente da dos achados da literatura foi a PaCO₂. Utilizando modelos animais com pesos semelhantes e com coágulos autólogos, Ferreira et al.,⁴⁴ Vidal Melo et al.,⁵⁵ e Maggiorini et al.⁵⁶ encontraram aumento significativo desta variável, embora

nestes estudos esta variável tendesse a diminuir nos instantes seguintes (fibrinólise pulmonar). O mesmo comportamento pode ser observado nos modelos em que foram utilizados elementos inertes (microesferas), entre eles, Roehl et al.⁵⁷ e Schreiner et al.⁵⁸ Porém, em todos estes estudos, os animais encontravam-se sob ventilação mecânica (com frequência respiratória e volumes fixos). Já no presente trabalho, o fato dos animais encontrarem-se em ventilação espontânea, fez com que eles reagissem com aumento significativo do volume minuto alveolar total (de $4,0 \pm 0,9$ para $10,6 \pm 2,9$ L/min), fato este que impediu um aumento significativo da P_{aCO_2} . Ainda, ao analisarmos a P_{etCO_2} , esta apresentou queda significativa, variando de $40,1 \pm 2,0$ para $11,0 \pm 2,7$ mmHg, ou seja, uma redução de aproximadamente 70%, ao passo que, no estudo de Ferreira et al.⁴⁴, onde os animais encontravam-se sob ventilação mecânica e com $FiO_2=0,21$, a variação também foi significativa (de $35,6 \pm 1,2$ para $23,2 \pm 8,2$ mmHg), porém, percentualmente, uma queda de 35%. Fatalmente, esta diferença percentual se deve ao fato do presente modelo permitir respostas fisiológicas, sendo esta manifesta pelo aumento do VM alv tot, o qual praticamente mais que dobrou em relação ao valor basal, numa tentativa de compensar a acidose metabólica decorrente de um estado de baixo DC.

O aumento da PMAP é proporcional à quantidade de êmbolos na vasculatura pulmonar. No presente estudo, esta pressão aumentou significativamente de $17,8 \pm 3,5$ para $41,7 \pm 3,3$ mmHg. Além deste fator, Delcroix et al.⁵⁹ e Maggiorini et al.⁵⁶ relatam que uma queda súbita da P_{AO_2} contribui para o aumento da PMAP pela vasoconstrição pulmonar hipoxêmica.

Clinicamente, sabe-se que a EP é um evento de repercussões geralmente proporcionais ao grau de acometimento da vasculatura pulmonar. Assim, tão logo identificada e diagnosticada tal situação, a redução da morbi-mortalidade poderá ser alcançada e mortes desnecessárias poderão ser evitadas, sobretudo com o reconhecimento precoce do estado “quase fatal” em que o paciente se encontra.

O presente estudo não teve a pretensão de esgotar a fisiopatologia da EP em modelos experimentais que estejam sob ventilação espontânea e em ar ambiente, mas, tem por mérito apresentar evidências que, somadas às de outros estudos de mesma linha, em muito podem contribuir para um entendimento mais claro da EP em estados quase fatais.



9. CONCLUSÕES

O atual modelo experimental de EP, ao que tudo indica, é o que mais se assemelha a um evento embólico real. Para este modelo experimental, a PMAP “quase fatal” foi de duas a duas vezes e meia a PMAP basal. No *endpoint*, as variáveis capnográficas, quando associadas à gasometria arterial e venosa, evidenciaram de forma minimamente invasiva um quadro obstrutivo maciço, de uma maneira simples, rápida e segura.



10. REFERÊNCIAS

1. Dalen JE, Master MPH. Pulmonary embolism: What have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology and diagnosis. *Chest*, 122:1440-56, 2002.
2. Baruzzi, AC.; Knobel, E.; Kasinski, N.; et.al. Tromboembolismo pulmonar. In: *Conduas no paciente grave*. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 8-19.
3. Golin, V.; Sprovieri, SR.; Bedrikow, R. et. al. Como diagnosticar e tratar o tromboembolismo pulmonar. *Revista Brasileira de Medicina*, vol. 56, nº 6, 1999.
4. Anderson, CT.; Breen, PH; et.al Carbon dioxide kinetics and capnography during critical care. *Critical. Care*, 4(4): 207-15, 2000.
5. Goldhaber, SZ; Pulmonary Embolism. *Medical Progress*, 339(2):93-104, 1998.
6. Eriksson, L.; Wollmer, P.; Olsson, CG; et al. Diagnosis of pulmonary embolism based upon alveolar dead space analysis. *Chest*, 96:2:357-362, 1989.
7. Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, et al. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest* 1985; 88:829–36.
8. Heit, A. J.; Venous tromboembolism: Mechanism, Treatment and Public Awareness The epidemiology of venous thromboembolism in the community; *arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2008;28:370.

