

PROPRIEDADES MECÂNICAS E DISTRIBUIÇÃO DA AERAÇÃO EM MODELO
SUÍNO EM CONDIÇÕES NORMAIS E LESÃO PULMONAR AGUDA

Alysson Roncally Silva Carvalho

TESE SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DA COORDENAÇÃO DOS
PROGRAMAS DE PÓS-GRADUAÇÃO DE ENGENHARIA DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS
NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE DOUTOR EM CIÊNCIAS
EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Aprovada por:

Prof. Antonio Giannella Neto, D.Sc.

Prof. Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares, D.Sc.

Prof. Alexandre Visintainer Pino, D.Sc.

Profa. Patrícia Rieken Macedo Rocco, D.Sc.

Dr. Fernando Augusto Bozza, D.Sc.

Dr. José Otavio Auler Junior, Ph.D.

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL
DEZEMBRO DE 2006

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CARVALHO, ALYSSON RONCALLY SILVA

Propriedades Mecânicas e Distribuição da
Aeração em Modelo Suíno em Condições Normais e
Lesão Pulmonar Aguda [Rio de Janeiro] 2006

VII, 122 p. 29,7 cm (COPPE/UFRJ, D.Sc.,
Engenharia Biomédica, 2006)

Tese – Universidade Federal do Rio de
Janeiro, COPPE

1. Mecânica Respiratória 2. Distribuição da Aeração
Pulmonar

I. COPPE/UFRJ II. Título (série)

Agradecimentos

Primeiramente à minha esposa e companheira incansável, Lis Marie da Costa Carvalho.

Ao meu filho, Giovanni Roncally Sampaio Carvalho pelo seu sorriso ao me encontrar.

Aos meus pais, Francisco de Assis Sampaio Carvalho e Eliane Silva Carvalho pela paciência e por sempre ter priorizado a nossa educação.

Às minhas irmãs, Nadja Cristina Silva Carvalho e Niedja Silva Carvalho pela amizade e respeito.

Aos meus tios, Antonio Sampaio de Carvalho e Dilciléia da Costa Carvalho pela confiança em mim depositada.

Aos meus orientadores, Antonio Giannella Neto e Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares pela paciência e pelos preciosos momentos de discussão, diversão e aprendizado.

À equipe envolvida nos experimentos, Fernando Bozza, Jorge Salluh, Rosana Rodrigues e aos veterinários João Soares e Fábio Ascolli; sem vocês nada seria possível.

Aos meus amigos e técnicos do Laboratório de Engenharia Pulmonar, Alexandre Pino, Engenheiro Luiz Costa e Engenheiro Luciano Kagami pelo constante auxílio e disposição.

Ao CNPq pelo auxílio financeiro à pesquisa e pela concessão de bolsa de estudos.

Resumo da Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

PROPRIEDADES MECÂNICAS E DISTRIBUIÇÃO DA AERAÇÃO EM
MODELO SUÍNO EM CONDIÇÕES NORMAIS E LESÃO PULMONAR AGUDA

Alysson Roncally Silva Carvalho

Dezembro, 2006

Orientadores: Antonio Giannella Neto
Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Programa: Engenharia Biomédica

Este trabalho visa a avaliar as correspondências entre o comportamento da elastância (E_{rs}) e da resistência (R_{rs}) do sistema respiratório e a distribuição da aeração pulmonar, em modelo suíno sob condições normais e de lesão pulmonar aguda (LPA), objetivando propor um método simples para a instituição da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) na estratégia ventilatória com volume corrente (V_T) protetivo. Para tal, seis suínos saudáveis foram ventilados mecanicamente com V_T entre 8 e 9 ml/kg e PEEP de 5 cmH₂O até a estabilização dos animais. Em seguida, uma titulação da PEEP (16 cmH₂O durante 6 minutos, 12, 8, 6 e 4 cmH₂O, com 3 minutos em cada degrau, e 0 cmH₂O durante 6 minutos) foi realizada. Após a indução da LPA, o V_T foi ajustado em 7 ml/kg e uma manobra de recrutamento (30 cmH₂O por 30 s) seguida por uma nova titulação da PEEP (26 cmH₂O durante 6 minutos, 16, 12, 8 e 6 cmH₂O, com 3 minutos em cada degrau, e 0 cmH₂O durante 6 minutos) foi realizada. A E_{rs} e R_{rs} foram identificadas e imagens tomográficas foram adquiridas durante pausas ao final da expiração e da inspiração ao final de cada nível de PEEP. Na PEEP de mínima E_{rs} (entre 8 - 4 cmH₂O na condição normal e entre 20 - 12 cmH₂O na LPA), foi observado uma maximização da aeração pulmonar (cerca 80% da área do corte tomográfico) com uma minimização das áreas hiperinsufladas, pobremente e não-aeradas tanto nas condições normal quanto após a indução de LPA, podendo ser um importante guia para a instituição da PEEP em uma estratégia protetora de ventilação.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

MECHANICAL PROPERTIES AND DISTRIBUTION OF AERATION IN SWINES
UNDER HEALTHY CONDITIONS AND ACUTE LUNG INJURY

Alysson Roncally Silva Carvalho

December 2006

Advisors: Antonio Giannella Neto
Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Department: Biomedical Engineering

This work aims to evaluate the correspondence between the elastance (E_{rs}) and resistance (R_{rs}) of the respiratory system and the distribution of lung aeration in a swine model under healthy and acute lung injury (ALI) conditions, in order to propose a simple method to guide the institution of the positive end-expiratory pressure (PEEP) in a protective tidal volume (V_T) ventilatory strategy. For this purpose, six healthy swines were mechanically ventilated with a V_T between 8 and 9 ml/kg and a PEEP of 5 cmH₂O until animal stabilization. Then, a PEEP titration (16 cmH₂O during 6-minute, 12, 8, 6 and 4 cmH₂O, with 3-minute between each step, and 0 cmH₂O during 6-minute) was performed. After ALI induction, the V_T was set to 7 ml/kg and a recruitment maneuver (30 cmH₂O for 30 s) followed by a new PEEP titration (26 cmH₂O during 6-minute, 16, 12, 8, 6 cmH₂O, with 3-minute between each step, and 0 cmH₂O during 6-minute) was performed. The E_{rs} and R_{rs} were estimate with the least squares method and computed tomography images (CT-scan) were acquired during end-expiratory and end-inspiratory pauses at the end of each step of PEEP. At the PEEP of minimal E_{rs} (ranging from 8 – 4 cmH₂O in normal condition and from 20 – 12 cmH₂O in ALI) was observed a maximization of lung aeration (about 80% of CT-scan slice area) with a minimization of hyperinflated, poorly and non-aerated areas, both under normal and ALI conditions, and may be an important guide to the institution of PEEP in a protective ventilatory strategy.

Índice

I	Introdução	1
I.1	Objetivos.....	5
II	Fundamentos Teóricos.....	7
II.2	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA).....	7
II.3	Patofisiologia e Histopatologia da SDRA.....	10
II.4	Lesão Pulmonar ou Agravada ou Associada à Ventilação Mecânica.....	12
II.5	Avaliação das Imagens Tomográficas na SDRA.....	14
II.6	Análise Quantitativa das Imagens Tomográficas.....	16
II.7	Mecânica da Ventilação.....	20
II.8	Propriedades Resistivas do Sistema Respiratório.....	21
II.9	Propriedades Elásticas do Sistema Respiratório.....	23
II.10	Outras Propriedades.....	26
II.11	Modelos de Identificação de Parâmetros da Mecânica Ventilatória.....	27
II.12	Monitoração da Mecânica Respiratória como Guia para o Ajuste de Parâmetros da Ventilação Mecânica na SDRA.....	30
III	Materiais e Métodos.....	39
III.1	Pré-Anestesia e Preparação do Animal.....	39
III.2	Titulação da PEEP na Condição Normal.....	41
III.3	Indução da Lesão Pulmonar Aguda.....	41
III.4	Titulação da PEEP após a Lesão Pulmonar Aguda.....	42
III.5	Aquisição e Processamento das Imagens Tomográficas.....	43
III.6	Aquisição e Pré-Processamento de Sinais para a Estimativa da Mecânica do Sistema Respiratório.....	45
III.7	Análise Estatística.....	47
IV	Resultados.....	48
IV.1	Mecânica da Ventilação e Titulação da PEEP.....	49
IV.2	Comparação entre a Distribuição da Aeração Pulmonar e a Mecânica do Sistema Respiratório na Condição Normal.....	52
IV.3	Comparação entre a Ers, Concavidade da Curva de Paw Dinâmica e a Distribuição da Aeração no Ciclo Ventilatório na Condição Normal.....	61
IV.4	Comparação entre a Distribuição da Aeração Pulmonar e a Mecânica do Sistema Respiratório na SDRA.....	67
IV.5	Comparação entre a Curva Pressão-Volume Dinâmica e a Distribuição da Aeração no Ciclo Ventilatório na SDRA.....	78
V	Discussão.....	86
V.1	Distribuição da Aeração e Propriedades Elásticas na Condição Normal.....	86
V.2	Distribuição da Aeração e Propriedades Elásticas na Condição na ALI.....	93
V.3	Implicações para a Prática Clínica.....	106
V.4	Limitações do Estudo.....	108

VI	Conclusões	109
VII	Referências Bibliográficas	112

I Introdução

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) representa uma das condições mais críticas na terapia intensiva. Apesar de não haver consenso, estima-se que a incidência da SDRA esteja entre 1,5 e 75 casos para cada 100,000 habitantes (ATABAI *et al.*, 2002), variando de acordo com os critérios de classificação da SDRA adotados em cada estudo. De acordo com ESTEBAN *et al.* (2000), no Brasil, cerca de 5% dos pacientes internados nos centros de terapia intensiva possuem diagnóstico de SDRA, correspondendo estes a 12% dos pacientes ventilados mecanicamente. A mortalidade atribuída à SDRA, apesar de uma certa controvérsia, situa-se em cerca de 60% (ESTEBAN *et al.*, 2002).

Apesar do suporte ventilatório, normalmente através de ventilação invasiva, ser uma rotina comum no tratamento de doentes com SDRA, não existe um consenso claro a respeito dos ajustes dos parâmetros da ventilação mecânica. Recomendações especiais têm sido sugeridas para a terapia ventilatória na SDRA (ARTIGAS *et al.*, 1998), embora quase sempre tais recomendações sejam negligenciadas (ESTEBAN *et al.*, 2000).

Em função das características patofisiológicas da SDRA, tais como o dano alveolar difuso (caracterizado por um infiltrado bilateral), em consequência das lesões do epitélio alveolar e/ou do endotélio capilar, preenchimento alveolar e atelectasias, a instituição de uma estratégia de ventilação protetora se faz necessária.

A agressão provocada por uma estratégia ventilatória inadequada pode agravar de forma drástica o processo inflamatório já presente na SDRA (DREYFUSS *et al.*, 1998; HUBMAYR, 2002). Dois mecanismos podem ser responsáveis por tal processo: a reabertura cíclica de vias aéreas e/ou unidades alveolares, e a hiperdistensão do epitélio alveolar, levando à deformação plástica do septo alveolar com a possível ocorrência de fraturas capilares (FU *et al.*, 1992; VLAHAKIS *et al.*, 2000b; VLAHAKIS *et al.*, 2000a).

No cenário da SDRA, o ajuste de um nível de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) que ao mesmo tempo minimize o colapso de vias aéreas e/ou unidades alveolares e que não resulte em hiperdistensão das áreas normalmente aeradas, assim como um volume corrente (V_T) que minimize o estresse mecânico sobre o endotélio capilar e o epitélio alveolar, parece fundamental.

A estratégia de ventilação com baixo V_T e níveis de PEEP titulados de acordo com a melhor troca gasosa se mostrou eficaz em um estudo da ARDSNet (ARDSNET, 2000) onde a instituição de V_T entre 6 e 7 ml/kg reduziu a mortalidade nos pacientes com SDRA de 40% para 31%, quando comparada com a ventilação com altos V_T . Possivelmente, a faixa de V_T adotada no trabalho citado tenha resultado em uma menor hiperdistensão dos septos alveolares, ressaltando-se entretanto que esta estratégia possa resultar em acidose respiratória (BROWER *et al.*, 2001).

O uso de elevados níveis de PEEP parece minimizar a reabertura cíclica de vias aéreas e unidades alveolares em pacientes com SDRA (AMATO *et al.*, 1998;

HUBMAYR,2005). Entretanto, estes níveis de PEEP podem favorecer lesões por hiperdistensão (NIESZKOWSKA *et al.*, 2004; ROUBY, 2003), além de repercussões hemodinâmicas, e aumento do espaço morto (NEUMANN *et al.*, 2001). Portanto, ainda não existe consenso sobre o melhor nível de PEEP que satisfaça os critérios quanto à minimização do colapso e recrutamento cíclico de vias aéreas e unidades alveolares, redução do estresse mecânico sobre os tecidos pulmonares e melhor oxigenação do sangue arterial com menores repercussões hemodinâmicas.

Atualmente a tomografia de tórax tem sido utilizada como um guia para o ajuste do V_T e da PEEP em doentes com SDRA (GATTINONI *et al.*, 2001). A análise morfológica das imagens tomográficas permite a avaliação da distribuição da aeração pulmonar, dividindo o pulmão em quatro compartimentos: hiperinsuflados, normalmente aerados, pobremente aerados e não-aerados, de acordo com GATTINONI *et al.* (1988). A partir da análise morfológica das imagens, pode-se determinar o nível de PEEP e o V_T tal que a maior área ou volume de pulmão normalmente aerado sejam obtidos.

Apesar da avaliação da distribuição da aeração pulmonar ser considerada uma ferramenta valiosa para os ajustes dos parâmetros da ventilação mecânica, tal estratégia requer alguns procedimentos especiais que devem ser considerados. O custo do equipamento e dos exames é alto, inclusive com exposição à radiação, além da necessidade de transporte do paciente até o serviço de radiologia e possivelmente adoção de manobras especiais, tais como a desconexão do ventilador artificial e a instituição de pausas ventilatórias.

Como alternativa, surgem os métodos de Ressonância Magnética Funcional, a Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-scan), e a avaliação da aeração por impedância elétrica. Esta última técnica emprega um instrumento portátil de menor custo, que pode ser empregado na própria unidade de terapia intensiva, minimizando os transtornos com o transporte do paciente. Entretanto, ainda encontra-se em fase experimental (VICTORINO *et al.*, 2004).

Contudo, os métodos baseados na avaliação da aeração com o uso de imagens não consideram o estresse mecânico sobre os tecidos pulmonares durante a ventilação mecânica. Desta forma, a monitoração das propriedades mecânicas do sistema respiratório, a partir da aquisição dos sinais de pressão de vias aéreas (Paw), fluxo (denominação comumente usada na tradução de *flow*, que mais apropriadamente deve ser traduzido como vazão, termo que será empregado ao longo deste trabalho) e volume durante a ventilação mecânica parece ser de fundamental importância para a complementação das informações inerentes à distribuição da aeração pulmonar. Tal monitoração não requer manobras especiais ou a desconexão do paciente da ventilação artificial (NEVE *et al.*, 2000; MURAMATSU *et al.*, 2001; KANO *et al.*, 1994). A partir destes sinais, pode-se obter a estimativa da elastância (Ers) e resistência (Rrs) do sistema respiratório, além das curvas pressão-volume (PV) dinâmica ou quase estática do sistema respiratório ou do pulmão (desde que a pressão transpulmonar seja medida).

Adicionalmente, a aquisição contínua dos sinais de Paw e vazão possibilitam a avaliação de modelos alternativos para o estudo da mecânica ventilatória, por exemplo o estudo de modelos e a extratificação de parâmetros que descrevem a concavidade da

curva da Paw no ciclo ventilatório. Tais modelos vêm sendo empregados como um auxílio para instituição de uma estratégia ventilatória protetora na SDRA (BATES *et al.*, 1985; GRASSO *et al.*, 2004; RANIERI *et al.*, 2000).

I.1 Objetivos

Este trabalho tem como objetivo principal relacionar a dinâmica da distribuição da aeração pulmonar, obtida através da análise morfológica de imagens de tomografia de tórax, e as propriedades mecânicas do sistema respiratório durante uma manobra de redução progressiva da PEEP (titulação da PEEP), em suínos ventilados mecanicamente com uma estratégia de ventilação protetora com baixo V_T , nas condições normal e em lesão pulmonar aguda (induzida por infusão central de ácido oléico).

A partir da aquisição contínua dos sinais de Paw e vazão pretende-se identificar a elastância e a resistência do sistema respiratório considerando o modelo unicompartimental homogêneo, e avaliar as possíveis correspondências e discrepâncias entre a dinâmica destes parâmetros e a distribuição da aeração pulmonar. Uma atenção especial será voltada para o nível de PEEP que minimiza a Ers, visto que este critério pode ser facilmente utilizado na prática clínica para o ajuste da PEEP.

Adicionalmente, modelos representativos que descrevem e quantificam a concavidade da curva de Paw, indicando a taxa de variação da Ers ao longo do ciclo ventilatório, serão estudados. Os parâmetros extraídos de modelos específicos

polinomiais e não-lineares previamente propostos na literatura, que representam em ultima análise a avaliação quantitativa do recrutamento e hiperdistensão alveolar serão comparados com as evidências radiológicas de reaeração e hiperinsuflação cíclica, durante a ventilação corrente, nos diversos níveis de PEEP ao longo do procedimento de titulação.

