TEZA DE DOCTORAT

**Evaluarea unor parametri ai ventilației mecanice în pneumoperitoneul indus la iepure**

Doctorand **Iulia Melega**

Conducător de doctorat **Prof.univ. Dr. Liviu Ioan Oana**

#

# INTRODUCERE

Obținerea unor rezultate terapeutice bune și oferirea unor avantaje precum recuperarea postoperatorie rapidă, un grad redus de durere dar și rezultate estetice îmbunătățite au făcut ca indicațiile chirurgiei laparoscopice să fie extinse la o gamă largă de afecțiuni din specialități diferite. Cu toate acestea, caracteristicile chirurgiei laparoscopice au impus reevaluarea și adaptarea managementului anestezic al pacientului pentru a putea obține cel mai bun rezultat, pe de o parte, și să anticipeze riscurile posibile sau să prevină complicațiile inerente, pe de altă parte.

 Insuflarea gazului intraperitoneal reprezintă o etapă crucială a tehnicii laparoscopice, având scopul obținerii camerei de lucru și a spațiului necesar manevrării instrumentarului. În acest sens se utilizează CO2, gaz care își exercită efectele fiziologice prin două mecanisme diferite. În primul rând are un efect mecanic prin creșterea presiunii intraabdominale, iar în al doilea produce efecte metabolice cauzate de transferul gazului în compartimentul sangvin. Semnificația clinică a pneumoperitoneului astfel obținut se apreciază de fiecare dată în raport cu presiunea abdominală atinsă și cu consecințele hipercapniei rezultate. Creșterea presiunii intraperitoneale determină un lanț de evenimente traduse prin deplasarea anterioară a mușchiului diafragm, creșterea presiunii intratoracice și a căilor aeriene, colapsul pulmonar și un raport ventilație/perfuzie alterat. Concomitent, absorbția CO2 se materializează prin creșterea exponențială a presiunii parțiale a CO2 arterial și instalarea acidozei respiratorii de severitate variabilă. Aceste consecințe pot fi gestionate prin implementarea unor tehnici anestezice adecvate.

 Principiile anesteziei în chirurgia laaroscopică urmează liniile generale de bună practică și de asigurare a siguranței pacientului, standardul de bază fiind atribuit anesteziei generale cu protezarea căilor aeriene. Ventilația pulmonară controlată este general recomandată pentru a satisface cerințele respiratorii și menținerea normocapniei. În dorința optimizării ventilației și confortului pacientului, precum și reducerii efectelor adverse asociate acestei manopere, în medicina umană s-a recurs la formularea unor strategii de ventilație protectivă. Acestea vizează elemente ce țin de setările ventilatorului, precum modul de ventilație, cât și de pacient, precum poziția corporală pe durata chirurgiei.

Extrapolarea recomandărilor din medicina umană la pacienții veterinari nu oferă rezultatele dorite, iar acest lucru se datorează diferențelor anatomo-fiziologice intre și intraspecifice. Pornind de la necesitatea introducerii unor recomandări de terapie a insuficienței ventilatorii la pacientul animal pe durata laparoscopiei, am încercat să sintetizăm în lucrarea de față posibilitățile de ventilație si cerințe de monitorizare a acesteia la pacientul în chirurgia laparoscopic.

**STRUCTURA LUCRĂRII**

 Teza de doctorat intitulată ”Evaluarea unor parametri ai ventilației mecanice în pneumoperitoneul indus la iepure” conține un număr total de 128 pagini și este structurată în două părți.

 Prima parte prezintă stadiul actual al cunoașterii, este împărțită în 4 capitole și se extinde pe un număr de 31 de pagini. Aceasta cuprinde noțiuni introductive în chirurgia laparoscopică, elemente de fiziopatologia pneumoperitoneului indus, precum și actualități privind managementul ventilator la pacientul cu pneumoperitoneu și posibilități de monitorizare a eficienței ventilației la această categorie de pacienți.