9. Golin, V.; Sproviere, SR.; Bedrikow, R. Pulmonary thromboembolism retrospective study of necropsies performed over 24 year in university hospital in Brasil, J. Med. 2002, Jul 4; 120 (4): 105-8
10. Mesquita, CT; Morandi, JL; Perrone, FT; et. Al. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients. Clinical diagnosis versus pathological confirmation. Arq. Bras. Cardiol. 1999 Sep; 73(3): 255-258.
11. Schaefer, OP.; Weg, JG. Tromboembolismo venoso: Embolia pulmonar e trombose venosa profunda. In Irwin RS., 3ª edição; 280-284, Editora Medsi, Rio de Janeiro, 2003.
12. Wood KE. Major Pulmonary Embolism: Review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. Chest 2002; 121; 877-905.
13. Feied, FC.; Pulmonary embolism; emedicine; 2006.
14. Aujesky, D.; Obrosky SD.; Stone, AR. et al. A prediction rule to identify low-risk patients with pulmonary embolism; arch internmed. 2006; 166: 169-175.
15. Rosendaal, R., F.; Venous thrombosis. The role of genes, environment, and behavior; hematology 2005.
16. Heit, JA; The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. J Thromb Thrombolysis 2006; Feb. 21 (1): 23-9

17. Piazza, G.; goldhaber, Z.; S.; Acute pulmonary embolism part I: Epidemiology and diagnosis; circulation. 2006; 114: e28-e32.
18. Rubin LJ; Diagnosis and management of pulmonary arterial hypertension: ACCP evidencebased clinical practice guidelines. Chest. 2004 Jul;126(1):4S-6S
19. Oliveira, EC; Amaral,CF; Moura MA; et.al. Teste de vasorreatividade pulmonar, J Bras Pneumol. 2008;34(10):838-844
20. Lapa, MS; Jatene, FB; Terra;FM; et.al. Hipertensão pulmonar na doença tromboembólica crônica, Rev. Soc. Cardiol. Estado de São Paulo;16(2):109-114, abr.-jun. 2006.
21. Barreto, MS; John, AB; Hipertensão pulmonar, Rev. Bras. Med: 65(12):94-102, dez. 2008
22. Breddin H.; thrombosis and virchowis triad: what is established? Seminars in thrombosis and hemostasis 1989, 15: 237-239.
23. Mackman, F.; Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis; arterioscler thromb vasc. Boil.; 1993. 1687-1693.
24. Kline J.A.; Arunachlam M. Preliminary study of the capnogram waveform area to screen for pulmonary embolism. *Annals of Emergency Medicine* – Part 1, 32(3): 289-296,1998.

25. Dantzker, D.R.; Bower, J.S. Clinical significance of pulmonary function tests. Chest,81(4): 495-501, 1982.
26. Jatene, F.B.; Bernardo, W.M. Isquemia pulmonar embólica – Aspectos clínicos e experimentais. Rev. Assoc. Med. Bras., 49(3):342-348, 2003.
27. McFaden, MP; Ochsner,LJ; A history of the diagnosis and treatment of venous thrombosis and embolism; The Ochsner Journal; 2006; pp 9-13
28. Tapson, F., V.; Acute pulmonary embolism, NEJM; 2008; vol. 379 no.14.
29. Corrêa, D. T.; Cavalcanti b.; A.; Baruzzi, A., A.; Pulmonary embolism epidemiology and diagnosis; Avanços Médicos; 2007; 288-293.
30. Muntasir, A.; Siraj, W.; Hamd, M; et al. Pulmonary embolism: A diagnostic approach; Annals of thoracic medicine 2006. Volume I, Issue: 1. Pg 31-40.
31. British Thoracic Society standard of care committce pulmonary Embolism Guideline Development Group; British Thoracic Society Guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism; Thorax 2003; 58: 470-483.
32. Task Force on Pulmonary Embolism, European Society of Cardiology2; Guidelines on diagnosis and management of acute pulmonary embolism European Heart Journal; 2000; 1301-1336.
33. Kearon, C.; Natural History of Venous Thromboembolism; Circulation. 2003; 107: I-22.

34. Worsley, F., D.; Alavi, A.; Comprehensive Analysis of the Results of the PIPOED Study; The Journal of Nuclear Medicine, 1995; Vol. 36 No. 12 2380-2387.
35. Cheriex EC, Sreeram N, Eussen YF, Pieters FA, Wellens HJ; Cross sectional Doppler echocardiography as the initial technique for the diagnosis of acute pulmonary embolism. Br. Heart J 1994; 72: 52-7.
36. Chapman, PJ; BATERMAN, ED; BENATAR, SR; Primary pulmonary hypertension and thrombotic pulmonary hypertension similes and differences; respiratory medicine, volume 84, issue 6, pg. 485-488.
37. Fletcher R, Jonson B, Cumming G, et al. The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. Br J Anaesth 1981;53:77-88.
38. Burki; NK; The dead space to tidal volume ratio in the diagnosis of pulmonary embolism, Am. Rev. Respir Dis 1986 133 (4): 679-85.
39. Kline JA; Meek S; boudrow, D; et al. Use of the alveolar dead space fraction (vd/vt) and plasma didiners exclude acute pulmonary embolism in ambulatory patients.
40. Kline JA; Israel, EG; Michelson, EA; et al. Diagnostic accuracy of a bedside D-Diners assay and alveolar dead space measurement for rapid exclusion of pulmonary embolism: a multicenter study. Jama 2001 Feb. 14; 285 (6): 761-8.

41. Kline JA; Hogg M; Measurement of expired carbon dioxide, oxygen and volume in conjunction with pretest probability estimation as a method to diagnose and exclude pulmonary venous thromboembolism.
42. Moreira MM, Terzi RG, Pereira MC, et al. Volumetric capnography as a noninvasive diagnostic procedure in acute pulmonary thromboembolism. *J Bras Pneumol*, 2008;34:328-32.
43. Moreira MM, Terzi RG, Carvalho CH, et al. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Vasc Health Risk Manag* 2009;5:9-12.
44. Ferreira JH, Terzi RG, Paschoal IA, et al. Mechanisms underlying gas exchange alterations in an experimental model of pulmonary embolism. *Braz J Med Biol Res* 2006, 39:1197-204.
45. Harris EA, Kenyon AM, Nisbet HD, Seelye ER, Whitlock RM. The normal alveolar-arterial oxygen-tension gradient in man. *Clin Sci Mol Med* 1974;46:89-104.
46. Bailén MR, Cuadra JA, Aguayo De Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: a review. *Crit Care Med* 2001;29:2211-9.
47. Rodger MA, Bredeson CN, Jones G, et al. The bedside investigation of pulmonary embolism diagnosis study. *Arch Intern Med* 2006;166:181-7.