II Fundamentos Teóricos

II.2 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

A primeira descrição da SDRA data de 1967, quando ASHBAUGH *et al.* descreveram os casos de 12 pacientes com evolução clínica cursando com desconforto respiratório agudo, cianose refratária à administração de oxigênio, redução da complacência pulmonar, e infiltrados difusos observados na radiografia de tórax (ASHBAUGH *et al.*, 1967).

Inicialmente denominada como síndrome da angústia respiratória do adulto, esta entidade é agora denominada síndrome do desconforto respiratório agudo. Em consequência dos critérios específicos definidos na primeira descrição da SDRA, houve uma certa controvérsia quanto à incidência e mortalidade da SDRA. Só em 1988, uma definição expandida foi proposta, através de um sistema de pontuação baseado no nível de PEEP requerido, relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio (PaO_2/F_1O_2), complacência pulmonar estática e o grau de infiltrado observado na radiografia de tórax. Outros fatores como a doença de base, a presença ou não disfunções de outros órgãos, também são levados em consideração. Entretanto, o uso clínico do sistema de pontuação para o grau de lesão pulmonar é limitado pela impossibilidade de predição do prognóstico nas primeiras 24 a 72 horas (WARE *et al.*, 2000).

Em cinco dos 12 pacientes descritos por ASHBAUGH *et al.* (1967), a SDRA pode ter sido diagnosticada erroneamente, possivelmente por se tratarem de complicações decorrentes ou agravadas por um aumento das pressões hidrostáticas capilares em consequência de um excesso de reposição de fluidos (BERNARD,2005).

Em 1994, uma nova definição, que permitiria o diagnóstico precoce da SDRA e distinguiria as causas relacionadas às pressões hidrostáticas capilares, foi recomendada pelo Consenso Americano-Europeu (BERNARD *et al.*, 1994). Neste consenso, ficou estabelecido que pacientes com relação PaO_2/F_1O_2 entre 200 e 300 mmHg apresentariam uma hipoxemia menos severa, diagnosticando-se portadores de lesão pulmonar aguda e aqueles com PaO_2/F_1O_2 menor que 200 mmHg apresentariam uma hipoxemia severa, diagnosticada como SDRA. Este novo critério apresenta a grande vantagem de ser de fácil manejo clínico dada a sua simplicidade, entretanto os fatores clínicos primários não são considerados e o subjetivismo para análise e quantificação dos achados radiográficos se mantiveram.

A Tabela 1 sumariza as definições e os critérios de diagnóstico atualmente recomendados de acordo com o consenso da conferência dos comitês Americano-Europeu em SDRA (*American-European Consensus Commitee*).

Tabela 1: Recomendações para o diagnóstico da SDRA (BERNARD *et al.*, 1994).

Lesão Pulmonar Aguda	SDRA
Desenvolvimento Agudo	Desenvolvimento Agudo
Infiltrados Bilaterais na radiografia de tórax com pressão de encunhamento de artéria pulmonar < 18 mmHg sem evidências clínicas de hipertensão atrial esquerda.	Infiltrados Bilaterais na radiografia de tórax com pressão de encunhamento de artéria pulmonar < 18 mmHg sem evidências clínicas de hipertensão atrial esquerda.
PaO ₂ /F ₁ O ₂ < 300	PaO ₂ /F ₁ O ₂ < 200

Adaptado de KIM *et al.* (2004).

A disfunção pulmonar por agentes diretos (como a aspiração de conteúdo gástrico) é classificada como SDRA primária ou direta e apresenta algumas características diferentes daquelas onde a afecção pulmonar se manifesta como uma conseqüência de complicações extrapulmonares (por exemplo, em conseqüência da sepse, poli-trauma ou múltiplas transfusões sanguíneas), classificada como SDRA secundária. Embora a hipoxemia refratária esteja relacionada com a mortalidade, estudos têm sugerido que a falência múltipla dos órgãos parece ser o principal fator associado à mortalidade (ZILBERBERG *et al.*, 1998).

O diagnóstico da SDRA em sua condição primária e secundária pode ser determinante no foco principal do tratamento. Na SDRA primária, talvez o foco primário deva estar voltado para as estratégias ventilatórias, com o objetivo de minimizar ao máximo as agressões ao tecido pulmonar já acometido. Por outro lado, na SDRA secundária o tratamento da sepse ou dos fatores desencadeadores deve ser encarado como

objetivo primário, estando a atenção às estratégias ventilatórias apenas focalizada no não agravamento da lesão pulmonar pela ventilação mecânica. Estes fatores podem explicar os diferentes impactos das estratégias ventilatórias protetoras na mortalidade dos pacientes com SDRA (ABEL *et al.*, 1998; ARDSNET, 2000; MILBERG *et al.*, 1995; THOME *et al.*, 1998).

II.3 Patofisiologia e Histopatologia da SDRA

A SDRA é uma doença pulmonar resultante de uma gama de condições que evolui com um curso clínico agudo, prognóstico pobre e que apresenta como características histológicas a alveolite, formação de membrana hialina e uma fibrose proliferativa (KIM *et al.*, 2004).

A barreira alvéolo-capilar é constituída pelo epitélio alveolar e pelo endotélio capilar. Após a agressão ao tecido pulmonar, um complexo padrão de reparo é estabelecido.

O aspecto mais marcante na SDRA é o dano alveolar difuso, em resposta à lesão do epitélio alveolar e do endotélio capilar. Por conseqüência, a permeabilidade da barreira alvéolo-capilar é alterada, favorecendo o extravasamento de proteínas para o espaço intersticial e alveolar (WARE *et al.*, 2000).

A importância da lesão no endotélio capilar na SDRA, no que tange ao aumento da permeabilidade capilar e formação do edema pulmonar, tem sido amplamente estabelecida. Entretanto, a importância do epitélio alveolar tanto no desenvolvimento quanto na recuperação da SDRA ainda vem sendo estudada. De acordo com WARE *et al.* (2000), o grau de acometimento do epitélio alveolar parece ser um importante preditor da gravidade da SDRA.

O epitélio alveolar é composto por dois tipos de células. As do tipo I correspondem a 90% da área de superfície alveolar e são facilmente lesionadas. As células cubóides do tipo II correspondem a 10% da superfície alveolar, sendo mais resistentes às lesões. Suas funções incluem a produção de surfactante, o transporte iônico e a diferenciação em células do tipo I, no processo de remodelagem após a lesão pulmonar (WARE *et al.*, 2000).

Em condições normais, o epitélio alveolar é bem menos permeável que o endotélio capilar. A perda da integridade do epitélio pulmonar na SDRA resultará em aumento da permeabilidade alveolar com a conseqüente formação de edema alveolar. A lesão nas células do tipo II interromperá o transporte de fluidos através do epitélio, contribuindo ainda mais para o edema alveolar e reduzirá a produção de novo surfactante com a inativação do surfactante pulmonar, a partir da formação de micelas. Finalmente, se a lesão epitelial for severa ou se o reparo desta for insuficiente, a fibrose do tecido pulmonar pode ser verificada (BERNARD,2005).

Na fase de recuperação, ocorre a redução da elastância com normalização da imagem radiológica e recuperação da hipoxemia ocorrendo, em alguns casos, uma resolução progressiva do infiltrado pulmonar. O edema alveolar provavelmente é absorvido por meio de transporte ativo de sódio e cloro. A remoção das proteínas que formavam o exudato pode ser feita de forma passiva (difusão pelo epitélio alveolar), no caso das proteínas solúveis, ou por endocitose (pelas células do epitélio alveolar) e fagocitose (pelos macrófagos alveolares).

Na fase final do reparo, as células do tipo II recobrem o epitélio lesionado e se diferenciam em células do tipo I restituindo, pelo menos em parte, a arquitetura do tecido pulmonar melhorando o transporte de fluidos. Provavelmente os neutrófilos são eliminados por apoptose (BERNARD,2005).

II.4 Lesão Pulmonar ou Agravada ou Associada à Ventilação Mecânica

A ventilação mecânica representa uma das mais importantes terapias para o suporte de pacientes com SDRA (TERRAGNI *et al.*, 2003). Inicialmente implementada no ano de 1952, para o suporte ventilatório em pacientes com paralisia da bomba ventilatória em decorrência da poliomielite, a ventilação mecânica mostrou-se extremamente eficaz na redução da mortalidade. LASSEN (1953), demonstrou que após a instituição do suporte ventilatório, em meados de agosto de 1952, a taxa de mortalidade em seus pacientes caiu de um pouco mais de 80% para cerca de 45%, como pode ser observado na Figura 1.

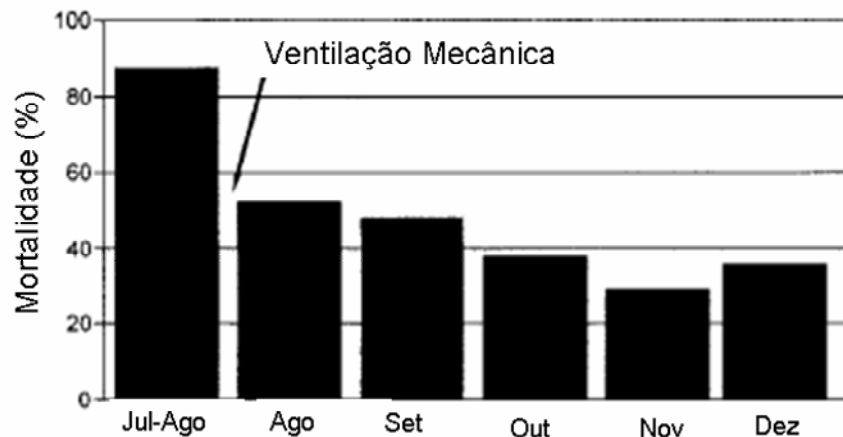


Figura 1: Taxa de mortalidade ao longo dos meses do ano de 1952. Após a instituição do suporte ventilatório em meados de agosto, houve uma considerável redução da taxa de mortalidade em pacientes com paralisia da bomba ventilatória por poliomielite (LASSEN,1953).

Na SDRA o suporte ventilatório é indispensável para a manutenção da oferta de oxigênio para os órgãos periféricos e como qualquer terapia, a ventilação mecânica pode apresentar efeitos colaterais.

Atualmente, sabe-se que a ventilação mecânica é capaz de promover lesões estruturais profundas no parênquima e no endotélio capilar pulmonar. De acordo com TERRAGNI *et al.* (2003), distinguem-se dois aspectos biofísicos relativos ao estresse mecânico sobre os tecidos pulmonares durante a ventilação mecânica em pacientes com SDRA. O estresse tangencial ou por cisalhamento é gerado por forças tangenciais sobre as estruturas celulares epiteliais, durante o processo de reabertura de vias aéreas previamente colapsadas e as fraturas por estresse, que são decorrentes do hiper-estiramento do septo alveolar e ou do capilar pulmonar em decorrência do aumento da pressão transmural sobre estas estruturas.

Desta forma, o estresse mecânico parece estar fortemente associado com o ajuste da PEEP e do volume corrente durante a ventilação mecânica em pacientes com SDRA. Entretanto, a estratégia ventilatória ideal na SDRA ainda é fonte de muitos estudos experimentais e ensaios clínicos. De acordo com DREYFUSS *et al.* (1998) talvez a SDRA seja a condição médica em que mais se faz uso de experimentos animais na tentativa de se estabelecer uma estratégia ventilatória protetora.

De acordo com HUBMAYR (2005), atualmente quatro mecanismos são responsáveis pela lesão pulmonar associada à ventilação mecânica, como se seguem: 1) a hiperdistensão de septos alveolares, em consequência da hiperinsuflação regional, promovendo uma modificação na forma e nas dimensões das células e tecidos expostos a este estresse local; 2) o recrutamento e o colapso cíclico de vias aéreas e alvéolos instáveis, que promovem uma abrasão no epitélio destas estruturas pelas altas tensões de superfície; 3) a inativação do surfactante pela formação de micelas; e 4) a interdependência dos septos alveolares que criam altas tensões sobre os septos nas interfaces entre alvéolos com propriedades mecânicas distintas.

II.5 Avaliação das Imagens Tomográficas na SDRA

Nos últimos 15 anos, diferentes estudos têm estabelecido os principais padrões morfológicos observados através da tomografia de tórax em pacientes e modelos experimentais com SDRA (GATTINONI *et al.*, 1986; PUYBASSET *et al.*, 2000; VIEIRA *et al.*, 1999). A evolução dos equipamentos e os *softwares* empregados nos

tomógrafos modernos possibilitaram um enorme avanço na resolução e na velocidade da aquisição de imagens.

Há muito se pensava que a SDRA se tratava de uma doença homogeneamente distribuída, entretanto a análise de imagens tomográficas revelou um padrão completamente heterogêneo onde se destacam regiões normalmente aeradas em conjunto com áreas colapsadas e hiperinsufladas (GATTINONI *et al.*, 2001; KIM *et al.*, 2004).

De acordo com AUSTIN *et al.* (1996) os principais padrões radiológicos observados em imagens tomográficas na SDRA são:

- 1) Padrão em vidro fosco: refere-se a um aumento da atenuação ao RX no parênquima pulmonar, com a preservação da trama vascular e brônquica.
- 2) Consolidação: refere-se a um aumento homogêneo na atenuação ao RX no parênquima pulmonar sem a possibilidade de visualização dos contornos da árvore brônquica.
- 3) Padrão reticular: Entrelaçamento de linhas sombreadas que podem variar em espessura.

De acordo com KIM *et al.* (2004), a opacidade em vidro fosco normalmente é simétrica, apresentando um padrão dependente da gravidade (gradiente ântero-posterior quando o paciente encontra-se em supino). Na SDRA direta (pulmonar) existe um certo balanço entre a consolidação e o padrão em vidro fosco, estando este último distribuído longitudinalmente (crânio-caudal) e transversalmente (esterno-vertebral). Já a

consolidação localiza-se preferencialmente na região vertebral (posição supino) tendendo a favorecer os níveis médios e dependentes do pulmão. Na SDRA indireta (extrapulmonar) o padrão em vidro fosco está mais presente que a consolidação, principalmente na região hilar.

Exemplos de padrão em vidro fosco, consolidação e padrão reticular podem ser observados na Figura 2. Estas imagens tomográficas retratam um modelo de lesão pulmonar aguda induzida por ácido oléico em suínos ventilados mecanicamente.

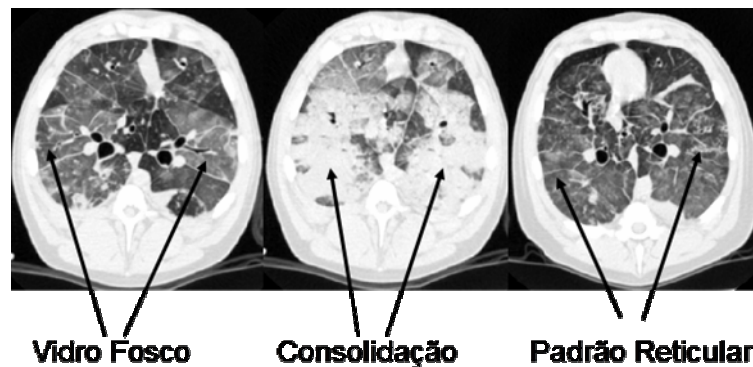


Figura 2: Imagens tomográficas em um modelo de lesão pulmonar aguda induzida por ácido oléico em um suíno ventilado mecanicamente. Da esquerda para a direita são vistos três cortes tomográficos em níveis de PEEP diferentes. (Imagens de animais do presente estudo).

II.6 Análise Quantitativa das Imagens Tomográficas

De acordo com GATTINONI *et al.* (2001), uma das mais importantes informações a ser extraída de uma imagem tomográfica consiste na possibilidade da quantificação do grau de atenuação do RX ao passar pelos diversos tipos de tecidos. O grau de atenuação do RX em imagens tomográficas pode ser expresso em termos de

unidades Hounsfield (HUs). Esta escala é determinada a partir do percentual de radiação absorvida pelo volume de tecido contido ou representado em um dado voxel. Desta forma, quanto maior for a absorção de RX pelo tecido, menos radiação será coletada pelo detector.

A escala de atenuação arbitrariamente assume que o osso apresenta máxima absorção (+1000 HU) atribuindo ao ar mínima absorção (-1000 HU) e, à água, o valor de 0 HU. O sangue e o tecido conjuntivo apresentam valores entre 20 e 40 HUs.

É importante atentar que a densidade de um voxel é determinada pela soma das densidades das estruturas contidas neste volume. No caso do parênquima pulmonar, estas estruturas são a água, o tecido pulmonar e o ar. Como a densidade dos tecidos e da água é maior que a densidade do ar, o volume ocupado por estes componentes no voxel é relativamente pequeno. Desta forma, o aumento da densidade do voxel poderá ser atribuído tanto a um aumento da massa de tecido quanto a uma redução do volume de ar contido no voxel. Isto pode representar um problema principalmente na fase aguda da SDRA, onde os volumes de líquido intersticial e alveolar são altos fazendo com que a densidade do voxel aumente, subestimado a real aeração alveolar.