 A doua parte conține 79 de pagini și reprezintă contribuția personală. Aceasta este structurată pe 6 capitole, fiind reprezentate de studiile desfășurate în perioada 2019-2021. În introducere sunt ilustrate ipoteza de lucru și obiectivele cercetării, în timp ce în capitolele 5-8 sunt prezentate rezultatele cercetăriilor efectuate, fiecare conținând obiective, materiale și metode, rezultate și discuții, respectiv, concluzii. Capitolul 9 are în componență concluziile generale și recomandările, iar capitolul 10 prezintă originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei.

# REZULTATELE CERCETĂRII

 **Capitolul 5,** intitulat” Influența poziției corporale asupra mecanicii ventilației și oxigenării pe durata penumoperitoneului”urmărește efectele pneumoperitoneului indusasupra mecanicii ventilatorii și schimbului de gaze alveolare la iepurele anesteziat, ventilat mecanic, și așezat în poziții decubitale precum poziția dorsală (DP), poziția Trendelenburg (TP), respectiv, poziția anti-Trendelenburg (RTP), pe masa chirurgicală.

 În acest sens, s-au utilizat 5 iepuri de rasă mixtă, masculi, care au fost supuși anesteziei generale, respectiv ventilației mecanice și a pneumoperitoneului, în vederea evaluării parametrilor urmăriți. Atât analiza schimbului de gaze cât și evaluarea mecanicii respiratorii au fost efectuate în patru timpi operatori, și anume: după 10 min de la inițierea ventilației mecanice, fără pneumoperitoneu indus (control); după 30 minute de la adoptarea decubitului DP și instalarea pneumoperitoneului, după 30 min de la adoptarea decubitului TP la un unghi de 150 și după 30 min de la adoptarea decubitului RTP, la un unghi de 150. Între pozițiile studiate, s-au efectuat câte 3 ventilații forțate, în decursul a 10 minute, prin insuflarea unui Vt de 1.5-2 x Vt presetat, cu pacientul revenit în poziția dorsală, pentru a limita impactul poziției anterioare asupra valorilor înregistrate în poziția următoare.

 Creșterea presiunii intraabdominale a condus la o reducere a complianței respiratorii dinamice, cu semnificație statistică doar pentru poziția TP (p = 0.026), în timp ce în cazul complianței statice, valorile au înregistrat o reducere semnificativă stastistic atât în poziția DP (p=0.014) cât și în poziția TP (p=0.028). Între poziții, nu s-au înregistrat diferențe semnificative, însă, valorile complianței la animalele în decubit RTP au fost superioare. Impactul pneumoperitoneului asupra respirației s-a menținut și după exsuflare, aspecte deduse din lipsa revenirii complianței la valorile înregistrate înainte insuflării gazului intraperitoneal. Pneumoperitoneul a impus o elevare a presiunii pozitive de inspir, acest parametru înregistrând cea mai mare valoare pe durata poziției TP. Creșterea parametrilor de ventilație în această poziție a condus, de asemenea, la creșterea valorilor de oxigenare arterială, cu semnificație statistică comparativ cu valorile de control (p=0.042). La polul opus, poziția RTP a condus la o instabilitate cardiovasculară, sugerată prin scăderea sub valoarea de normalitate a mediei tensiunii arteriale medii înregistrată în acest lot.

 În ansamblu, valorile înregistrate pentru parametri analizați sprijină parțial ipoteza de lucru; astfel, adoptarea poziției anti-Trendelenburg a redus cerințele ventilatorii la pacientul cu pneumoperitoneu indus, fără să asigure însă o îmbunătățire a parametrilor de oxigenare.

 **Capitolul 6,** intitulat ”Evaluarea gradientului P(a-Et)CO2 la iepuri pe durata ventilației mecanice și pneumoperitoneului” a avut drept scop evaluarea gradientului arterial-alveolar al CO2 ca parametru de monitorizare a ventilației pulmonare, și a pornit de la premiza că atât ventilația mecanică cât și pneumoperitoneul induc perturbări în ventilația iepurelui anesteziat.