48. McSwain SD, Hamel DS, Smith PB, Gentile MA, Srinivasan S, Meliones JN, Cheifetz IM. End-tidal and arterial carbon dioxide measurements correlate across all levels of physiologic dead space. *Respir Care* 2010;55:288-93.
49. Santolicandro A, Prediletto R, Fornai E, et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:336-47.
50. D'Alonzo GE, Dantzker DR. Gas exchange alterations following pulmonary thromboembolism. *Clin Chest Med* 1984; 5:411–419.
51. Levy SE, Stein M, Totten RS, et al. Ventilation-perfusion abnormalities in experimental pulmonary embolism. *J Clin Invest* 1965; 44:1699–1707.
52. Wilson JE III, Pierce AK, Johnson RL Jr, et al. Hypoxemia in pulmonary embolism, a clinical study. *J Clin Invest* 1971;50:481–491.
53. D'Alonzo GE, Bower JS, DeHart P, et al. The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis* 1983; 128:170–172.
54. Manier G, Castaing Y, Guenard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:332–8.

55. Vidal Melo MF, Harris RS, Layfield D, et al. Changes in regional ventilation after autologous blood clot pulmonary embolism. *Anesthesiology* 2002;97:671-81.
56. Maggiorini M, Brimiouille S, De Canniere D, et al. Effects of pulmonary embolism on pulmonary vascular impedance in dogs and minipigs. *J Appl Physiol* 1998;84:815-21.
57. Roehl AB, Steendijk P, Baumert JH, et al. Comparison of 3 methods to induce acute pulmonary hypertension in pigs. *Comp Med* 2009;59:280-6.
58. Schreiner MS, Leksell LG, Gobran SR, et al. Microemboli reduce phase III slopes of CO₂ and invert phase III slopes of infused SF₆. *Respir Physiol* 1993;91:137-54.
59. Delcroix M, Mélot C, Vermeulen F, et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange in acute canine pulmonary embolism. *J Appl Physiol* 1996;80:1240-8.



ANEXOS

Near-fatal pulmonary embolism in an experimental model: hemodynamic, gasometric and capnographic variables

Embolia pulmonar quase fatal, um modelo experimental: variáveis hemodinâmicas, gasométricas e capnográficas

Daniel José Pereira¹, Marcos Mello Moreira², Ilma Aparecida Paschoal², Luiz Cláudio Martins², Konradin Metzke³, Heitor Moreno Junior¹

DOI: 10.5935/1678-9741.20110023

RBCCV 44205-1304

Abstract

Introduction: Experimental studies on pulmonary embolism (PE) are usually performed under mechanical ventilation. Most patients with suspicion of PE enter the Emergency Services in spontaneous breathing and environmental air. Thus, under these conditions, measurements of hemodynamic, gasometric and capnographic variables contribute largely to a more specific comprehension of cardiopulmonary and gasometric alterations in the acute phase of the disease. Studies which evaluated animals under conditions are lacking.

Objective: This study aimed to submit animals under spontaneous ventilation and without supplemental oxygen to PE.

Methods: PE was induced in six pigs using autologous blood clots, and cardiorespiratory and gasometric records were performed before and after PE. The values of "near fatal" mean pulmonary arterial pressure (MPAP) were previously determined.

Results: The presence of obstructive shock could be evidenced by increased MPAP (from 17.8±3.5 to 41.7±3.3 mmHg) ($P<0.0001$) and decreased cardiac output (from 4.9±1.0 to 2.7±1.0 L/min) ($P<0.003$). Consequently, metabolic acidosis occurred (Lac art) (from 2.4±0.6 to 5.7±1.8 mmol/L)

($P<0.0001$). It was observed hypoxemia (from 73.5±12.7 to 40.3±4.6 mmHg) ($P<0.0001$); however, PaCO₂ did not vary (from 44.9±4.4 to 48.2±6.0 mmHg) (NS). There were significant increases in both P(a-et)CO₂ (from 4.8±2.8 to 37.2±5.8 mmHg) and P(A-a)O₂ (from 8.2±8.9 to 37.2±10.3 mmHg) (both $P<0.0001$). There was also a significant increase in the total alveolar minute volume (from 4.0±0.9 to 10.6±2.9 L/min) ($P<0.0001$).

Conclusion: In this model, the near fatal MPAP was from 2 to 2.5 times the basal MPAP; and the capnographic variables, associated with arterial and venous gasometry, showed effective in discriminating an acute obstructive profile.

Descriptors: Pulmonary embolism. Hypertension, pulmonary. Capnography. Models, animal. Swine.

Resumo

Introdução: Estudos experimentais de embolia pulmonar (EP) são habitualmente realizados sob ventilação mecânica. A maioria dos pacientes com suspeita de EP adentra os Serviços de Emergência em respiração espontânea e em ar ambiente. Assim, medidas das variáveis hemodinâmicas, gasométricas e capnográficas, nessas condições, em muito

1. Department of Pharmacology, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.
2. Department of Clinical Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.
3. Department of Pathology, Faculty of Medical Sciences, University of Campinas (UNICAMP), Campinas, SP, Brazil.