De acordo com GATTINONI *et al.* (2001), um voxel com dimensões entre 16 - 22 mm³ engloba cerca de 2000 unidades alveolares. Na capacidade residual funcional, o volume deste voxel é fracionado como contendo 29% de gás nos ductos

alveolares, 61% de gás nos sacos alveolares, com apenas cerca de 10% de seu volume representado por tecidos e sangue da barreira alvéolo-capilar.

A avaliação da distribuição de frequência dos voxels em função da densidade, em unidades Hounsfield, representa uma importante ferramenta para o estudo da distribuição da aeração em um corte tomográfico. O histograma da distribuição dos voxels é normalmente dividido em 11 compartimentos, entre -1000 e +100 HU. O número de voxels em cada compartimento é representado como uma fração do número de voxels contidos na região de interesse.

No presente trabalho, as áreas hiperinsufladas serão consideradas como as representadas por *voxels* com densidades entre -1000 e -900 HU, neste caso a relação gás/tecido é maior que 90%. As regiões normalmente aeradas são representadas por *voxels* entre -900 e -500 HU; as regiões pobremente aeradas (equivalentes ao padrão de opacidade em vidro fosco) estão entre -500 e -100 HU e as regiões não-aeradas (equivalentes ao padrão de consolidação) estão entre -100 e +100 HU, de acordo com os critérios propostos por GATTINONI *et al.* (1988), para pulmões com ARDS.

Na Figura 3 pode-se observar um exemplo de um histograma de frequência dos voxels, adquiridos em um corte tomográfico de um suíno ventilado mecanicamente com PEEP igual a 0 cmH₂O (ZEEP) na condição normal (círculos) e após a indução de SDRA (asteriscos) via ácido oléico.

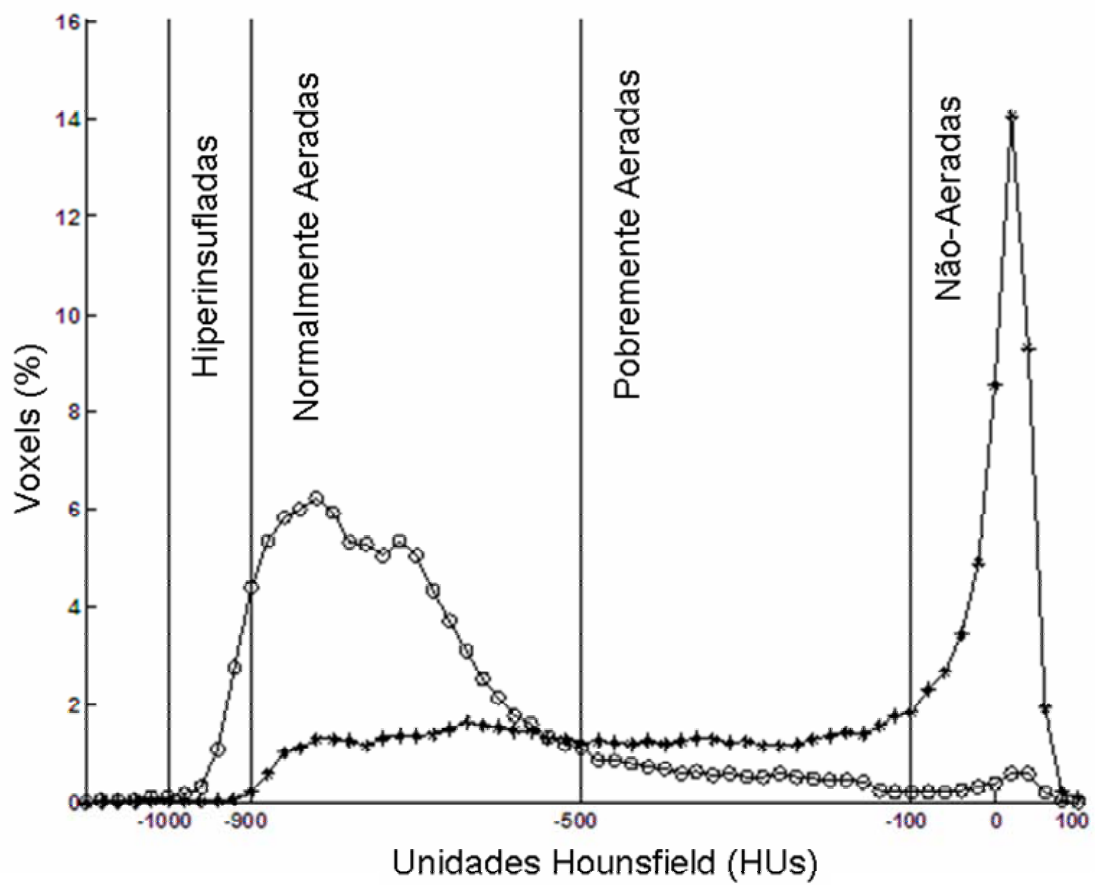


Figura 3: Histograma da frequência de ocorrência dos voxels em função das unidades Hounsfield (HUs) em um suíno ventilado na condição normal (círculo) e após a indução da lesão pulmonar aguda (asteriscos). (Dados de animais do presente estudo).

II.7 Mecânica da Ventilação

Para que o gás alveolar possa ser continuamente renovado pelo processo de ventilação alveolar, é necessário que exista uma força motriz capaz de gerar uma diferença de pressão favorável ao deslocamento do ar atmosférico até os alvéolos. Em condições normais, esta força motriz é obtida através da contração ativa dos músculos inspiratórios que promovem a expansão da parede torácica, tornando sub-atmosféricas as pressões pleurais e alveolares. Cabe ressaltar que para fins de análise mecânica, o sistema respiratório é dividido em dois componentes, o pulmão e a parede torácica. O compartimento abdominal, por não apresentar mobilidade própria em seres humanos, sendo sua mobilidade atribuída aos movimentos do diafragma, é considerado parte integrante da parede torácica.

No entanto, existem forças que se opõem aos movimentos do sistema respiratório, seja o movimento de ar nas vias aéreas de condução, seja o movimento dos próprios tecidos dos pulmões e da parede torácica. Estas forças caracterizam as propriedades mecânicas do sistema respiratório. A força que se opõe ao deslocamento de ar nas vias aéreas de condução e ao deslizamento dos tecidos é a força resistiva, associadas às propriedades resistivas, e a força que se opõe à variação de volume dos alvéolos e da parede torácica em resposta a uma força motriz é a força elástica, associadas às propriedades elásticas.

II.8 Propriedades Resistivas do Sistema Respiratório

A força resistiva é caracterizada pelo atrito das moléculas dos gases entre si e com as paredes das vias aéreas e pelas forças de torção e atrito viscoso existente nos tecidos que compõem o sistema respiratório. Essa força dissipa parte da força motriz produzida pelos músculos respiratórios sob a forma de energia térmica, energia esta que não mais poderá ser utilizada neste sistema. A força resistiva depende unicamente da existência de movimento nos tecidos ou de escoamento de gás nas vias aéreas de condução. Assim sendo, contribuem para a composição deste componente dissipativo tanto o pulmão (vias aéreas e tecido pulmonar), quanto a parede torácica.

De acordo com FRY *et al.* (1960), um modelo bastante simples capaz de descrever a relação entre a vazão e a pressão resistiva pode ser descrito por um tubo rígido e uniforme, como é mostrado na Figura 4A. Na medida em que o pistão avança da esquerda para a direita, cria-se um escoamento do fluido que é proporcional à magnitude da diferença de pressão (Δp) entre os extremos do tubo. Um gráfico da Δp em função da vazão (\dot{V}) correspondente é mostrado na Figura 4B como a curva (a). Se um tubo similar com um diâmetro menor, tubo b na Figura 4A, fosse estudado, poder-se-ia observar que a vazão correspondente a uma dada diferença de pressão seria menor, como mostrado na curva b da Figura 4B. Pode-se concluir que o segundo tubo apresenta uma resistência à vazão maior que o primeiro tubo. Costuma-se definir esta resistência (R) como a relação entre a diferença de pressão e a vazão (Equação 1).

$$R = \frac{\Delta p}{\Delta \dot{V}} \quad (1)$$

Logo se percebe que as inclinações das curvas da Figura 4B correspondem à resistência, e que esta será constante sempre que a relação entre a diferença de pressão e a vazão for uma reta, o que indica que o escoamento do fluido ao longo da tubulação poderá ser modelado por uma função linear, que condiz com um fluxo laminar.

Alguns outros fatores físicos determinam a resistência à vazão de gás nas vias aéreas. O perfil do escoamento, que pode ser laminar ou turbilhonar, a viscosidade e a densidade do gás inalado, além da temperatura e pressão de vapor de água na mistura gasosa, podem modificar a intensidade do componente dissipativo. Nas vias aéreas de condução, os fatores geométricos influenciam diretamente o tipo de escoamento, o que irá caracterizar uma relação linear ou não entre a diferença de pressão e a vazão.

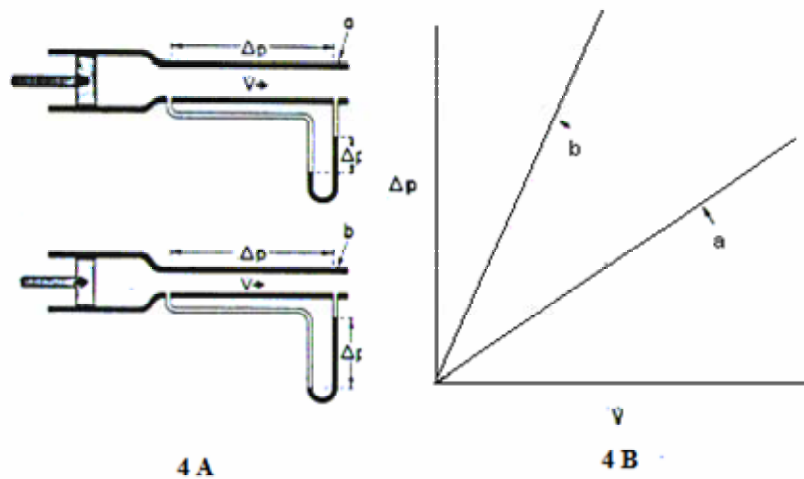


Figura 4: 4A Modelos uniformes de tubos rígidos nos quais a relação entre a diferença de pressão (Δp), criada a partir do deslocamento do pistão, e a vazão (\dot{V}) pode ser estudada. Tubo (a) apresenta um diâmetro interno maior que o tubo (b). Em 4B, os gráficos demonstram a relação entre a pressão e a vazão para os dois tubos da figura a esquerda (FRY *et al.*, 1960).

Quando a relação entre a diferença de pressão e a vazão não é uma reta, pode existir um escoamento misto (laminar e turbilhonar), podendo-se utilizar a equação de Rohrer, onde a relação entre a pressão resistiva e a vazão apresenta um componente não linear proporcional à vazão:

$$P_{\text{resistiva}} = K_1 \cdot \dot{V} + K_2 \cdot |\dot{V}| \cdot \dot{V} \quad (2)$$

A constante K_1 está relacionada com o escoamento laminar e é influenciada pela viscosidade do gás e a constante K_2 está relacionada com o escoamento turbilhonar sofrendo influência da densidade do gás (SULLIVAN *et al.*, 1976).

II.9 Propriedades Elásticas do Sistema Respiratório

A elasticidade é uma propriedade da matéria pertinente a vários tecidos biológicos. Os tecidos do pulmão e da parede torácica são constituídos por fibras de elastina, colágeno, músculos, vasos sanguíneos, vasos linfáticos e nervos, apresentando portanto, características elásticas. Durante uma inspiração, a força motriz distenderá as estruturas elásticas do pulmão e da parede torácica, fazendo com que o volume pulmonar aumente. Parte desta força motriz será armazenada sob a forma de energia potencial elástica que será reutilizada durante a expiração, tornando este processo passivo em condições normais. Durante a expiração esta energia armazenada terá que vencer tanto o atrito dos tecidos quanto a resistência ao escoamento dos gases nas vias aéreas.

Um modelo que pode ser empregado para ilustrar a relação entre a variação de pressão e a variação de volume do pulmão consiste em um balão elástico posicionado dentro de um reservatório de paredes rígidas e hermeticamente fechado, como mostrado na Figura 5A. Neste modelo, o balão representa o pulmão e o reservatório representa a parede torácica. Uma bomba de vácuo promove uma redução da pressão no interior do reservatório, levando a uma expansão do balão elástico. Na Figura 5B pode-se observar o gráfico da variação de pressão gerada pela bomba de vácuo em função da variação de volume para o balão da Figura 5A. Como o balão apresenta um comportamento elástico ideal, a relação entre a variação de pressão e a variação de volume é uma reta.

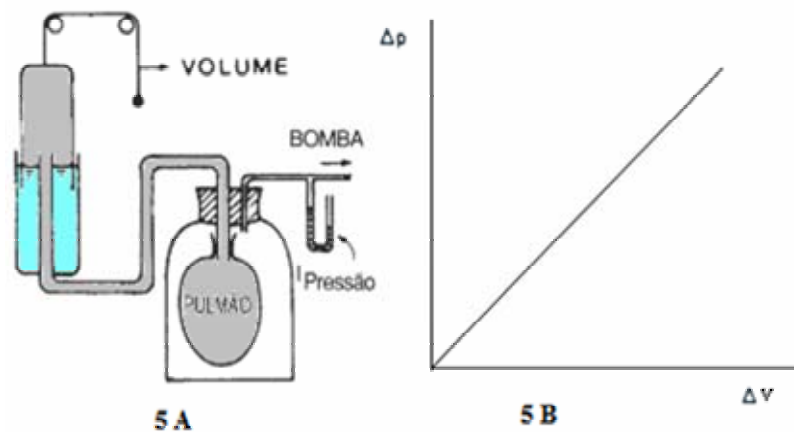


Figura 5: 5A representa um modelo do sistema respiratório onde o balão representa o pulmão e o reservatório representa a parede torácica. Figura 5B, mostra a relação da variação de pressão (Δp) em função da variação de volume (Δv). Adaptado de (WEST,1995).

A inclinação da reta formada a partir da curva PV corresponde à elastância do sistema respiratório, a qual representa um somatório das elastâncias do pulmão e da parede torácica (Equação 3).

$$E = \frac{\Delta P_{\text{elástica}}}{\Delta V} \quad (3)$$

A complacência, que é o recíproco da elastância, refere-se à relação entre a variação de volume por unidade de pressão.

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P_{\text{elástica}}} \quad (4)$$

De acordo com WEST (1995), na faixa de pressão de expansão em cerca de -2 a -10 cmH₂O, o pulmão é notavelmente complacente. No entanto, em altas pressões de expansão o pulmão é mais rígido, e sua complacência menor (caracterizando a hiperdistensão), conforme pode ser observado pela inclinação da curva PV na Figura 6.

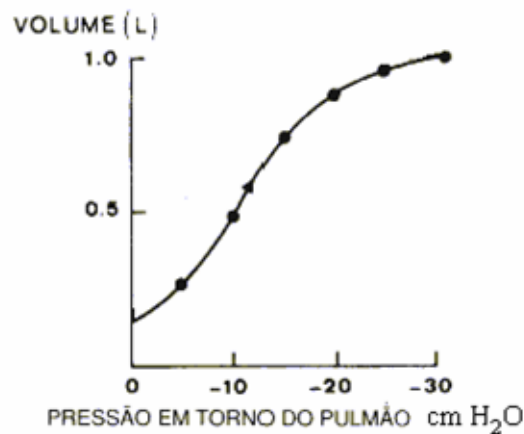


Figura 6: Gráfico do ramo inspiratório da curva PV para o modelo da Figura 5A, com complacência não linear. A região de pressão em torno do pulmão de -2 a -10 cmH₂O apresenta alta complacência (WEST,1995).

II.10 Outras Propriedades

Além das propriedades resistivas e elásticas do sistema respiratório, a aceleração dos tecidos e dos gases ao longo da inspiração confere uma característica inercial ao sistema respiratório e seus componentes. A inertância, é o parâmetro utilizado para descrever a variação de pressão com relação a aceleração do gás. Geralmente as propriedades inerciais contribuem com uma pequena parcela da pressão motriz quando se ventila com frequência respiratória de 12 a 20 incurrções por minuto (MEAD,1956). Entretanto, em procedimentos com ventilação de alta frequência ou durante variações abruptas do sinal de fluxo, a inertância passa a contribuir com uma parccela importante da pressão motriz. Outro aspecto que pode ser levando em conta é a presença de via aérea artificial a qual adiciona, além de uma resistência parabólica, uma componente inercial que pode ser importante dependendo do diâmetro do tubo endotraqual utilizado (SULLIVAN *et al.*, 1976).

Propriedades adicionais inerentes aos tecidos do pulmão e da parede torácica, tais como a viscoelasticidade (SHARP *et al.*, 1967), a plastoelasticidade (HILDEBRANDT, 1970), ou a plastoviscosidade (STAMENOVIC *et al.*, 1990), têm sido utilizadas para descrever outros comportamentos mecânicos presentes no sistema respiratório.

II.11 Modelos de Identificação de Parâmetros da Mecânica Ventilatória

Rotineiramente o modelo descrito pela equação do movimento do sistema respiratório (Equação 5) é utilizado para a determinação da complacência (ou do seu recíproco a elastância) e da resistência do sistema respiratório.

$$Paw(t) = Rrs \cdot \dot{V}(t) + Ers \cdot \left(\int_0^t \dot{V} dt + V(0) \right) \quad (5)$$

onde Paw é a pressão de vias aéreas, $\dot{V}(t)$ é a vazão, Ers é a elastância do sistema respiratório, Rrs é a resistência do sistema respiratório e $V(0)$ é o volume de ar pulmonar ao final da expiração.