 Cercetarea s-a realizat în două etape, astfel încât animalele luate în studiu au făcut parte din fiecare lot experimental, după cum urmează: lotul cu respirație spontană (n=10), lotul cu ventilație mecanică (n=10) și lotul cu ventilație mecanică și pneumoperitoneu indus (n=10). Pentru a putea analiza nivelul de acuratețe al EtCO2 în evaluarea ventilației, prima etapă a studiului a urmărit determinarea nivelului de concordață între EtCO2 și PaCO2 la iepurii anesteziați cu respirație spontană. Analiza statistică a rezultatelor obținute a dovedit o corelație pozitivă cu semnificație statistică (r=0.725, p=0.012) între cei doi parametri, cu un grad de concordanță 95% Bland Altman între -12.719 și 4.199, EtCO2 dovedind încredere în monitorizarea ventilației, În plus, pentru acest lot, gradientul P(a-Et)CO2 a înregistrat o valoare medie de 4.260 ± 4.316, încadrată în limitele de normalitate.

 Cea de-a doua etapă, a urmărit analiza parametrilor ventilatori și a gradientului P(a-Et)CO2 în condiții de ventilație pulmonară alterată, consecutiv ventilației mecanice cu oxigen pur și pneumoperitoneului indus. Pentru lotul MV, gradientul P(a-Et)CO2 a înregistrat valori semnificativ crescute comparativ cu lotul S, atingând chiar valori duble în cazul lotului CO2-PP. În același timp, prin analiza de corelație între EtCO2 și PaCO2, respectiv analiza de concordanță Bland Altman, nu s-au putut stabili corelații între acești parametri. Drept urmare, rezultatele denotă o limitare a acurateții EtCO2 în evaluarea ventilației pulmonare în condițiile create.

În continuare, prin realizarea analizelor de corelație, s-au putut stabili corelații puternice pozitive între indexul respirator si gradientul P(a-Et)CO2 în cazul lotului CO2-PP, respectiv între indexul respirator și raportul PaO2/FiO2 pentru toate loturile studiate, rezultate care sugerează drept cauză a creșterii valorii gradientului P(a-Et)CO2 apariția atelectaziei pulmonare, respectiv, alterarea raportului ventilație/perfuzie.

**Capitolul 7**, intitulat ” Evaluarea unor indici de oxigenare și de stres oxidativ la iepurele supus ventilației cu control volemic și control presional”conține cercetări referitoare la efectele a două moduri de ventilație pulmonară asupra unor parametri de ventilație și oxigenare, respectiv asupra unor indici de suferință celulară la iepurele cu pneumoperitoneu.

Scopul acestui studiu a fost de a formula o recomandare de strategie ventilatorie la animalul pe durata pneumoperitoneului iatrogen, comparând cele mai comune moduri de ventilație pulmonară utilizate în practică, fiind vorba despre ventilația cu limită în presiune și ventilația cu limită în volum. În acest sens, în acest studiu s-au utilizat 12 iepuri, grupați aleator în trei loturi, reprezentate de lotul cu ventilație controlată în volum (VCV, N=5), lotul cu ventilație controlată în presiune (VCP, N=5) și lotul martor (M, N=2), ventilat mecanic însă lipsit de pneumoperitoneu.

Toate animalele au fost ventilate timp de 2 ore, din care, la animalele din loturile VCV și VCP, primele 10 minute au fost alocate stabilirii limitelor de referință, timpul rămas fiind dedicat ventilației sub influența pneumoperitoneului. Analiza parametrilor urmăriți s-a efectuat în trei momente distincte: după 10 minute de ventilație mecanică (T1), 30 minute de ventilație mecanică cu pneumoperitoneu indus (T2) respectiv 110 minute de ventilație mecanică cu pneumoperitoneul indus (T3). La finalul studiului, probele de sânge au fost prelevate în vederea cuantificării indicilor de stres oxidativ și a răspunsului neuroendocrin.