Work performed at Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil.

Correspondence:
Marcos Mello Moreira. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126 – Cidade

Universitária "Zeferino Vaz" – Campinas, SP, Brazil.
E-mail: marcosmm@fcm.unicamp.br

Disclosure

This study received part of its funding in the form of a grant from the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP, Foundation for the Support of Research in the State of São Paulo); Grant no. 02/05252–3).

Article received on July 28th, 2011
Article accepted on August 8th, 2011

contribuiriam para compreensão mais específica das alterações cardiopulmonares e gasométricas na fase aguda da doença. Dessa forma, faltam estudos experimentais que avaliem animais em tais condições.

Objetivo: O objetivo do presente estudo foi submeter à EP animais sob ventilação espontânea e sem oxigênio suplementar.

Métodos: A EP por coágulos autólogos foi induzida em seis porcos e os registros cardiorrespiratórios e gasométricos foram realizados no pré e pós-EP. O valor da pressão média de artéria pulmonar (PMAP) “quase fatal” foi previamente determinada.

Resultados: A presença de choque obstrutivo agudo pôde ser evidenciada pelo aumento da PMAP (de 17.8±3.5 para 41.7±3.3 mmHg) ($P<0.0001$) e pela queda do débito cardíaco (de 4.9±1.0 para 2.7±1.0 L/min) ($P<0.003$). Consequentemente,

a presença de acidose metabólica pode ser constatada (de 2.4±0.6 para 5.7±1.8 mmol/L) ($P<0.0001$). Observou-se, ainda, hipoxemia (de 73.5±12.7 para 40.3±4.6 mmHg) ($P<0.0001$), porém, a PaCO₂ não variou (de 44.9±4.4 para 48.2±6.0 mmHg) (NS). Houve expressivos aumentos, tanto para P(a-et)CO₂ (de 4.8±2.8 para 37.2±5.8 mmHg) quanto para a P(A-a)O₂ (de 8.2±8.9 para 37.2±10.3 mmHg) ($P<0.0001$). Ocorreu, também, significativo aumento do volume minuto alveolar total (de 4.0±0.9 para 10.6±2.9 L/min) ($P<0.0001$).

Conclusão: Nesse modelo, a PMAP quase fatal foi de 2 a 2,5 vezes a PMAP basal e as variáveis capnográficas, associadas a gasometria arterial e venosa, mostraram-se eficazes em discriminar um quadro obstrutivo agudo.

Descritores: Embolia pulmonar. Hipertensão pulmonar. Capnografia. Modelos animais. Suínos.

INTRODUCTION

Cardiopulmonary and gasometric alterations originated from massive pulmonary embolism (PE) in experimental models that use autologous clots are not totally clarified due to scarcity of some data and models.

It is known that the factors that precede PE in humans, i.e. the formation of venous thromboembolism, favor venous thrombogenesis (Virchow's Triad), venous flow stasis, endothelial lesion or inflammation and hypercoagulable states [1]. The impact of embolus on pulmonary artery will lead to hemodynamic, gasometric and respiratory repercussions. Hemodynamically, we can observe increased right chamber pressure [2]; while from the respiratory point of view, the presence of emboli within the pulmonary arteries will promote an increase in the alveolar dead space [3,4]— which is defined by preserved ventilation areas and partial or total reduction in pulmonary blood flow, depending on the degree of vascular obstruction. Other alterations may still be verified, such as the incoordinations alveolar ventilation/pulmonary perfusion (V_A/Q) and vessel constriction/reflex bronchoconstriction. From a ventilatory point of view, the blood flow deviation for nonembolized but bronchoconstrictor areas may generate a “shunt effect”. Alveolar volume losses may lead to lung volume reduction and consequent elevation of hemidiaphragm and atelectasis [5].

These alterations (V_A/Q) have direct implication for pulmonary gas exchange, which immediately reflect on arterial gasometry. A classic finding is the presence of arterial hypoxemia is observed [6], there is also an increase in the alveolar-arterial oxygen gradient [P(A-a)O₂] [7], and there is a drop in end-expiratory pressure of carbon dioxide (PetCO₂) when using volumetric capnography [8]. These

alterations will be larger or smaller, depending on the extent of the abnormalities caused by PE.

PE should be considered a disease of extreme severity, especially if it is not treated within the first hours after the initial event [9]. Given the real difficulty in performing immediate corroboratory diagnostic exams, capnography may be an auxiliary exam of great value [4,8,10-12]. When associated with arterial gasometry, more specifically with partial pressure of CO₂ in arterial blood (PaCO₂), among other variables, it allows calculating the alveolar dead space fraction [4,8,10-12]. Although it is a simple examination, capnography is not less important than others. It consists of a continuous record of PetCO₂ each respiratory cycle, in addition to being a noninvasive study of low cost and of easy performance.

Since most patients with diagnostic suspicion of PE use hospital emergency services in spontaneous breathing and environmental air [10], bibliographic data, especially experimental ones, which could provide values of hemodynamic, gasometric and capnographic variables under these conditions (spontaneous breathing and environmental air), contributed greatly to a more specific and detailed comprehension of cardiopulmonary and gasometric alterations in the acute phase of the disease, leading to possible interventions.

After a bibliographic research by indexed sources (Medline, Embase), it was found that experimental studies evaluating animals under spontaneous breathing and environmental air are lacking.