O modelo descrito na Equação 5 assume que a Ers é constante durante o ciclo respiratório. Entretanto, sabe-se que durante a ventilação mecânica em indivíduos hígidos (NEVE *et al.*, 2001) ou com SDRA (BERSTEN, 1998; GRASSO *et al.*, 2004; MURAMATSU *et al.*, 2001; RANIERI *et al.*, 2000), freqüentemente o ajuste da PEEP e do V_T resultam em incursões ventilatórias onde a Ers pode aumentar (indicando hiperdistensão) ou diminuir (indicando recrutamento) ao longo do ciclo ventilatório.

Alternativamente, dois outros modelos serão utilizados com o intuito de avaliar a concavidade da relação PV durante o ciclo ventilatório (PV dinâmica). O primeiro foi inicialmente proposto por (KANO *et al.*, 1994) e subdivide a Ers em dois componentes, um independente (E_1) e outro dependente do volume ($E_2 \cdot V$). Desta forma a Equação 5 pode ser reescrita na forma da Equação 6:

$$P_{aw}(t) = (E_1 + E_2 \cdot V(t)) \cdot V(t) + Rrs \cdot \dot{V}(t) + PEEP \quad (6)$$

onde E_1 é o componente independente do volume e $E_2 \cdot V$ é o componente dependente do volume. Neste modelo, a Ers ao final da inspiração é calculada como sendo a soma dos componentes E_1 e $E_2 V_T$. Um índice que quantifica a contribuição do termo E_2 em relação a Ers pode ser calculado de acordo com a Equação 7.

$$\%E_2 = \left(\frac{E_2 \cdot V_T}{E_1 + E_2 \cdot V_T} \right) \cdot 100 \quad (7)$$

De acordo com KANO *et al.* (1994), valores de $\%E_2$ maiores que 30% indicam hiperdistensão alveolar. Possivelmente valores de $\%E_2$ menores que zero indicam recrutamento cíclico de unidades alveolares e ou vias aéreas (BERSTEN,1998; EDIBAM *et al.*, 2003).

RANIERI *et al.* (2000), utilizaram um modelo alternativo, inicialmente proposto por BATES *et al.* (1985), para a avaliação da curvatura da relação pressão-tempo, durante a ventilação com onda quadrada de fluxo (Equação 8).

$$P_{aw}(t) = a \cdot t^b + c \quad (8)$$

Onde t é o tempo inspiratório e a , b , e c são constantes. Neste modelo, a constante “ b ” indica a concavidade da Paw em função do tempo durante o ciclo ventilatório. De acordo com os autores, para valores de b maiores que 1,1, a curva de Paw apresenta um formato côncavo e sugerindo hiperdistensão, enquanto que para valores menores que 0,9, a curva

de Paw apresenta um formato convexo, sugerindo recrutamento de vias aéreas e ou unidades alveolares.

Na Figura 7, pode-se observar exemplos de curvas PV dinâmicas com os respectivos valores do $\%E_2$ e do parâmetro b . Estas curvas foram obtidas em suínos hígidos, ventilados mecanicamente com onda quadrada de fluxo com valores de PEEP iguais a 16, 12, 8 e 0 cmH_2O . A linha em vermelho, destaca o trecho inspiratório utilizado para o cálculo de “ b ”.

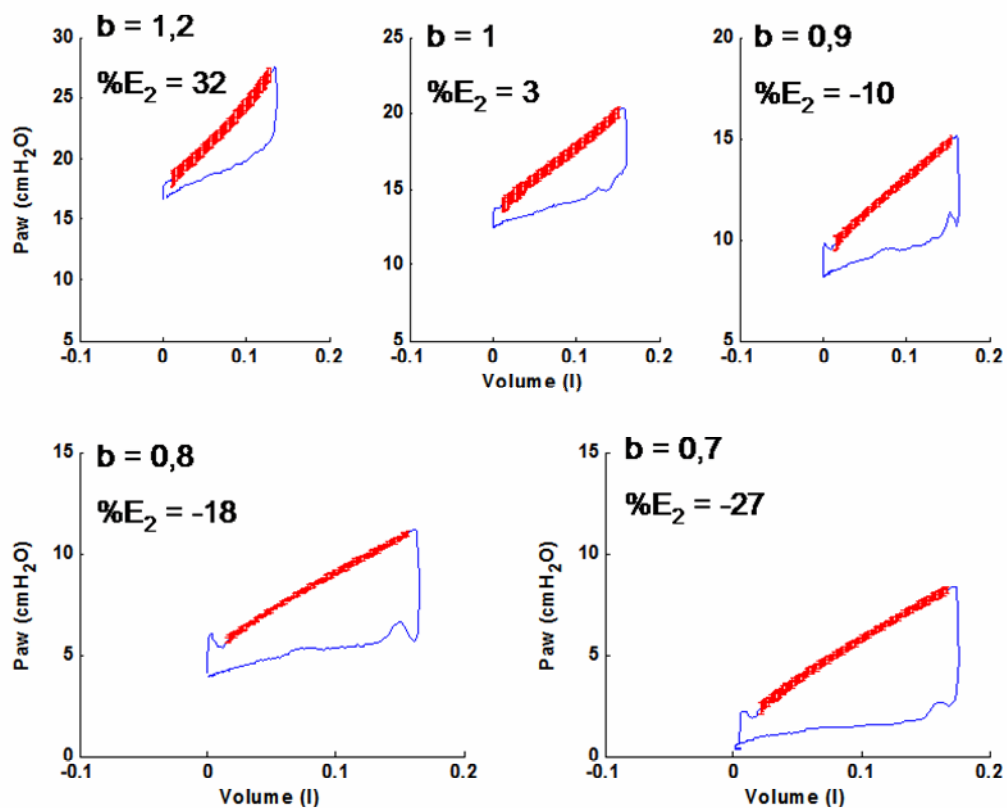


Figura 7: Exemplos de curva PV dinâmicas nas PEEP de 16, 12 8, 4 e ZEEP em suínos hígidos do presente estudo. Os parâmetros $\%E_2$ (Equação 6) e b (Equação 7) podem ser observados para cada nível de PEEP. Notar que o formato côncavo (PEEP > 12 cmH_2O) e convexo (PEEP < 8 cmH_2O) sugerem hiperdistensão e recrutamento no ciclo ventilatório, respectivamente.

II.12 Monitoração da Mecânica Respiratória como Guia para o Ajuste de Parâmetros da Ventilação Mecânica na SDRA

O ajuste de parâmetros da ventilação mecânica, tais como PEEP e volume corrente, para a instituição de uma estratégia ventilatória que proteja os tecidos pulmonares, ainda representa um grande desafio no manejo do suporte ventilatório em pacientes com SDRA.

Nos últimos anos, a curva PV quase estática, obtida através de métodos de insuflação com baixos fluxos com o uso de seringas (volume de 3 L), ou com fluxos menores que 9 L/min durante a ventilação mecânica (LU *et al.*, 1999) ou ainda através do método de múltiplas oclusões, tem sido utilizada na tentativa de se determinar a faixa “ideal” de ventilação.

Na curva PV de um pulmão com SDRA, pode-se notar a presença de dois “joelhos” e uma faixa linear entre estes (Figura 8). O joelho inferior, comumente chamado de ponto de inflexão inferior (LIP), representa a região de reabertura das unidades alveolares e vias aéreas previamente colapsadas. Como no pulmão de SDRA ocorre um grande extravasamento de líquido para os espaços intersticial e alveolar (HUBMAYR, 2005) existe, além da inativação do surfactante, uma grande pressão de sobreposição, gerada pelo peso do pulmão nas estruturas dependentes. Desta forma, admite-se que o processo de reabertura de vias aéreas e unidades alveolares dependerá da pressão crítica de abertura de cada unidade (ALLEN *et al.*, 2004; BATES *et al.*, 2002;

HICKLING,1998). Portanto, é provável que a reabertura de vias aéreas seja representada por uma distribuição de probabilidades das pressões críticas de cada via aérea dentro de uma determinada região do pulmão (ALENCAR *et al.*, 2001). Assim sendo, as pressões de reabertura, em um pulmão com SDRA, serão normalmente muito altas, podendo variar, entretanto, com o tipo de SDRA (pulmonar ou extrapulmonar). O Joelho superior, comumente denominado de ponto de inflexão superior (UIP), representa a região de hiperdistensão de unidades alveolares, provavelmente em decorrência da hiperinsuflação. Entretanto, sabe-se que a hiperdistensão poderá ocorrer também, na interface entre as unidades normalmente aeradas e as não-aeradas (HUBMAYR,2005). O LIP e o UIP podem ser obtidos pela interseção de três segmentos de retas consecutivas, aproximados na curva PV.

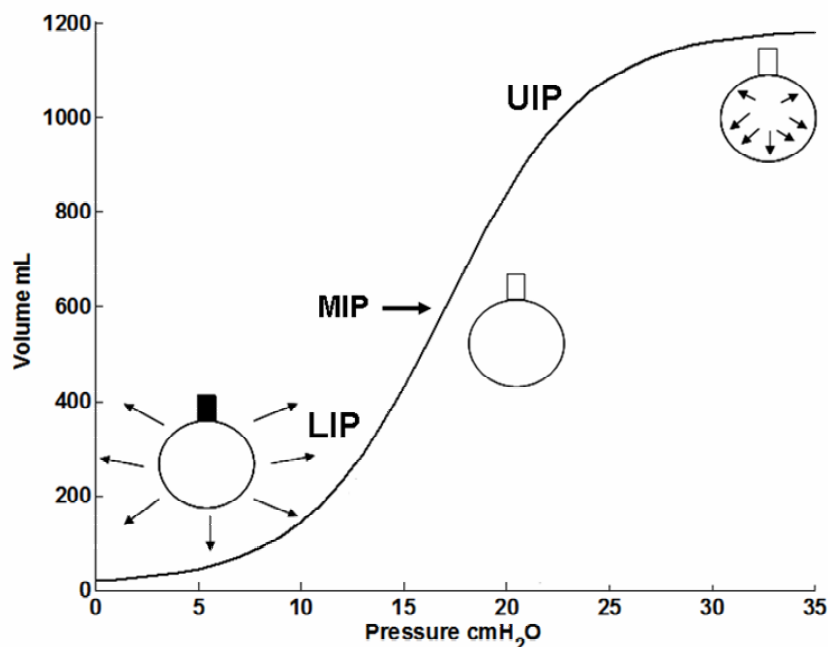


Figura 8: Relação PV típica de um paciente com SDRA pulmonar onde se pode notar uma não linearidade em baixos volumes, comumente chamada de joelho inferior (LIP) e outra em altos volumes (UIP) e uma região linear em torno do ponto de inflexão matemático.

O ajuste da PEEP e do volume corrente baseado na curva PV consiste na determinação do LIP e o ajuste de um nível de PEEP 2 cmH₂O acima deste ponto. O volume corrente é regulado de tal forma que as pressões de platô estejam sempre abaixo da pressão do ponto de inflexão superior (AMATO *et al.*, 1995). Nesta faixa, a ventilação ocorreria sem o recrutamento ou hiperdistensão cíclica de unidades alveolares minimizando assim o estresse mecânico sobre o parênquima pulmonar (Figura 9).

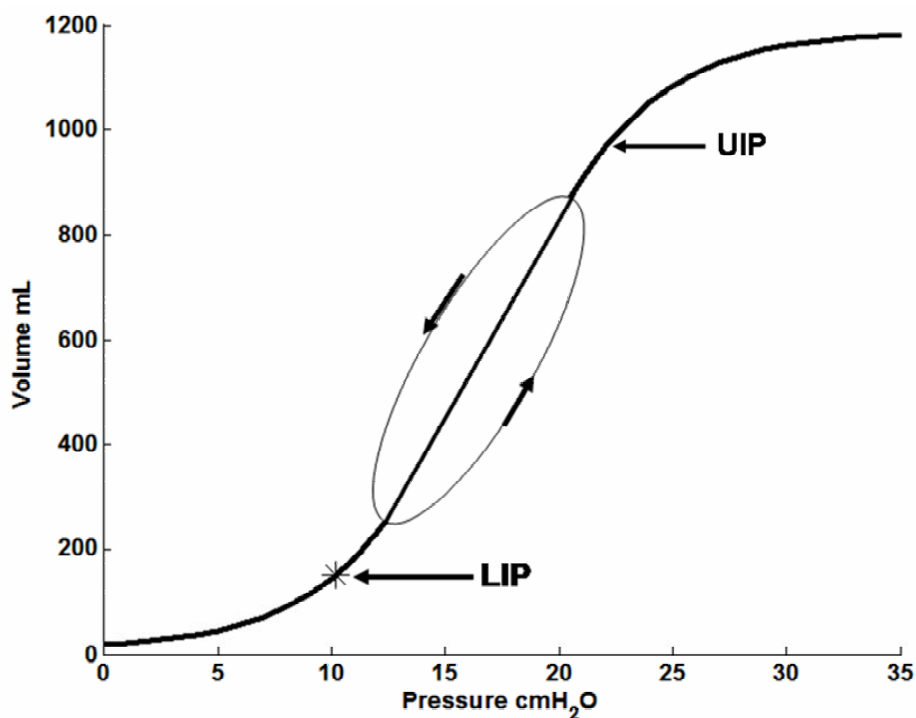


Figura 9: Faixa ideal de ventilação ajustando a PEEP em 2 cmH₂O acima do ponto de inflexão inferior (LIP), com o V_T ajustado tal que as pressões de platô estejam sempre abaixo do ponto de inflexão superior (VENEGAS *et al.*, 1998).

Contudo, as dificuldades para a obtenção da curva PV à beira do leito, assim como a necessidade de manobras especiais, que muitas vezes requerem a desconexão do paciente da ventilação mecânica ou procedimentos muito demorados, têm feito com que o uso da curva PV venha se tornando cada vez menos freqüente na prática clínica (HARRIS,2005). Além disso, a avaliação da distribuição da aeração pulmonar, através de

tomografia do tórax, demonstrou a ocorrência de recrutamento de unidades alveolares ao longo de toda a faixa da curva PV, em um modelo animal (cachorros) com SDRA induzida por ácido oléico, como pode ser visto na Figura 10 (PELOSI *et al.*, 2001). Resultados similares foram encontrados em humanos com SDRA (CROTTI *et al.*, 2001).

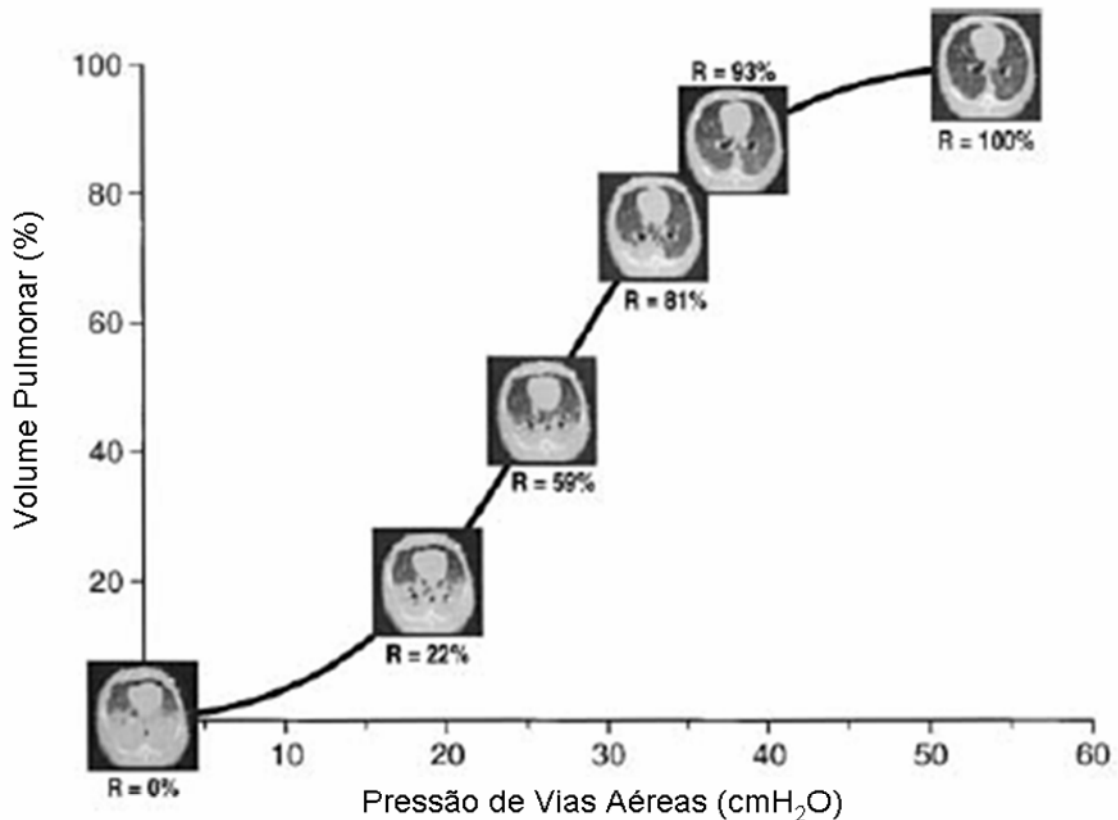


Figura 10: Curva PV em um modelo experimental de SDRA induzida por ácido oléico em cachorros. Notar o recrutamento contínuo de unidades alveolares ao longo de toda a faixa da curva PV. O parâmetro R representa a fração de áreas reaeradas para cada incremento de pressão (PELOSI *et al.*, 2001).