Ventilația cu controlul presiunii a oferit avantaje în ventilația iepurelui cu pneumoperitoneu, argumentate prin necesitatea utilizării unei presiuni de inspir mai mici, precum s-a evidențiat în toate momentele studiate (p<0.01, p<0.01, p<0.01). De asemenea, deși fără importanță statistică, valorile calculate pentru complianța respiratorie au fost mai mari. Mai mult, fracția calculată a șuntului venos pulmonar a înregistrat valori semnificativ statistic mai mici la animalele din acest lot, în timp ce valorile celorlalți indici de oxigenare au fost încadrate în limitele de normalitate. Cu toate acestea, la animalele din lotul VCP s-au înregistrat valori mai mari ale PaCO2, cu creșteri semnificative odată cu instalarea și menținerea pneumoperitoneului (p=0.048), conducând la scăderea pH-ului sangvin. La polul opus, ventilația cu controlul volumului a dovedit o ventilație alveolară superioară cu prețul creșterii parametrilor de ventilație.

În ceea ce privește nivelul plasmatic al cortizolului, valorile acestui parametru au dovedit o creștere marcantă, deși fără importanța statistică, în cazul animalelor din lotul VCV (34.176±22.772 față de 7.000±2.440 în lotul VCP și 9.100±0.200 în lotul M). Acest studiu este, de altfel, singurul care analizează răspunsul neuroendocrin al iepurelui anesteziat la cele două moduri de ventilație pulmonară. În ceea ce privește statusul oxidativ la loturile studiate, s-a putut remarca o creștere a activității antioxidante reprezentate prin enzimele glutation peroxidaza (GPx), superoxid dismutaza (SOD) și statusul antioxidant total (TAS), cu semnificație statistică în cazul lotului VCP pentru GPx (p=0.02), sugerând prezența liniei de apărare împotriva stresului oxidativ.

În ansamblu, rezultatele obținute susțin parțial premisa acestui studiu, dovedind faptul că ventilația cu controlul presiunii asigură oxigenare mai bună la presiunea dată, însă nu ofera siguranță semnificativă comparativ cu ventilația cu control al volumului.

**Capitolul 8**, intitulat ”Evaluarea echilibrului electrolitic la pacientul supus intervenției de ovariectomie laparoscopică” aduce o completare a studiilor descrise anterior, prin introducerea componentei chirurgicale pneumoperitoneului indus. Deși tehnica chirurgicală laparoscopică a cunoscut o dezvoltare accelerată în ultimii ani în rândul animalelor de companie, abordul laparoscopic la pacientul leporid este în continuare practicat într-o manieră restrânsă, chiar excepțională. În condițiile expuse, studiul de față a fost efectuat utilizând animale din specia felină. Cercetarea a urmărit analiza unor parametri homeostazici și evaluarea echilibrului electrolic la pacientul supus intervenției de ovariectomie laparoscopică. S-a pornit de la ipoteza că hipercapnia consecutivă corboxipneumoperitoneului induce dezechilibre în balanța electroliților.

Studiul a constat în urmărirea evoluției intraoperatorii a parametrilor de interes și compararea acestora cu valorile înregistrate înaintea instalării pneumoperitoneului în cazul a 10 pisici femele, clasa de risc anesteziologic ASA 1. Evaluarea parametrilor sangvini urmăriți s-a realizat prin examenul Astrup, cu ajutorul analizorului point-of-care Stat Profile Prime Plus® VET Critical Care. Sângele s-a recoltat de la nivelul venelor jugulare prin puncție repetată, în volum de aproximativ 1 ml.