Thus, the objective of this study was to submit midsize pigs breathing spontaneously and without supplemental oxygen supply to PE by using autologous clots, aiming to verify the value of “near fatal” mean pulmonary arterial

pressure (MPAP), i.e. the MPAP value to be acutely elevated without causing death; at that time, hemodynamic, gasometric and capnographic data of animals were recorded.

METHODS

This study was approved by the Animal Use Ethics Committee (CEUA) of University of Campinas (UNICAMP).

Six Large-White pigs weighting 24.0 ± 0.6 kg received 11mg/kg of ketamine (Ketalar, Parke-Davis & Co., Guarulhos, SP, Brazil) and 0.5 mg of atropine (Ariston, SP, Brazil) intramuscularly. Afterwards, they were intubated with orotracheal tube and sedated using 0.5% halothane (Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda., Cotia, SP, Brazil) under environmental air and spontaneous breathing.

A pediatric Swan-Ganz catheter n.5F was introduced by the right femoral vein. Another catheter – of polyethylene, n.6F – was introduced by the right femoral vein and its extremity was guided up to the abdominal aorta, while the other catheter (n.8F) was introduced by the right jugular vein and located in the superior vena cava.

The femoral and Swan-Ganz catheters were connected to Medex electro-manometers (Hilliard, Ohio, USA). The cardiac output (CO) and the arterial pressure were obtained by using a cardiac monitor (BESE, Belo Horizonte, Brazil). All pressure measurements were performed with the animal set on drip, in the supine position, having zero reference point to the animal's mid-thoracic line.

After discarding the fluid occupying the catheter dead space, the mixed venous blood and arterial blood were collected into heparinized syringes for gasometry, hemoxymetry and determination of arterial lactate. The arterial lactate was measured using the equipment Accusport® (Boehringer Mannheim, Asta Médica, São Paulo, SP, Brazil).

The assessment of respiratory mechanics and capnography was performed by the monitor of respiratory profile (DX-8100 CO₂SMO® PLUS Dixtal/Novamatrix) attached to the computer, where data were stored on the software Analysis Plus®, which allows the calculation of respiratory physiological variables and respiratory mechanics online and offline. From the records of flow signals and capnography, data of the last 40-45 respiratory cycles that preceded blood collection and hemodynamic records were late compiled in an offline sequence, in spreadsheet.

The determination of arterial-alveolar gradient of carbon dioxide was performed according to the following equation: $P(a-et)CO_2$ [13]; while the calculation of alveolar dead space fraction was made according to the equation: $AVDSf = P(a-et)CO_2 / PaCO_2$ [11], where: $PaCO_2$ is the partial pressure of carbon dioxide in arterial blood, and $PetCO_2$ is the final pressure of carbon dioxide in the exhaled air.

The calculation of alveolar-arterial oxygen difference $[P(A-a)O_2]$ was performed using the classic equation:

$$P_A O_2 = [(BP - PH_2O) \times FiO_2] - (PaCO_2 / 0.8), \text{ where:}$$

BP: barometric pressure (703 ± 3 mmHg – values recorded by capnograph);

PH_2O : vapor pressure of water (47 mmHg);

FiO_2 : the oxygen fraction in inspired air (21%);

$PaCO_2$: the partial pressure of carbon dioxide in arterial blood;

R: respiratory coefficient (0.8);

$P(A-a)O_2$ normal < 10 mmHg [7].

The clots were previously prepared removing 200 ml of blood. The amount of 100 UI of lyophilized bovine thrombin diluted in 2ml of distilled water was added to blood placed in sterile kidney cuba. After a 45 minutes period of stagnant blood, the clot was fragmented in a manual processor to obtain a uniform set of thrombi with approximately 3.0 mm in diameter. These thrombi were filtered and suspended in physiological serum and placed in a syringe with a large opening tip, allowing their connection with the proximal end of a probe 8F inserted into the right jugular vein of the animal.

Before the infusion of blood clots, the records of variables at basal period (T_0) were performed.

The clots were injected 5ml each time until reaching borderline, i.e. “near fatal” MPAP (endpoint). The amount of injected clots was 24.7 ± 4.3 ml, and the mean time of clot injection was 45 minutes. T_0 corresponde to baseline. Other three records, T_1 (endpoint), T_2 (30 minutes after T_1) and T_3 (one hour after T_1) of hemodynamic and respiratory variables and the collection of arterial and venous blood samples were successively performed. In a previous study, it was demonstrated that animals which MPAP reached, in an acute way, values exceeding three times the basal value did not survive. Therefore, a “near fatal” value was defined as a MPAP from 2 to 2.5 times the basal value.

There was no intervention during the experiment. At the end of the study, the animals were kept under observation for 24 hours and all of them survived.

Statistical analysis

Comparisons between respiratory and hemodynamic variables at T_0 , T_1 , T_2 and T_3 were done by Anova for repeated measurements (Winstat 3.1).

RESULTS

Autologous clot embolization led to a significant reduction in $PetCO_2$ levels at time T_1 (endpoint), showing recovery in times T_2 and T_3 after embolization. There was a slight hypercapnia, although this increase has not been significant.

The increases in P(a-et)CO₂ and AVDSf, which denote increase in alveolar dead space, a characteristic profile of PE, was significant in their times as well.

Hypoxemia may be confirmed by the significant decrease in PaO₂ at time T₁, with a tendency toward a recovery in times T₂ and T₃, while the alveolar-arterial oxygen gradient [P(A-a)O₂] presented a significant increase at time T₁, although practically it has not changed in the other times.