Além disto, em 1997, MERGONI *et al.* investigaram as curvas PV do pulmão, da parede torácica e do sistema respiratório, em 13 pacientes com falência respiratória aguda e constataram que, em casos de SDRA extrapulmonar, a relação PV do pulmão não apresentou ponto de inflexão inferior, enquanto a relação PV da parede torácica exibia tal ponto, como pode ser visto na Figura 11. Desta forma, a avaliação da curva PV do

sistema respiratório pode sugerir um ajuste de um nível de PEEP que promova hiperdistensão pulmonar.

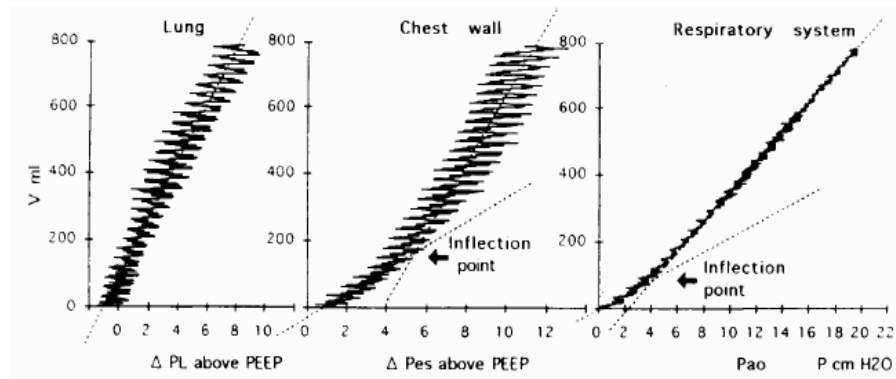


Figura 11: Relação PV do pulmão (P_L), parede (P_{es}) e sistema respiratório (P_{ao}) em um paciente com SDRA extrapulmonar. Perceber que o ponto de inflexão observado na relação PV do sistema respiratório advém das propriedades mecânicas da parede torácica e não do pulmão. Adaptado de (MERGONI *et al.*, 1997).

Uma alternativa simples e relativamente comum na prática clínica para o ajuste da PEEP, é o método PEEP versus complacência, proposto por SUTER *et al.* (1975). Este método consiste no ajuste da PEEP visando a maximização da complacência e, indiretamente, na localização das pressões que definem a faixa linear da curva PV e, conseqüentemente, o ponto de inflexão matemático (MIP, determinado pelo ponto onde a segunda derivada da curva PV é zero). Existem evidências de que dada a dificuldade e o nível de subjetividade para a localização do ponto de inflexão inferior e do ponto de inflexão superior na prática clínica (HARRIS *et al.*, 2000), talvez a localização do ponto de máxima complacência, através da titulação da PEEP, possa indicar de forma objetiva o MIP. Entretanto, em 1978, SUTER *et al.* demonstraram que a estimativa da PEEP de máxima complacência era fortemente influenciada pelo V_T utilizado durante o procedimento de titulação da PEEP. De acordo com os autores, quanto menor o V_T maior era a PEEP de máxima complacência, de tal modo que um V_T igual a 20 ml/kg resultava

em uma PEEP ótima de 5 cmH₂O, enquanto que com um V_T igual a 5 ml/kg, a PEEP ótima não era menor que 15 cmH₂O.

De acordo com SUTER *et al.* (1978) a instituição de altos V_T pode transladar a incursão ventilatória para as regiões não lineares da curva PV o que afetaria a estimativa da Ers, dado que o modelo unicompartimental homogêneo assume que a Ers é constante ao longo da inspiração.

Considerando as variações da Ers ao longo da inspiração, RANIERI *et al.* (2000) demonstraram que o ajuste dos parâmetros da ventilação mecânica de acordo com a concavidade da curva Paw dinâmica, resulta em uma minimização das concentrações de mediadores inflamatórios, medidas no lavado bronco-alveolar, em pulmões de ratos isolados ventilados com onda quadrada de vazão por três horas. De acordo com os autores, a manutenção do parâmetro b (Equação 8) próximo da unidade resultou em menores concentrações de citocinas e menores valores obtidos no *score* de injúria pulmonar, em comparação com um grupo de 10 pulmões isolados que se mantiveram estaticamente insuflados por três horas com uma pressão de vias aéreas de 4 cmH₂O (Figura 12).

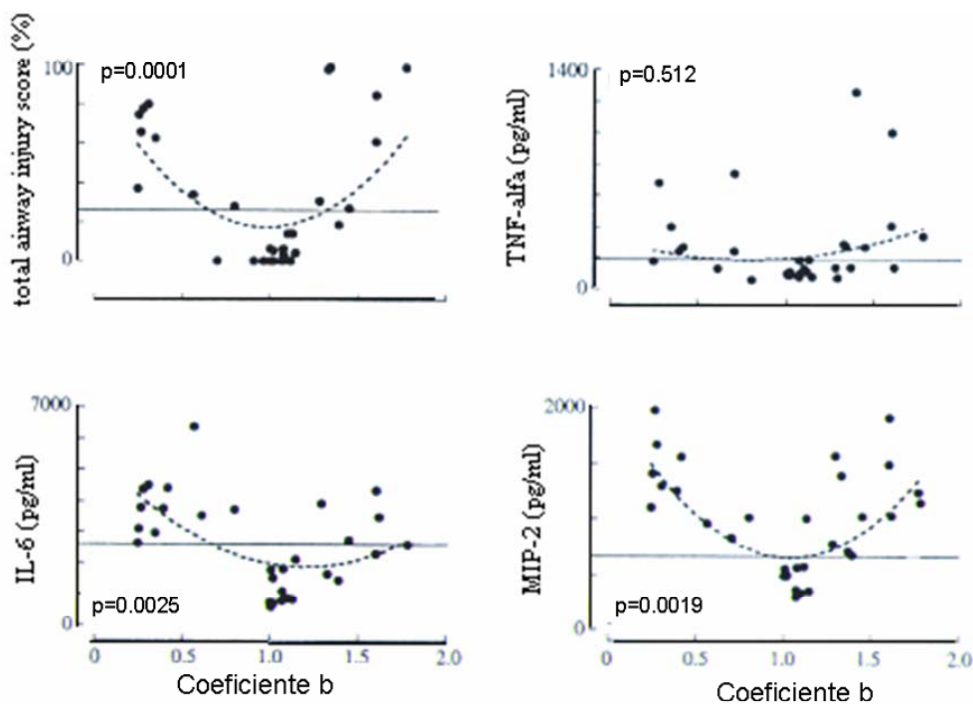


Figura 12: Os valores de um escore de lesão em vias aéreas, as concentrações medidas em lavado bronco-alveolar do fator de necrose tumoral- alfa (TNF-alfa), interleucina- 6 (IL-6) e proteína inflamatória macrófágica – 2 (MIP-2) em função do parâmetro b, calculado a partir da equação 7. Extraído de (RANIERI *et al.*, 2000).

Em 2003, GAMA *et al.* (2003) ratificaram os achados de RANIERI *et al.* (2000) apontando que a manutenção do parâmetro b próximo da unidade foi capaz de auxiliar na elaboração de uma estratégia protetora também durante a ventilação seletiva de um único pulmão.

Em 2004, GRASSO *et al.* (2004) demonstraram a correspondência entre a avaliação da concavidade da relação PV dinâmica com as evidências radiológicas, em tomografia de tórax, de recrutamento e hiperdistensão ao longo do ciclo respiratório.

O modelo de regressão empregado por RANIERI *et al.* (2000) apresenta, como desvantagem, a necessidade de uma ventilação em modo volume controlado com onda de fluxo quadrada, além de se tratar de uma regressão não-linear, a qual implica o uso de algoritmos específicos, muitas vezes iterativos, o que torna o processo de determinação de seus parâmetros mais propenso a erros. Outra limitação do método consiste no fato de que é necessária a determinação do semiciclo inspiratório a partir dos sinais de fluxo, o que pode representar mais uma fonte de erro. KANO *et al.* (1994) propuseram o uso de um modelo com E_{rs} dependente do volume (Equação 5), que não requer nenhuma forma especial de forma de onda do fluxo e pode ter seus parâmetros identificados por regressão linear, o que implica em uma maior simplicidade para as estimativas dos parâmetros.

Todavia, a grande limitação dos métodos de avaliação da concavidade da curva de P_{aw} consiste na prerrogativa assumida de que os efeitos dinâmicos (tais como viscoelasticidades e não homogeneidades ventilatórias, decorrentes das diferentes constantes de tempo dos compartimentos pulmonares) são constantes, não exercendo qualquer influência sobre a concavidade da curva PV dinâmica ao longo do ciclo ventilatório (GRASSO *et al.*, 2004; TERRAGNI *et al.*, 2003).

O presente trabalho propõe a comparação entre métodos distintos atualmente utilizados no auxílio à instituição de uma estratégia ventilatória protetora, tanto em pulmões saudáveis quanto após lesão pulmonar aguda. A dinâmica da distribuição da aeração pulmonar, obtida através de imagens de tomografia de tórax, e as propriedades mecânicas do sistema respiratório (E_{rs} e R_{rs} , estimados a partir do modelo

unicompartimental homogêneo) serão avaliadas e confrontadas durante uma titulação da PEEP, em suínos ventilados mecanicamente com uma estratégia de ventilação protetora (baixo V_T), nas condições normal e lesão pulmonar aguda, induzida por infusão central de ácido oléico.

Secundariamente, propõe-se a aplicação do modelo de Ers dependente do volume (Equação 5) para a avaliação da concavidade da curva de Paw, comparando as estimativas do $\%E_2$ (Equação 7) e do parâmetro b (Equação 8) com as evidências radiológicas de recrutamento e hiperdistensão, em todo o procedimento de titulação da PEEP.

III Materiais e Métodos

O protocolo experimental foi aprovado pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Fundação Oswaldo Cruz (CEUA-FIOCRUZ), processo número P0165-03.

Foram estudadas 8 fêmeas jovens de suínos Landrace/Large White, com massa corporal variando entre 17 e 20 kg.

III.1 Pré-Anestesia e Preparação do Animal

Os animais foram submetidos a um jejum sólido por cerca de 12 horas antes do experimento, sendo livremente ofertado apenas água. Os animais foram pré-medicados com cis-quetamina (10mg/kg, Cristália, Brasil), cloridrato de midazolam (0,5 ml/kg, Cristália, Brasil), atropina (0,04 ml/kg, Cristália, Brasil) e posicionados sobre uma maca na posição supino onde a instrumentação foi realizada. Um cateter flexível foi introduzido na veia auricular direita, para a administração de cis-quetamina a 10 mg/kg/h, através de bomba de infusão contínua (Hartmann, Brasil). Um cateter flexível foi inserido na artéria femoral e conectado a uma válvula de três vias, para monitoração da pressão arterial e coleta de amostra de sangue para exames gasométricos com cartuchos EG7+ (I-STAT, EUA).

Os animais foram entubados, com tubo endotraqueal (TET) de diâmetro interno variando entre 6,0 e 7,0 mm, e conectados ao ventilador AMADEUS (Hamilton Medical,

Suiça) em modo volume controlado (VCV) com onda quadrada de vazão e $F_{I}O_2$ igual a 1,0. A frequência respiratória foi ajustada entre 25 e 30 incursões por minuto com volume corrente entre de 8 e 9 ml/kg e PEEP igual a 5 cmH₂O. A veia femoral esquerda foi dissecada e uma infusão de brometo de pancurônio a 2 mg/kg/h (Organon Teknika, Brasil) foi instituída em bomba de infusão contínua (Hartmann, Brasil).

Três agulhas de aço foram transfixadas na pele e conectadas ao monitor fisiológico tipo 410 (Tektronix, EUA) para a monitoração do ECG. Durante todo o experimento o plano anestésico foi monitorado e devidamente ajustado por médicos anestesistas veterinários.

Ao término da instrumentação e da plena curarização, os animais foram transportados para a maca do tomógrafo, posicionados em supino, assim permanecendo durante todo o procedimento. Durante este traslado, o TET foi ocluído com uma pinça hemostática para evitar a despressurização do sistema. Em seguida, os animais foram ventilados com os parâmetros inicialmente ajustados por cerca de 15 minutos e ao término deste período, uma gasometria arterial de controle foi realizada. Em se confirmando a normalidade nos parâmetros gasométricos ($PaO_2 > 500$ mmHg), a titulação da PEEP era iniciada. Caso contrário, os parâmetros ventilatórios eram reajustados (V_T e FR) e uma nova gasometria refeita após 15 minutos de ventilação com o novo ajuste.

III.2 Titulação da PEEP na Condição Normal

A PEEP foi inicialmente elevada para 16 cmH₂O por seis minutos e reduzida em passos de 4 cmH₂O, com 3 minutos de duração, até a PEEP de 8 cmH₂O. Desta PEEP até a PEEP de 4 cmH₂O, os passos foram reduzidos para 2 cmH₂O mantendo-se o mesmo intervalo de tempo em cada degrau. Finalmente, a PEEP foi reduzida de 4 até 0 cmH₂O, permanecendo neste último nível por 6 minutos. Ao final de cada degrau de PEEP, uma aquisição de imagem tomográfica foi realizada durante pausas de cerca de 15 segundos ao final da expiração e inspiração, nesta ordem. A ventilação foi restituída por cerca de 1 minuto entre as duas pausas. Para acionar a pausa, foi empregada uma extensão do botão *hold* do painel do ventilador, e desta forma o operador pode sincronizar o tempo de pausa com o tempo necessário para a aquisição de cada imagem.

Durante todo o procedimento de titulação da PEEP os demais parâmetros da ventilação mecânica permaneceram inalterados.

III.3 Indução da Lesão Pulmonar Aguda

Após o procedimento de titulação da PEEP, a PEEP foi ajustada em 5 cmH₂O. A lesão pulmonar foi induzida a partir de injeções de ácido oléico puro (Merck, Alemanha), infundido em uma veia central. A dose padrão foi ajustada em 0,05 ml/kg, diluídos em 10 ml de sangue sendo lentamente infundida (10 a 30 minutos). Após cerca de 15 minutos,

uma gasometria arterial para confirmação do critério de Lesão Pulmonar Aguda foi realizada. Caso a PaO_2/F_1O_2 não estivesse abaixo de 200 mmHg, novas injeções de ácido oléico, em doses de 0,025 ml/kg, eram realizadas com a contínua monitoração da pressão arterial. Na vigência de qualquer instabilidade hemodinâmica, a infusão era imediatamente interrompida.

Com a confirmação do critério de SDRA, o volume corrente foi reduzido para 7 ml/kg mantendo-se os demais parâmetros constantes. Os animais foram ventilados por mais 15 minutos e, em seguida, uma manobra de recrutamento pulmonar com uma pressão contínua em vias aéreas (CPAP) de 30 cmH₂O por 30 segundos foi realizada. Nos segundos finais desta manobra, uma nova aquisição de imagem foi realizada.

III.4 Titulação da PEEP após a Lesão Pulmonar Aguda

Imediatamente após a manobra de recrutamento pulmonar, a PEEP foi ajustada em 26 cmH₂O permanecendo nessa pressão por 6 minutos sendo reduzida para 20, 16, 12, 8, 6 e 0 cmH₂O, com cada degrau durando 3 minutos. O tempo de permanência em 0 cmH₂O foi estendido para 6 minutos. De forma semelhante à condição normal, ao final de cada degrau de PEEP, aquisição de imagens foram realizadas durante pausas ao final da expiração e da inspiração, nesta ordem.

Ao final do experimento, após o aprofundamento do plano anestésico, os animais foram sacrificados com uma injeção endovenosa, em bolus, de cloreto de potássio.

III.5 Aquisição e Processamento das Imagens Tomográficas

As tomografias de tórax foram obtidas em um tomógrafo helicoidal (TOSHIBA ASTEION, Tóquio, JAPÃO), nos animais na condição normal e após a lesão pulmonar aguda. O tempo de leitura (*scanning time*) foi ajustado em 1 s, com corrente de 120 mA e tensão de 140 kV. Cada aquisição consistiu em um bloco com 4 a 7 cortes transversais de 1mm de espessura, localizado na região justa-diafragmática, correspondendo à seção transversa de maior área de parênquima pulmonar. As imagens foram representadas por uma matriz quadrada de 512 linhas e 512 colunas. Nos animais III e IV na condição normal foram adquiridos corte de todo o pulmão com 1 mm de espessura com passos de 10 mm na PEEP de 8 cmH₂O durante uma pausa expiratória. Nestes mesmos animais após a lesão pulmonar, três blocos foram adquiridos nas regiões apical (acima da carina), média (abaixo da carina) e justa-diafragmática com espessura de 1 mm em cada corte.

Na Figura 13, pode-se observar um sumário do protocolo de titulação da PEEP nas condições normal e lesão pulmonar aguda.