Rezultatele obținute indică o creștere semnificativă în timp a concentrației K+ la toți pacienții supuși laparoscopiei, de la valori cuprinse între 2.51 și 4.45 mmol/L, după premedicație, la valori cuprinse între 4.65 și 7.68 mmol/L, la finalul pneumoperitoneului, magnitudinea modificării neputând fi asociată cu alterări ale PvCO2 sau pH-ului sangvin, și nici cu durata pneumoperitoneului. O creștere semnificativă corelată cu scăderea pH-ului a fost observată și în cazul concentrației iMg+ (P < 0.01, coeficient Pearson -0,86) după 30 minute de la inițierea pneumoperitoneului. De asemenea, corelații negative au fost stabilite între pH și Na *(*p< 0.05; Coeficient Pearson -0.74), precum și între pH și iCa (p<0.01, Coeficient Pearson -0.86). Presiunea venoasă a CO2 a înregistrat o creștere semnificativă în urma inducției anesteziei și insuflării CO2 intraabdominal, scăzând din nou la finalul manoperei chirurgicale. Aceeași evoluție a fost remarcată și pentru pH-ul sangvin. Parametri de biochimie reprezentați de uree, creatinină și lactatul sangvin au dovedit valori descrescătoare pe durata manoperei chirurgicale, evoluția acestor parametri neputând fi corelată cu evoluția electroliților urmăriți.

Hiperkalemia a fost întâlnită la toate pisicile supuse chirurgiei, însă magnitudinea acesteia nu a putut fi asociată unei cauze clar conturată. Cel mai probabil, a rezultat secundar unui cumul de factori, precum hipercapnia, acidoza și efectele unor substanțe anestezice, însă fără semnificație clinică, cel puțin la pacienții sănătoși.

Ovariectomia laparoscopică este o manoperă chirurgicală relativ sigură dar poate să conducă la apariția dezechilibrelor electrolitice în cazul pacientului felin sănătos, solicitând o monitorizare anestezică extinsă.

# CONCLUZII GENERALE

Concluziile generale care se desprind din studiile realizate pot fi sistematizate după cum urmează:

1. Transmiterea toracică a PIA marită consecutiva insuflării CO2 cauzează o insuficiență respiratorie extrinsecă caracterizată prin reducere complianței pulmonare totale și hipoventilație, indiferent de poziția corporală a pacientului.
2. Adoptarea decubitului procliv la pacientul cu pneumoperitoneu poate ameliora efectele mecanice ale PIA mărită prin îmbunătățirea complianței, însă nu și a oxigenării arteriale. În plus, poziția proclivă poate conduce la instabilitate cardiovasculară.
3. Manevrele de recrutare alveolară pot îmbunătăți raportul V/Q la pacientul cu pneumoperitoneu însă trebuie să se realizeze într-un mod judicios pentru reducerea riscului de injurie pulmonară.
4. Monitorizarea gradientului Pa-EtCO2 a dovedit utilitate în aprecierea disfuncției ventilatorii la pacientul leporid ventilat mecanic, cu și fără pneumoperitoneu;
5. Debitul decelerant livrat în ventilația cu limită de presiune scade presiunea pozitivă de inspir, îmbunătățește complianța pulmonară și reduce fracția de șunt pulmonar, însă nu îmbunătățește semnificativ statistic oxigenarea și poate predispune la hipoventilație alveolară.
6. Chirurgia laparoscopică poate reprezenta o cauză a apariției dezechilibrelor electrolitice la pacientul felin sănătos, susținând importanța monitorizării anestezice complexe.

#

# RECOMANDĂRI

1. Rezultatele obținute în cursul studiilor efectuate recomandă adoptarea poziției anti-Trendelenburg la pacientul cu pneumoperitoneu în vederea menținerii ventilației pulmonare limitată în risc, sub condiția monitorizării, respectiv corecției instabilității cardiovasculare;
2. La pacienții cu ventilație mecanică și pneumoperitoneu, se recomandă calcularea gradientului Pa-EtCO2 în vederea ajustării parametrilor de ventilație pulmonară;
3. Recomandăm ventilația controlată cu limită de presiune pentru contracararea declinului respirator consecutiv insuflației CO2 intraabdominal, datorită menținerii complianței respiratorii, oxigenării și scăderii fracției de șunt pulmonar;
4. Cu toate că nu s-a evidențiat o legătură între timpul actului chirurgical și modificările electrolitice la pacientul felin, se recomandă ca acest tip de intervenție să fie realizată de personal calificat, pentru limitarea perioadei anestezice, respectiv chirurgicale.