The presence of hyperpnea may be observed by the significant increase in the following respiratory variables: total minute volume (VM tot), anatomical dead space minute volume (VM an tot) and alveolar minute volume (VM alv tot); however, despite this profile, there was not a significant increase in respiratory rate (RR).

The Tables 1 and 2 present the values obtained.

Concerning the hemodynamic alterations, there was a significant increase in the mean pulmonary arterial pressure (MPAP). Conversely, there was a reduction in the mean arterial pressure (MAP) during embolization, even though this drop has not been significant. The near fatal model of PE led to a significant reduction in cardiac output (CO), with recovery trend over subsequent times; however, without reaching the basal values. An acute obstructive shock was also observed by a significant increase in arteriovenous saturation gradient [\dot{A} (art-ven) Sat. (%)], arterial lactate (art Lac) and pulmonary vascular resistance (PVR). It was observed a significant drop in venous partial pressure of oxygen (PvO₂), as well as the differences in arterial base (BE art) and arterial oxygenation index (PaO₂/FiO₂).

Table 1. Gasometric and capnographic variables.

Variables	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	P
PetCO ₂	40.1±2.0	11.0±2.7	16.9±5.5	19.7±4.6	<0.0001
PaCO ₂	44.9±4.4	48.2±6.0	45.4±5.8	43.5±6.2	0.158
P(a-et)CO ₂	4.8±2.8	37.2±5.8	28.5±4.5	23.8±3.5	<0.0001
AVDSf	0.09±0.05	0.59±0.06	0.51±0.06	0.47±0.05	<0.0001
PaO ₂	73.5±12.7	40.3±4.6	42.5±6.1	45.8±7.3	<0.0001
P(A-a)O ₂	8.2±8.9	37.2±10.3	38.6±9.4	37.6±7.7	<0.0001
RR	47±9	48±8	53±11	54±12	0.019
VM tot	6.4±1.4	14.7±3.6	14.0±5.3	11.5±2.6	<0.0001
VM an tot	2.4±0.6	4.0±0.8	4.1±1.4	3.8±1.1	<0.0001
VM alv tot	4.0±0.9	10.6±2.9	9.9±3.8	7.8±1.6	<0.0001

PetCO₂: end-tidal pressure of CO₂; PaCO₂: partial pressure of CO₂ in arterial blood; P(a-et)CO₂: difference between arterial and end-tidal pressure of CO₂; AVDSf: alveolar dead space fraction end-tidal; PaO₂: partial pressure of O₂ in arterial blood; P(A-a)O₂: difference between alveolar and arterial pressure of O₂; RR: respiratory rate; VM tot: tidal volume per minute (liters); VM an tot: volume of anatomic dead space per minute (liters); VM alv tot: alveolar tidal volume per minute (liters); T₀: baseline; T₁: endpoint; T₂: 30 minutes after T₁; T₃: one hour after T₁

Table 2. Hemodynamic and metabolic variables.

Variables	T ₀	T ₁	T ₂	T ₃	P
MPAP	17.8±3.5	41.7±3.3	37.0±3.6	34.3±5.3	<0.0001
MAP	78.5±7.1	65.8±12.8	73.8±12.6	75.3±15.7	0.340
CO	4.9±1.0	2.7±1.0	3.6±1.1	3.9±1.3	<0.003
Art Lac	2.4±0.6	5.7±1.8	5.3±2.1	5.2±2.4	<0.0001
Art BE	4.6±1.7	-0.3±3.2	-0.8±3.6	0.3±3.8	<0.0001
\dot{A} (art-ven) Sat. (%)	17.4±6.0	38.8±5.4	29.9±11.2	26.2±8.9	<0.0001
PvO ₂	45.0±6.0	23.5±4.3	27.7±5.9	31.0±6.8	<0.0001
PaO ₂ /FiO ₂	350.0±60.3	192.1±22.1	202.4±28.8	218.3±34.7	<0.0001
PVR	3.8±1.1	16.8±5.7	11.2±3.5	9.8±3.9	<0.0001

MPAP: mean pulmonary arterial pressure; MAP: mean arterial pressure; CO: cardiac output; Art Lac: arterial lactate; Art BE: arterial base excess; \dot{A} (art-ven) Sat. (%): arterial saturation less venous saturation (percentage); PvO₂: venous pressure of O₂; PaO₂/FiO₂: relation between partial pressure of O₂ in arterial blood on inspired fraction of O₂; PVR: pulmonary vascular resistance; T₀: baseline; T₁: endpoint; T₂: 30 minutes after T₁; T₃: one hour after T₁

DISCUSSION

The study of hemodynamic, gasometric and capnographic data in the present model of pulmonary embolism (PE) by autologous blood clots allowed physiological responses closer to the real ones, since the animals were under spontaneous ventilation and environmental air.

There is practically no report of such model in the literature. However, there are studies on animals under mechanical ventilation, either using autologous clots or inert elements and with different endpoints for mean pulmonary arterial pressure (MPAP).

Hypoxemia is one of the classic findings of PE. Some hypotheses are suggested, aiming to explain hypoxemia during PE. Santolicandro et al. [14] declare that one of the causes may be the inadequate ventilation/perfusion ratio (V_A/Q), which leads to a reduction in PvO_2 ; hypothesis also defended by D'Alonzo et al. [15].

Levy et al. [16] declare that the increase in the alveolar dead space contributes to hypoxemia. While right-left shunt was the factor described by Wilson et al. [17] and D'Alonzo et al. [18], inadequacy of V_A/Q was also the factor attributed by Manier et al. [19] and Huet et al. [20].