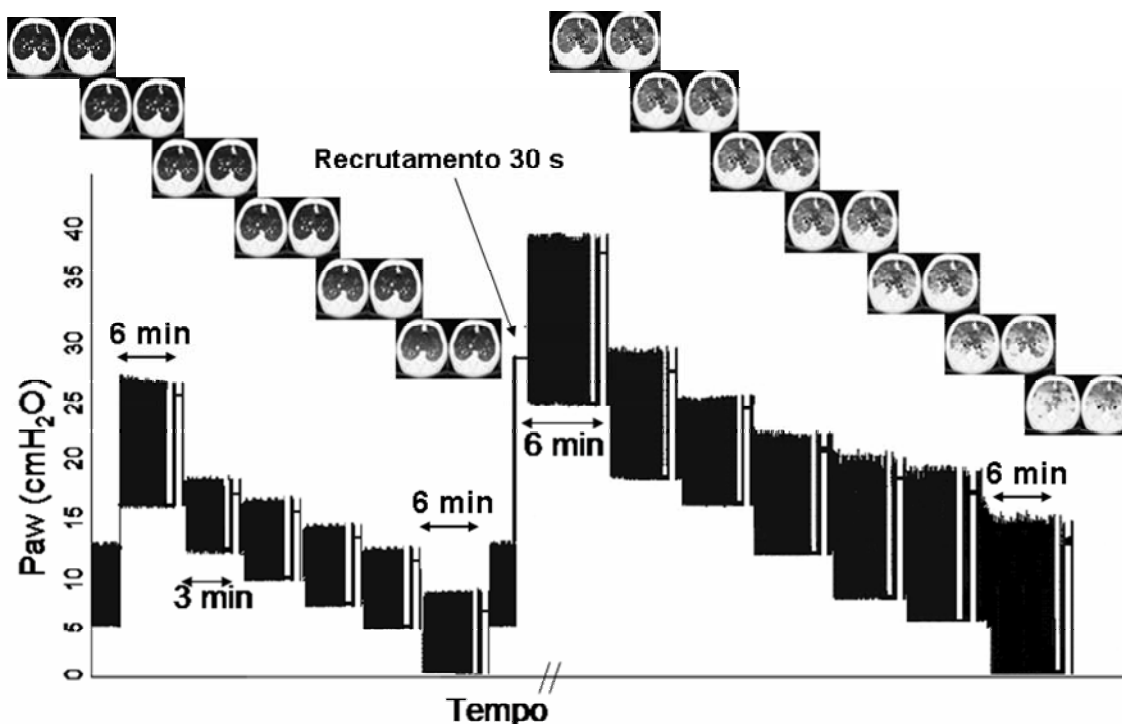


Figura 13: Sumário do protocolo experimental. À esquerda pode-se visualizar o procedimento de titulação da PEEP na condição normal. Após a indução da lesão pulmonar aguda, uma manobra de recrutamento foi realizada com um CPAP de 30 cmH₂O por 30 s, e em seguida uma nova titulação da PEEP foi realizada (à direita). Ao final de cada degrau de PEEP, as imagens tomográficas foram adquiridas durante uma pausa expiratória seguida de uma nova aquisição durante uma pausa inspiratória. As imagens estão dispostas de acordo com a seqüência descrita.

Finalmente as imagens tomográficas foram importadas, selecionadas e analisadas em um software desenvolvido para o propósito (COPPE-CT) operando em Matlab® (The Mathworks, USA). O contorno do parênquima pulmonar foi manualmente selecionado para a obtenção da região de interesse (ROI).

Para facilitar a visualização da distribuição da aeração pulmonar durante a titulação da PEEP, cada compartimento foi colorido com um sistema de cores. As regiões hiperinsufladas foram pintadas em vermelho, as normalmente aeradas em azul, as

pobrememente aeradas em cinza claro e as não-aeradas em cinza escuro. Para tal processo, foi utilizado o programa COPPE-CT.

Para a avaliação dinâmica da distribuição da aeração pulmonar, foi calculada a diferença entre as áreas de cada compartimento a partir das ROIs obtidas nas imagens durante as pausas inspiratória e expiratória. A hiperinsuflação no ciclo foi então determinada como a diferença entre os compartimentos hiperinsuflados, e a reaeração no ciclo calculada a partir da diferença entre os compartimentos pobrememente e não-aerados, nas imagens em pausa expiratória e inspiratória de acordo com MALBOUISSON *et al.* (2001).

III.6 Aquisição e Pré-Processamento de Sinais para a Estimativa da Mecânica do Sistema Respiratório

A pressão de vias aéreas foi medida a partir de uma conexão disposta na entrada do TET e ligada, através de um tubo flexível de aproximadamente 10 cm, a um transdutor de pressão 163PC01D48 (Honeywell, EUA). A vazão foi medida por um pneumotacógrafo de orifício variável (Hamilton Medical, Suíça), posicionado entre a tomada da Paw e o “Y” do circuito de ventilação, e conectado por tubos flexíveis de igual comprimento (aproximadamente 10 cm) a um segundo transdutor diferencial 176PC07HD2 (Honeywell, EUA). Ambos os canais foram amplificados e filtrados em 33 Hz por filtros passa baixas Butterworth, ativos de 4^a ordem, com saídas entre ± 5 Volts.

Os sinais de Paw e vazão foram digitalizados e armazenados em um computador através do programa DAS, construído para o propósito (PINO *et al.*, 2004), operando em LABVIEW versão 6i (National Instruments, USA). A frequência de amostragem foi ajustada em 200 Hz por canal.

Com os sinais de Paw, vazão e volume foi possível o cálculo dos parâmetros de mecânica do sistema respiratório, através do método dos mínimos quadrados utilizando equações de regressão linear múltipla. Para tal, estes sinais foram importados e processados no programa Mecânica (PINO *et al.*, 2002) operando em Matlab® (The Mathworks, USA). O volume foi obtido pela integração numérica do sinal de vazão sendo ajustado em zero no início de cada inspiração. Em seguida o volume inspiratório foi igualado ao volume expiratório pela multiplicação do fluxo expiratório e inspiratório por um fator a cada ciclo ventilatório.

A metodologia para a estimativa do parâmetro b ou “*stress index*” (Equação 7) adotada neste trabalho foi empregada por GRASSO *et al.* (2004) como segue: após a detecção das inspirações (a partir do sinal de vazão), um filtro média móvel com janela retangular de 120 ms foi aplicado aos sinais de pressão e vazão, sendo então removidos posteriormente, os 50 ms iniciais e finais de cada inspiração. O trecho inspiratório obtido deve corresponder ao maior trecho de sinal de vazão que apresente variações menores que $\pm 3\%$ do valor médio no trecho após o recorte dos extremos. Foram considerados válidos os trechos com intervalo de tempo maior que 33% do tempo inspiratório. Para a estimativa dos parâmetros da Equação 7, foi utilizado o método de Levenberg e

Marquardt ajustado para minimizar o erro quadrático na estimativa de Paw (GRASSO *et al.*, 2004).

III.7 Análise Estatística

Os dados de distribuição da aeração serão apresentados em mediana e suas respectivas faixas. Para efeito de análise dos dados de mecânica, foram considerados os valores médios de cada parâmetro estimado (E_{rs} , R_{rs} , E_1 , E_2 , b e $\%E_2$) nos últimos 60 s antes de cada aquisição de imagem tomográfica na pausa expiratória. A qualidade das estimativas dos parâmetros de cada modelo será avaliada a partir do coeficiente de determinação (R^2). As pressões de pico e de platô assim como os níveis de PEEP aplicados, foram medidos em cada nível de PEEP ao longo da titulação. O teste de sinais de Wilcoxon (Wilcoxon sign-rank) para amostras pareadas foi aplicado para comparar as variações da E_{rs} em cada nível de PEEP assim como as alterações da aeração pulmonar em cada nível de PEEP e ao longo da inspiração na condição normal. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Os dados de mecânica e aeração após a indução da lesão pulmonar serão apresentados individualmente, para que as variabilidades atribuídas à resposta de cada animal ao modelo de lesão não prejudique a interpretação dos dados.

IV Resultados

Oito fêmeas de suínos Landrace/Large White, com massa corporal variando entre 17 e 20 kg, foram estudadas. Os animais I e II só foram estudados na condição normal e nos animais VII e VIII não foi realizada a titulação da PEEP antes da lesão pulmonar aguda. Desta forma para efeito de análise dos dados, seis dos oito animais foram considerados em cada grupo (normal e LPA). Nas imagens obtidas com a CT destes animais, as dimensões dos *voxels* variaram entre 0,22 e 0,29 mm³.

Na Tabela 2 estão dispostas as características gerais dos oito experimentos. Nota-se que as doses de ácido oléico, e o volume corrente ajustado, foram similares.

Tabela 2: Características de cada experimento

	Grupo	Peso (kg)	TET (mm)	V_T (ml/kg) Normal	Ácido Oléico (ml/kg)	V_T (ml/kg) LPA
Animal I	Normal	17	7,0	8,5	-	-
Animal II	Normal	17	7,0	9,0	-	-
Animal III	Norm+LPA	20	7,5	9,2	0,075	7,7
Animal IV	Norm+LPA	19	7,5	9,1	0,075	7,7
Animal V	Norm+LPA	18	7,0	9,1	0,075	7,4
Animal VI	Norm+LPA	17	7,0	9,1	0,075	7,3
Animal VII	LPA	20	7,5	-	0,075	7,0
Animal VIII	LPA	17	7,0	-	0,1	6,7

Nos animais I e II não foi feita aquisição de imagem durante pausa inspiratória e não fazem parte dos resultados do grupo com lesão pulmonar e nos animais VII e VIII não foi estudada a condição normal.

Na Tabela 3, pode-se observar os valores medianos e as faixas do exame gasométrico, imediatamente antes da titulação, na condição normal e ALI. Os valores estão dispostos em mediana e faixa. Notar que em todos os animais após a lesão

pulmonar a relação $PaO_2/F_{I}O_2$ foi menor que 100. Na condição normal, apenas o animal II apresentou uma hipercapnia com $PaCO_2 = 52,4$ mmHg, porém após a lesão pulmonar este mesmo animal apresentou o menor valor de $PaCO_2$ (52,5 mmHg). O animal III, apresentou hipoxemia mais severa após a indução de lesão pulmonar com $P_aO_2 = 44,0$ mmHg.

Tabela 3: Gasometria arterial imediatamente antes das titulações da PEEP na condição normal e após lesão pulmonar

	Condição Normal		Lesão Pulmonar Aguda	
	Mediana	Faixa	Mediana	Faixa
PH	7,47	7,39 – 7,59	7,16	7,10 – 7,25
PCO ₂ (mmHg)	42,8	33,7 – 52,4	65,5	52,5 – 71,4
PO ₂ (mmHg)	618,5	517 – 668	69,9	44,0 – 90,9
BE (mmol/L)	8,0	4,0 – 11,0	-3,5	-8,0 – 4,8
HCO ₃ (mmol/L)	31,4	28,1 – 32,6	23,6	22,0 – 27,0
TCO ₂ (Vol %)	32,8	29,0 – 34,0	24,4	23,2 – 26,3
SpO ₂ (%)	100,0	100 – 100	83	62,0 – 94,0
PO ₂ /F _I O ₂	618,5	517 – 668	69,9	44,0 – 90,9

IV.1 Mecânica da Ventilação e Titulação da PEEP

Os valores medianos e as faixas da pressão de pico, pressão de platô, PEEP aplicada assim como os parâmetros estimados (Ers, Rrs, PEEP) nas condições normal e ALI são mostrados nas Tabelas 4 e 5, respectivamente.

Tabela 4: Dados da mecânica ventilatória e estimativa dos parâmetros do modelo de regressão linear nos animais em condição normal

PEEP Aplicada (cmH ₂ O)	Níveis de PEEP					
	16,4 (16,0–16,7)	12,5 (12,0–12,6)	8,3 (7,9–8,7)	6,3 (6–6,7)	4,1 (3,7–4,6)	0,8 (0,5–1,0)
Ppico (cmH ₂ O)	27,6 (24,4–31,3)	19,4 (18,8–20,6)	15,0 (13,5–17,8)	12,5 (11,4–13,1)	10,4 (9,6–11,2)	8,2 (6,9–10,4)
Pplatô (cmH ₂ O)	24,8 (22,5–28)	18,0 (17,4–19,4)	13,6 (12,3–15)	11,1 (10,3–11,8)	9,0 (8,4–9,8)	6,5 (5,6–7,5)
Ers (cmH ₂ O.L ⁻¹)	56,4 (41,7–71,9)	33,6 (30,5–36,8)	29,3 (26,2–32,0)	29,3 (25,0–34,6)	29,6 (27,2–31,6)	36,2 (30,4–42,6)
Rrs (cmH ₂ O.L ⁻¹ .s)	7,2 (5,3–8,4)	5,7 (4,9–6,9)	5,8 (5,3–7,0)	6,2 (5,4–7,7)	5,7 (5,3–8,1)	7,1 (6,3–10,1)
PEEP Estimada (cmH ₂ O)	16,3 (15,9–16,6)	12,3 (12–12,5)	8,1 (7,9–8,6)	6,2 (6,0–6,5)	4,0 (3,8–4)	0,7 (0,4–0,8)
R²	0,979 (0,968–0,983)	0,978 (0,974–0,982)	0,976 (0,964–0,976)	0,977 (0,964–0,979)	0,977 (0,969–0,979)	0,978 (0,970–0,982)

Tabela 5: Dados da mecânica ventilatória e estimativa dos parâmetros do modelo de regressão linear nos animais após indução de lesão pulmonar

PEEP Aplicada (cmH ₂ O)	Níveis de PEEP						
	27,1 (25,3–27,7)	21,0 (19,8–22,1)	16,3 (15,6–17,2)	12,3 (12–13,1)	8,4 (7,7–9,2)	6,2 (5,9–6,9)	0,8 (0,5–1,7)
Ppico (cmH ₂ O)	47,85 (40–52)	36,4 (31,3–40,5)	29,35 (25,7–30,6)	25,1 (22,6–28,2)	24,05 (21,3–26,4)	23,7 (20,7–25,7)	24 (21,6–28,8)
Pplatô (cmH ₂ O)	39,5 (33,8–45,6)	31,2 (28,9–37,5)	25,6 (24,4–28,1)	21,3 (19,2–25,1)	19,1 (17–22,4)	18,1 (16,3–22,2)	17,9 (14,2–21,4)
Ers (cmH ₂ O.L ⁻¹)	131,4 (90,1–141,4)	84,0 (65,1–101)	65,5 (54,9–81,5)	70,4 (53–95,9)	86,4 (67,5–129,2)	94,3 (81,2–143,6)	148,8 (91,2–198)
Rrs (cmH ₂ O.L ⁻¹ .s)	11,5 (7,4–11,8)	9,7 (6,8–10,4)	8,7 (6,6–10,3)	8,7 (7,8–11,2)	11,2 (9,1–13,8)	11,7 (9,6–15,3)	17,2 (13,9–22,8)
PEEP Estimada (cmH ₂ O)	26,7 (25,2–27,7)	20,9 (119,6–20,8)	16,4 (15,4–17,2)	12,3 (12,1–12,6)	8,4 (7,8–8,7)	6,2 (5,88–6,6)	0,45 (0,07–2,2)
R²	0,975 (0,97–0,985)	0,975 (0,97–0,983)	0,979 (0,97–0,985)	0,98 (0,97–0,988)	0,98 (0,97–0,99)	0,982 (0,97–0,99)	0,99 (0,88–0,99)

Na Figura 14, observa-se o comportamento da Ers (parte superior) e da Rrs (parte inferior), estimados a partir do modelo unicompartmental homogêneo (Equação 5), em função da PEEP, durante a manobra de titulação, nas condições normal (esquerda) e ALI (direita). Convém notar que, na condição normal, a Ers não passa por um mínimo definido mas sim, por uma região de mínima Ers, entre 8 cmH₂O e 4 cmH₂O. O mesmo comportamento não é observado na ALI, onde a Ers passa por um mínimo na PEEP de

16 cmH₂O. Como era esperado, mesmo na PEEP de mínima Ers, os valores de elastância após a lesão pulmonar são sempre superiores aos valores de elastância na condição normal.

Na condição normal, a Rrs parece independer da PEEP, não apresentando uma tendência predominante. Entretanto, após a lesão pulmonar a Rrs apresenta um comportamento semelhante ao da Ers, passando por um valor mínimo na PEEP = 16 cmH₂O e voltando a aumentar com o decréscimo da PEEP. É importante salientar que este efeito pode ser decorrente da *clearance* de muco e sangue ocorrida ao longo da titulação da PEEP.

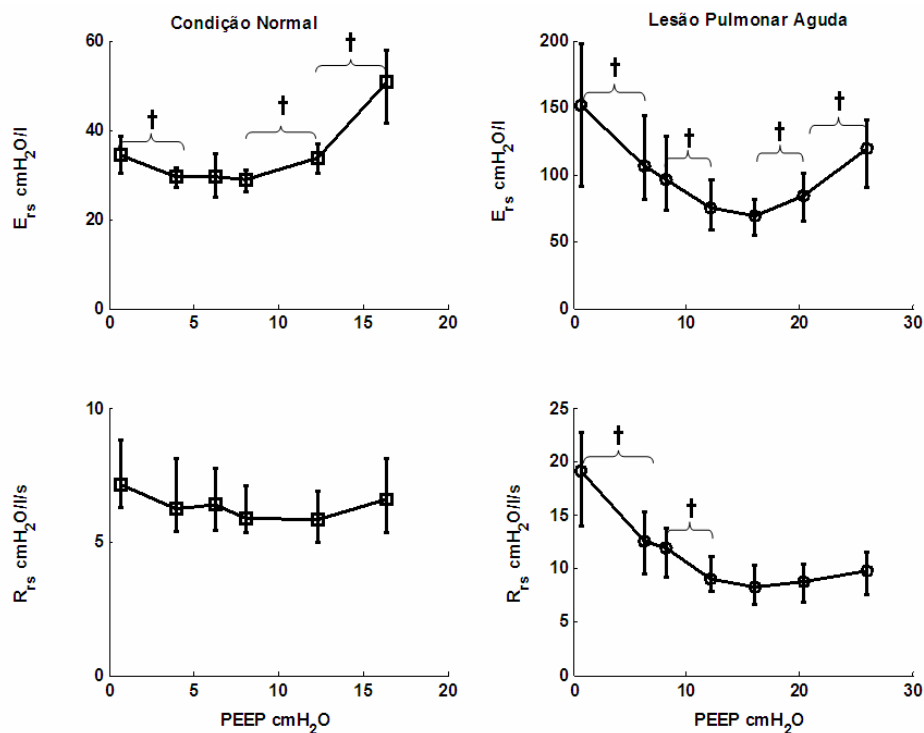


Figura 14. Comportamento da Ers (parte superior) e da Rrs (parte inferior) em função da PEEP durante o procedimento de titulação nas condições normal (à esquerda) e ALI (à direita). As cruces apontam diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) entre os valores de Ers e Rrs entre PEEPs adjacentes.

IV.2 Comparação entre a Distribuição da Aeração Pulmonar e a Mecânica do Sistema Respiratório na Condição Normal

Pode-se observar, nas Figuras de 15 a 20, a dinâmica da Ers e da Rrs assim como a distribuição da aeração pulmonar ao longo da titulação da PEEP com as imagens obtidas nos níveis de PEEP de 16, 8 e ZEEP, nesta ordem, durante pausas expiratórias e inspiratórias em todos os animais estudados. Os valores da Ers e Rrs, calculados a partir da equação 5, para cada um dos animais estão representados abaixo de cada grupo de imagens.

Pode-se notar, que nos níveis de PEEP superiores a PEEP de mínima Ers, todos os animais apresentam um padrão de hiperinsuflação (vermelho) nas imagens em pausa expiratória que se aumenta na pausa inspiratória, em detrimento da redução das áreas normalmente aeradas (azul). Para PEEP de 8 cmH₂O, é possível notar uma redução importante das áreas hiperinsufladas, embora ainda haja um aumento destas áreas com o ciclo ventilatório.

Em ZEEP, nota-se a ocorrência de pequenas regiões pobremente aeradas (cinza claro), nas regiões dependentes (inferiores), coexistindo com áreas normalmente aeradas e hiperinsufladas nas regiões não-dependentes (superiores). Notar também, que em ZEEP, a Ers é similar àquela medida em 12 cmH₂O com imagens completamente distintas.

Animal I

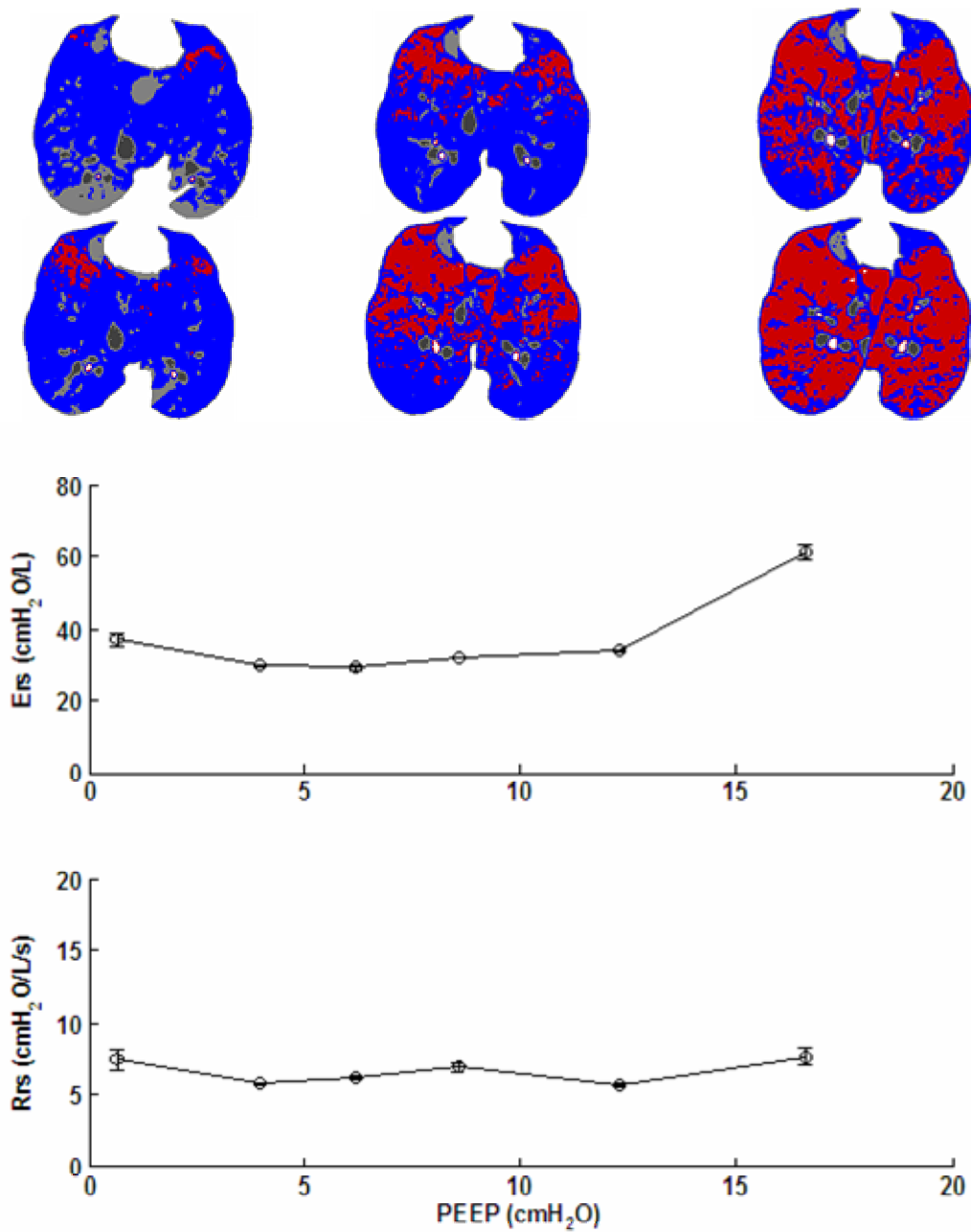


Figura 15: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal I durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas para as PEEPs de 16, 8 e 0 cmH₂O, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas.

Animal II

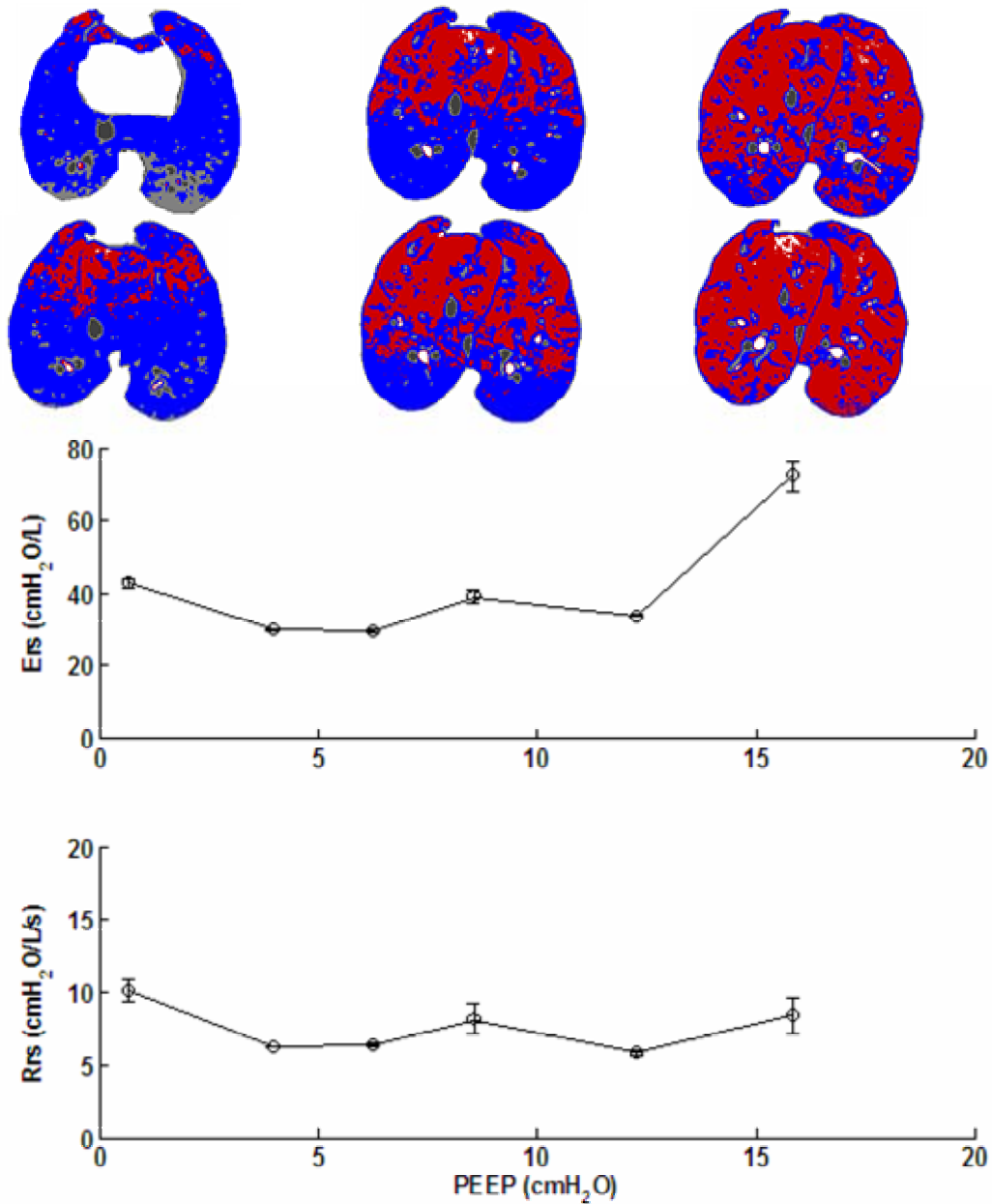


Figura 16: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal II durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas para as PEEPs de 16, 8 e 0 cmH₂O, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas. Notar que em ZEEP, a hemicúpula diafragmática foi retirada da região de interesse.

Animal III

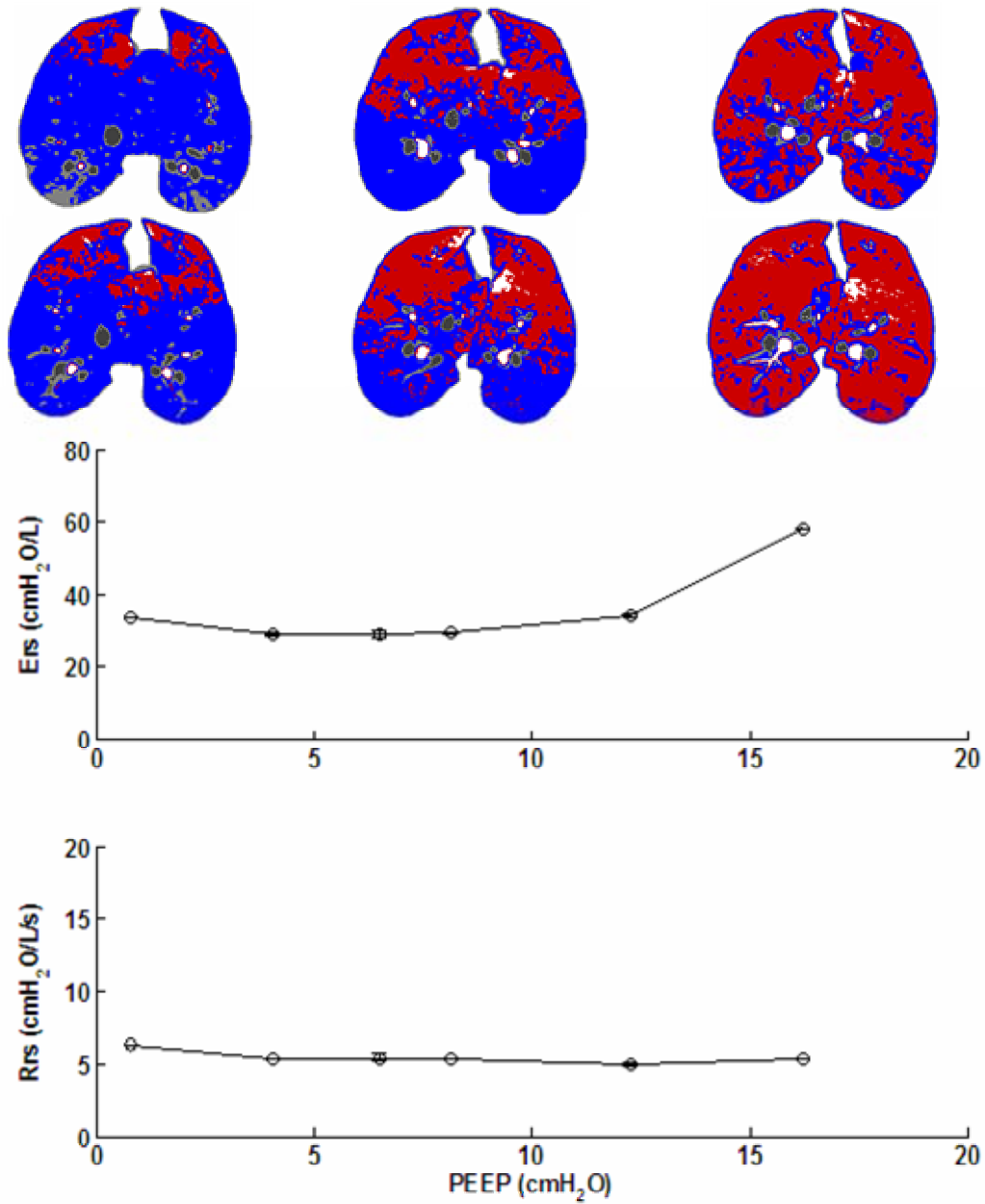


Figura 17: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal III durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas para as PEEPs de 16, 8 e 0 cmH₂O, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas.

Animal IV

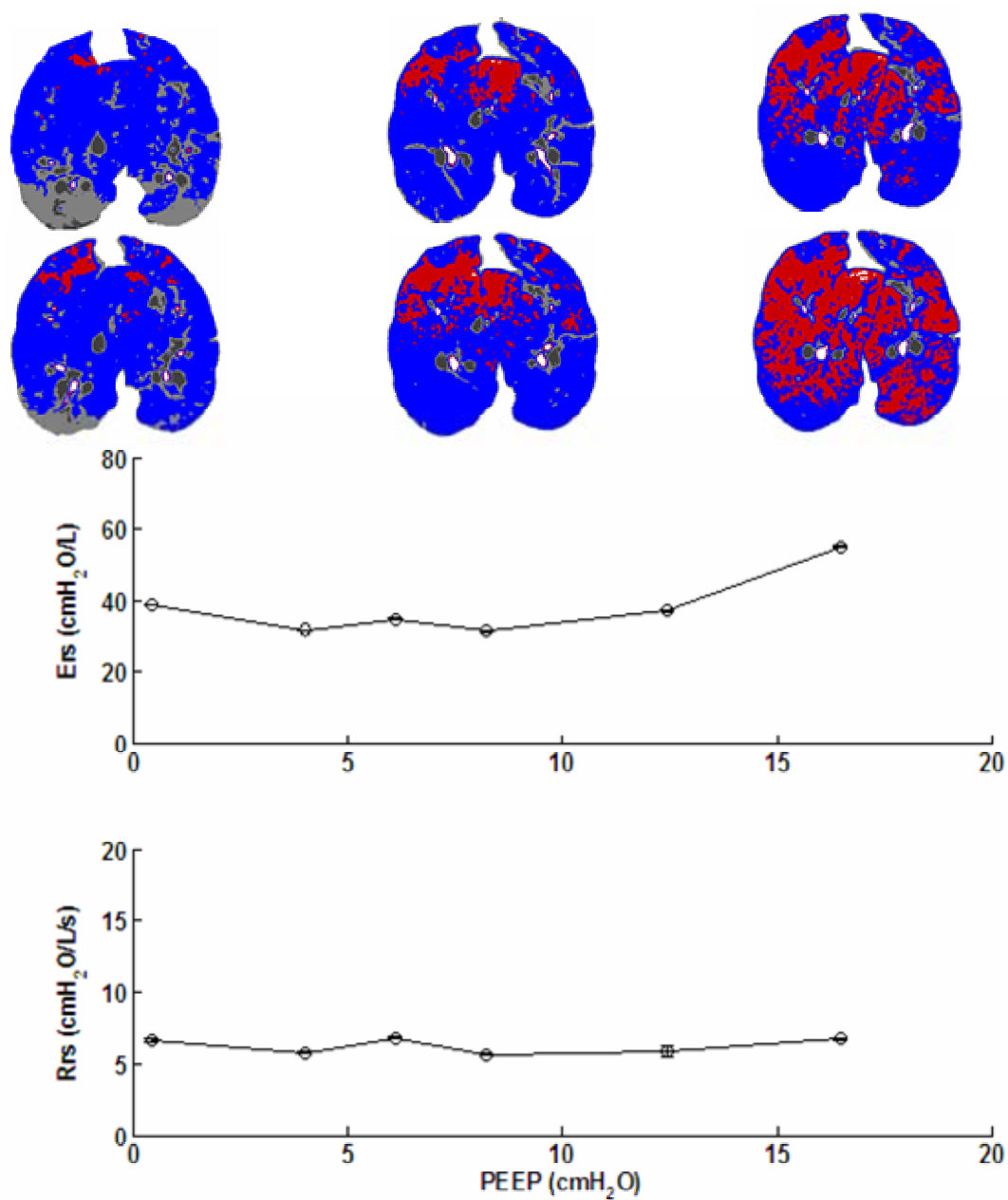


Figura 18: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal IV durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas para as PEEPs de 16, 8 e 0 cmH₂O, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas.