Both situations could be found in the present study: significant drop in PvO_2 in practically 50% of the basal value (from 45.0 ± 6.0 to 23.5 ± 4.3 mmHg) and, regarding the inadequacy of V_A/Q , from the ventilatory point of view, it was found that the significant increase in the alveolar dead space fraction (AVDSf) (from 0.09 ± 0.05 to 0.59 ± 0.06), in anatomical dead space minute volume (VM an tot) (from 2.4 ± 0.6 to 4.0 ± 0.8 L/min), associated with the increase also significant in $P(A-a)O_2$ (from 8.2 ± 8.9 to 37.2 ± 10.3 mmHg), would explain the hypoxemia profile. The reduction in PaO_2 may also be verified by the significant drop ($P < 0.0001$) in PaO_2/FiO_2 , [from 350.0 ± 60.3 (T_0) to 192.1 ± 22.1 (T_1)]. Although the MAP has not presented significant variation, the drop ($P < 0.0001$) in CO reduced from 4.9 ± 1.0 (T_0) to 2.7 ± 1.0 L/min (T_1); this profile led to a significant variation in Art Lac and Art BE. In addition, the obstructive profile caused by PE led to a significant increase in PVR (from 3.8 ± 1.1 to 16.8 ± 5.7 mmHg/L), contributing to a decreased blood pulmonary flow, which added to extensive areas of alveolar dead space fatally culminated in acute hypoxemia.

In addition to the anatomical dead space, there is another dead space represented by a pulmonary perfusion deficiency that may be total or partial. This dead space is denominated alveolar dead space and is little expressive under normal conditions, as well as may occur by V_A/Q heterogeneous distribution. In contrast, the alveolar dead space, specifically, will present an increase when occurring during PE. Either in experimental studies [21-25], or in clinical studies [2,4,8,10-12], this is a real finding. In the present

study, the $P(a-et)CO_2$ and AVDSf variables indicated the significant increase in this space, from 4.8 ± 2.8 (T_0) to 37.2 ± 5.8 mmHg (T_1) and from 0.09 ± 0.05 (T_0) to 0.59 ± 0.06 (T_1), respectively.

The $PaCO_2$ variable in the present study showed a different pattern from the findings of the literature. Using animal models of similar weights and with autologous clots, Ferreira et al. [21], Vidal Melo et al. [22] and Maggiorini et al. [23] found a significant increase in this variable, although this variable in these studies tended to reduce with time (pulmonary fibrinolysis). The same pattern may be observed in the models in which inert elements (microspheres) were used, as for example that by Schreiner et al. [24]. However, in all these studies, the animals were under mechanical ventilation (with respiratory rate and fixed volumes). Conversely, in this work, the fact that the animals are under spontaneous ventilation led them to react with a significant increase in the total alveolar minute volume (from 4.0 ± 0.9 to 10.6 ± 2.9 L/min), a fact that prevented a significant increase in $PaCO_2$. Furthermore, the $PetCO_2$ presented a significant drop, varying from 40.1 ± 2.0 to 11.0 ± 2.7 mmHg, i.e. a reduction of approximately 70%; while in the study by Ferreira et al. [21] where the animals were under mechanical ventilation and with $FiO_2 = 0.21$, the variation was also significant (from 35.6 ± 1.2 to 23.2 ± 8.2 mmHg); however, in percentage terms, a drop of 35%. Fatally, this percentage difference is because the present model allowed physiological responses, being manifested by the increase in VM alv tot, which practically doubled in relation to the basal value, in an attempt to compensate the metabolic acidosis caused by a state of low CO .

The increase in MPAP is proportional to the amount of emboli in the pulmonary vasculature. The surgery (thromboendarterectomy) is indicated in a specific situations [2,12]. In the present study, this pressure increased significantly from 17.8 ± 3.5 to 41.7 ± 3.3 mmHg. In addition to this factor, Delcroix et al. [25] and Maggiorini et al. [23] reported that a sudden drop of P_AO_2 contributes to the increase in MPAP by hypoxemic pulmonary vasoconstriction.

Clinically, it is known that PE is an event of repercussions usually proportional to the degree of commitment to the pulmonary vasculature. Hence, as soon as it is identified and diagnosed, the reduction in morbidity and mortality can be achieved, and unnecessary deaths can be avoided, especially with the early recognition of the patient "near fatal" state.

Surgically, the capnographies variables associated with gasometry may give important and useful data about effectiveness of thromboendarterectomy [12].

The present study did not intend to exhaust the PE pathophysiology in experimental models that are under spontaneous ventilation and environmental air; however,

it has the merit to present evidences that, added to those of other studies using the same line, may greatly contribute to a more clear understanding of near fatal states of PE.

CONCLUSION

The current experimental model of PE seems more closely resembling a real embolic event. For this experimental model, the "near fatal" MPAP was 2 to 2.5 times the basal MPAP. At the endpoint, the capnographic variables, when associated with venous and arterial gasometry, evidenced a massive obstructive profile in a noninvasive, simple, fast and safe form before and after embolic event.

ACKNOWLEDGEMENTS

To the biologists Ana C. Moraes and William A. Silva, from the Medicine and Surgery Experimental Laboratory (NMCE/FCM/UNICAMP), for their technical assistance during experimental procedures.

REFERENCES

1. Dalen JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest*. 2002;122(4):1440-56.
2. Jatene FB, Pêgo-Fernandes PM, Poveda S, Monteiro R, Cukier A, Mady C, et al. Tratamento cirúrgico da embolia pulmonar crônica: análise da experiência inicial. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 1995;10(2):70-6.
3. McSwain SD, Hamel DS, Smith PB, Gentile MA, Srinivasan S, Meliones JN, et al. End-tidal and arterial carbon dioxide measurements correlate across all levels of physiologic dead space. *Respir Care*. 2010;55(3):288-93.
4. Moreira MM, Terzi RG, Carvalho CH, Oliveira Neto AF, Pereira MC, Paschoal IA. Alveolar dead space and capnographic variables before and after thrombolysis in patients with acute pulmonary embolism. *Vasc Health Risk Manag*. 2009;5(1):9-12.
5. Wood KE. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism. *Chest*. 2002;121(3):877-905.
6. Lee JH, Kim S, Park BK, Kim WS, Kim DS, Kim WD, et al. The effect of a combination of inhaled nitric oxide and an endothelinA-receptor antagonist on hemodynamic dysfunction in experimental acute pulmonary thromboembolism. *Lung*. 2005;183(2):139-49.
7. Harris EA, Kenyon AM, Nisbet HD, Seelye ER, Whitlock RM. The normal alveolar-arterial oxygen-tension gradient in man. *Clin Sci Mol Med*. 1974;46(1):89-104.
8. Moreira MM, Terzi RG, Paschoal IA, Martins LC, Oliveira EP, Falcão AL. Thrombolysis in massive pulmonary embolism based on the volumetric capnography. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):e97-e9.
9. Bailén MR, Cuadra JA, Aguayo De Hoyos E. Thrombolysis during cardiopulmonary resuscitation in fulminant pulmonary embolism: a review. *Crit Care Med*. 2001;29(11):2211-9.
10. Kline JA, Webb WB, Jones AE, Hernandez-Nino J. Impact of a rapid rule-out protocol for pulmonary embolism on the rate of screening, missed cases, and pulmonary vascular imaging in an urban US emergency department. *Ann Emerg Med*. 2004;44(5):490-502.
11. Rodger MA, Bredeson CN, Jones G, Rasuli P, Raymond F, Clement AM, et al. The bedside investigation of pulmonary embolism diagnosis study: a double-blind randomized controlled trial comparing combinations of 3 bedside tests vs ventilation-perfusion scan for the initial investigation of suspected pulmonary embolism. *Arch Intern Med*. 2006;166(2):181-7.
12. Moreira MM, Terzi RGG, Vieira RW, Petrucci Junior O, Paschoal IA, Oliveira PPM, et al. Pre and post-pulmonary thromboendarterectomies capnographic variables. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2007;22(4):509-12.
13. Fletcher R, Jonson B, Cumming G, Brew J. The concept of deadspace with special reference to the single breath test for carbon dioxide. *Br J Anaesth*. 1981;53(1):77-88.
14. Santolicandro A, Prediletto R, Fornai E, Fornichi B, Beghiomini E, Giannella-Neto A, et al. Mechanisms of hypoxemia and hypocapnia in pulmonary embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(1):336-47.
15. D'Alonzo GE, Dantzker DR. Gas exchange alterations following pulmonary thromboembolism. *Clin Chest Med*. 1984;5(3):411-9.
16. Levy SE, Stein M, Totten RS, Bruderman I, Wessler S, Robin ED. Ventilation-perfusion abnormalities in experimental pulmonary embolism. *J Clin Invest*. 1965;44(10):1699-707.
17. Wilson JE 3rd, Pierce AK, Johnson RL Jr, Winga ER, Harrell WR, Curry GC, et al. Hypoxemia in pulmonary embolism, a clinical study. *J Clin Invest*. 1971;50(3):481-91.
18. D'Alonzo GE, Bower JS, DeHart P, Dantzker DR. The mechanisms of abnormal gas exchange in acute massive pulmonary embolism. *Am Rev Respir Dis*. 1983;128(1):170-2.

-
19. Manier G, Castaing Y, Guenard H. Determinants of hypoxemia during the acute phase of pulmonary embolism in humans. *Am Rev Respir Dis.* 1985;132(2):332-8.
 20. Huet Y, Lemaire F, Brun-Buisson C, Knaus WA, Teisseire B, Payen D, et al. Hypoxemia in acute pulmonary embolism. *Chest.* 1985;88(6):829-36.
 21. Ferreira JH, Terzi RG, Paschoal IA, Silva WA, Moraes AC, Moreira MM. Mechanisms underlying gas exchange alterations in an experimental model of pulmonary embolism. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(9):1197-204.
 22. Vidal Melo MF, Harris RS, Layfield D, Musch G, Venegas JG. Changes in regional ventilation after autologous blood clot pulmonary embolism. *Anesthesiology.* 2002;97(3):671-81.
 23. Maggionini M, Brimiouille S, De Canniere D, Delcroix M, Naeije R. Effects of pulmonary embolism on pulmonary vascular impedance in dogs and minipigs. *J Appl Physiol.* 1998;84(3):815-21.
 24. Schreiner MS, Leksell LG, Gobran SR, Hoffman EA, Scherer PW, Neufeld GR. Microemboli reduce phase III slopes of CO₂ and invert phase III slopes of infused SF₆. *Respir Physiol.* 1993;91(2-3):137-54.
 25. Delcroix M, Mélot C, Vermeulen F, Naeije R. Hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange in acute canine pulmonary embolism. *J Appl Physiol.* 1996;80(4):1240-8.