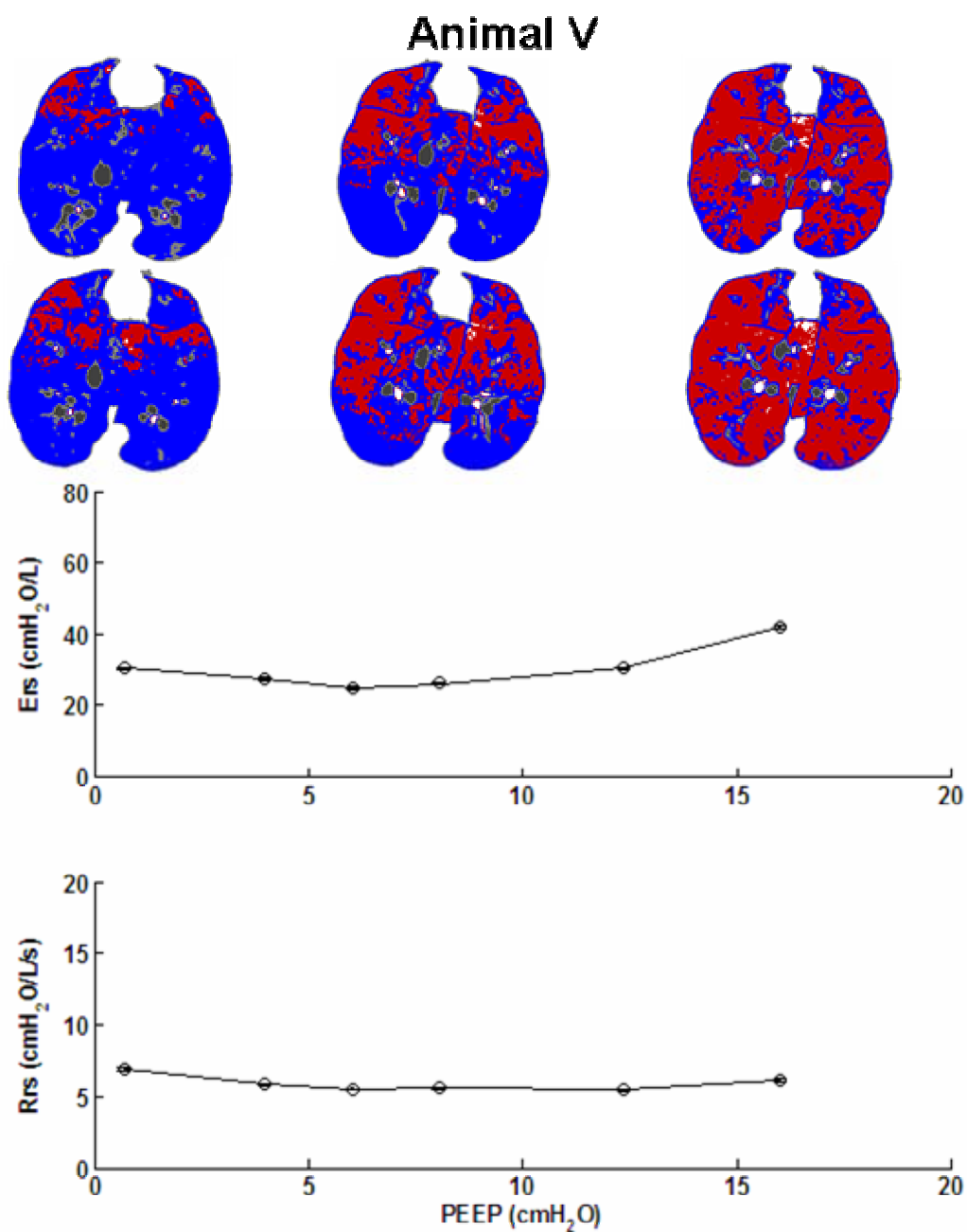


Figura 19: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal V durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas para as PEEPs de 16, 8 e 0 cmH₂O, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas.

Animal VI

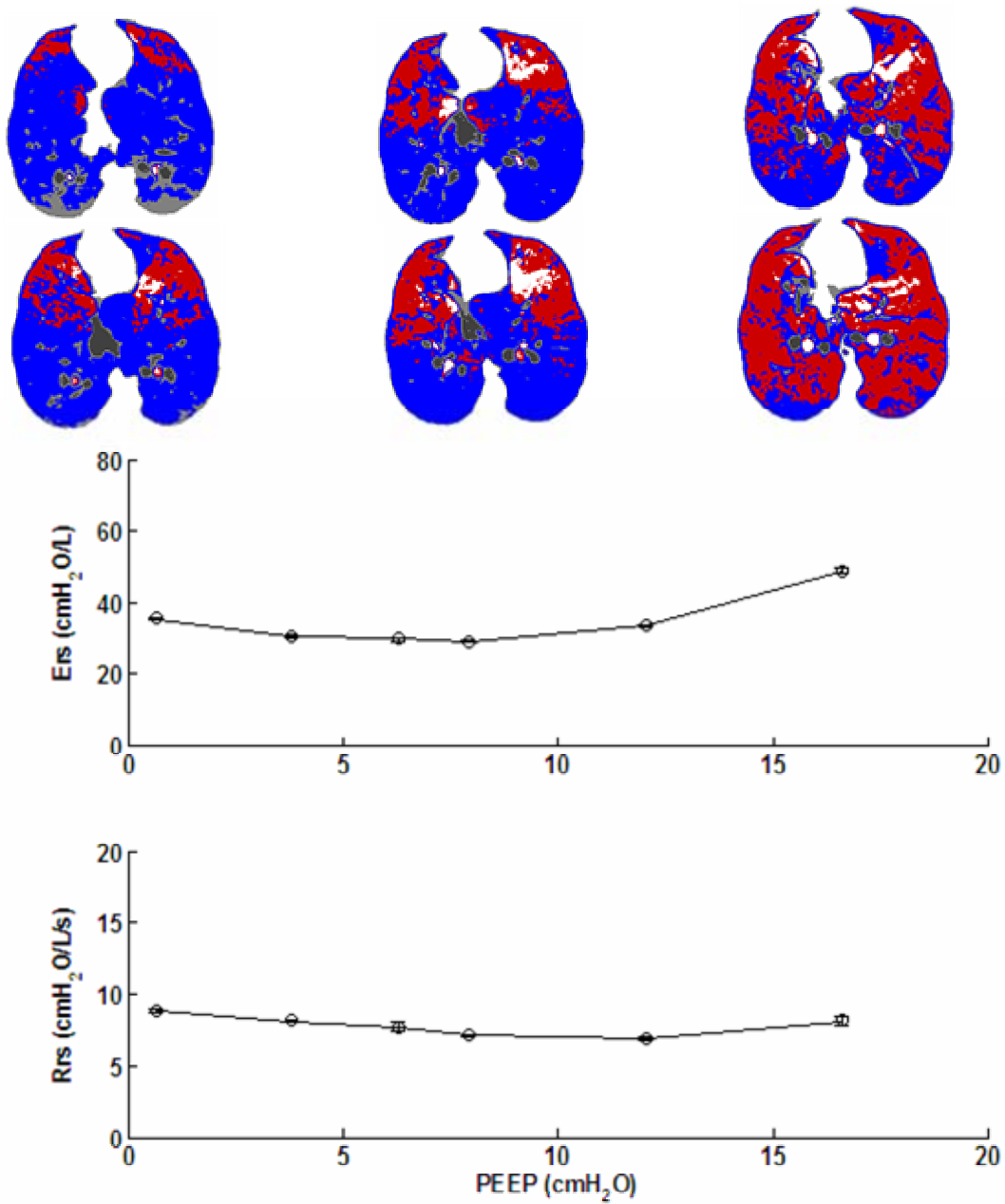


Figura 20: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal VI durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas para as PEEPs de 16, 8 e 0 cmH₂O, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas.

A análise dos histogramas relativos à distribuição dos compartimentos pulmonares ao longo da titulação de PEEP e durante o ciclo ventilatório, revela uma distribuição unimodal, com pico localizado nas regiões hiperinsufladas se desviando para a direita com a redução da PEEP e para a esquerda durante o ciclo ventilatório. Os histogramas (Figura 21), representam a mediana de todos os animais estudados ao longo da titulação da PEEP durante pausas expiratórias e inspiratórias.

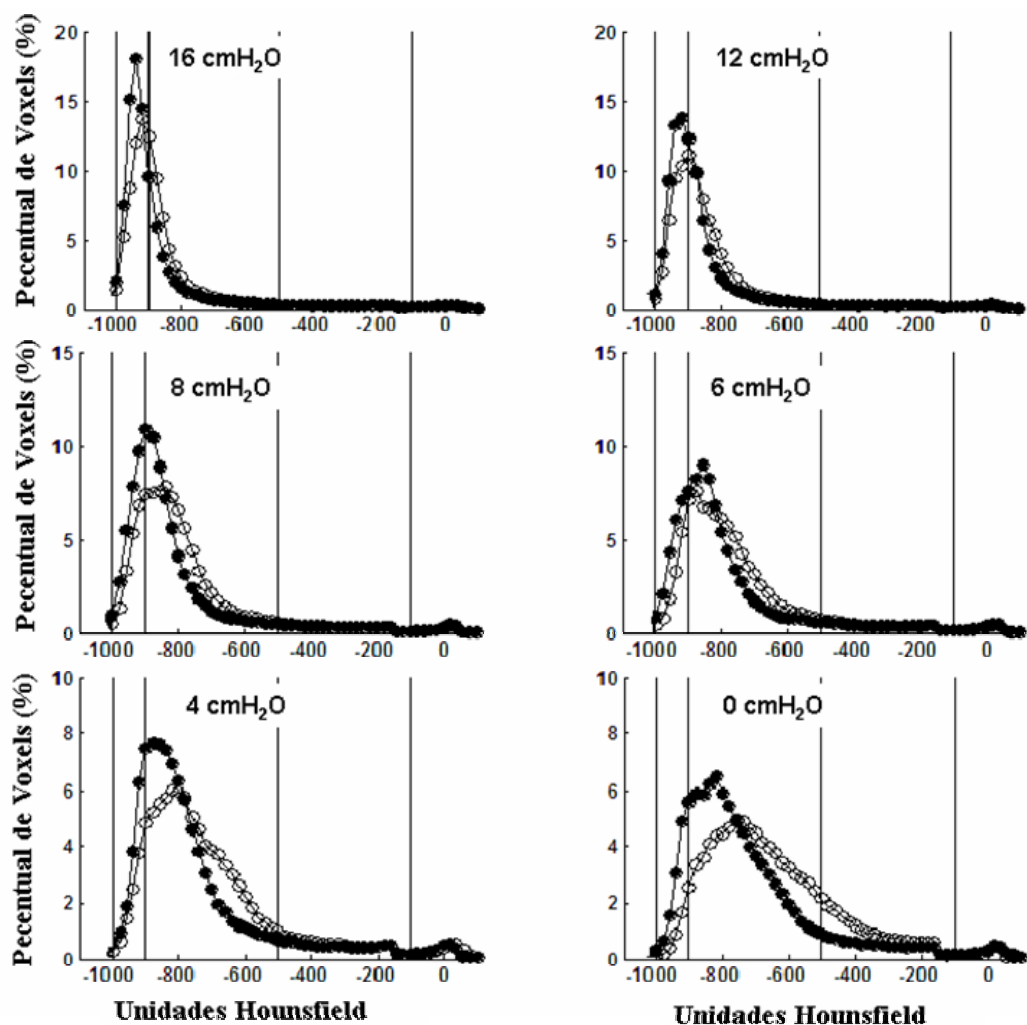


Figura 21. Histogramas relativos à distribuição dos compartimentos pulmonares ao longo da titulação da PEEP e durante o ciclo ventilatório nos animais normais. Os marcadores vazios e cheios representam os dados medianos das imagens obtidas durante pausa expiratória e inspiratória, respectivamente. Adaptado de (CARVALHO *et al.*, 2006a).

Na Figura 22 pode-se observar o comportamento mediano da distribuição dos compartimentos pulmonares, ao final da expiração e inspiração, e da Ers em função da PEEP. Note-se que a Ers aumenta, para PEEP menor que 4 cmH₂O, com um aumento nas áreas pobremente aeradas, porém sem qualquer acréscimo nas áreas não-aeradas. Para níveis de PEEP maiores que 8 cmH₂O, a Ers aumenta com elevação das áreas hiperinsufladas e redução das normalmente aeradas.

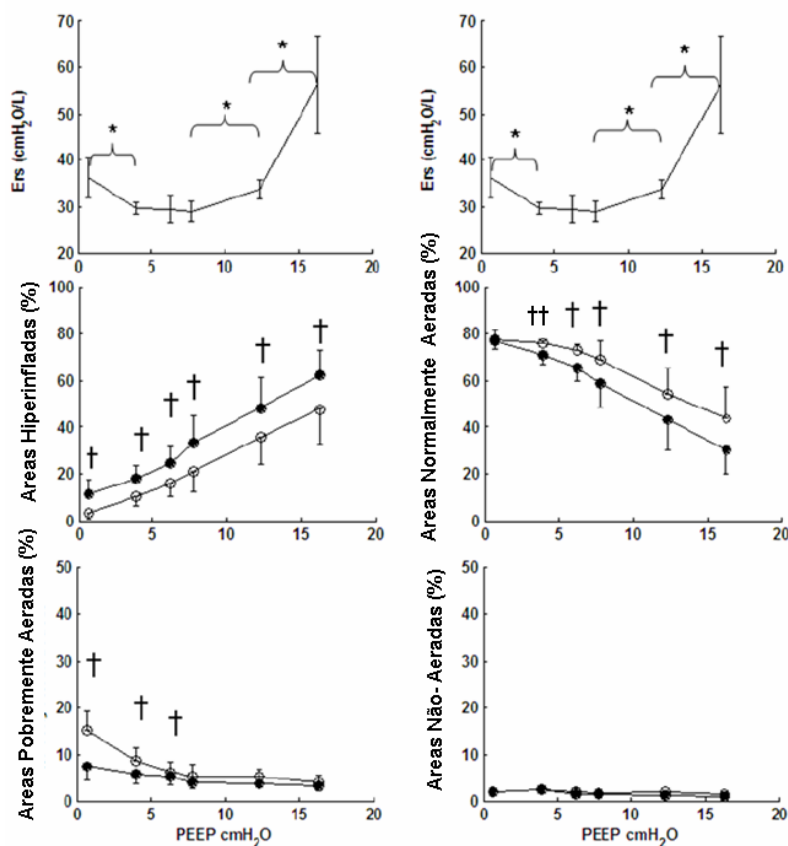


Figura 22: Comparação entre as alterações da Ers e aeração pulmonar durante a titulação da PEEP. Os círculos abertos e fechados apontam os valores medianos da aeração pulmonar entre as pausas expiratória e inspiratória, respectivamente, e as barras representam o desvio padrão. Os asteriscos apontam diferença significativa entre a Ers em cada degrau de PEEP. As cruces indicam uma alteração significativa da aeração entre as pausas expiratória e inspiratória em cada nível de PEEP. A cruz dupla indica uma variação não significativa, ($p = 0,065$). Adaptado de (CARVALHO *et al.*, 2006a).

IV.3 Comparação entre a Ers, Concavidade da Curva de Paw Dinâmica e a Distribuição da Aeração no Ciclo Ventilatório na Condição Normal.

O comportamento mediano da Ers, da re-aeração e hiperinsuflação no ciclo ventilatório em função da PEEP durante a titulação, pode ser observado na Figura 23. Notar que a Ers eleva-se com um aumento concomitante nas áreas hiperinsufladas no ciclo, para níveis de PEEP maior que 8 cmH₂O. Para PEEP menor que 4 cmH₂O, a Ers cresce com um aumento da re-aeração no ciclo.

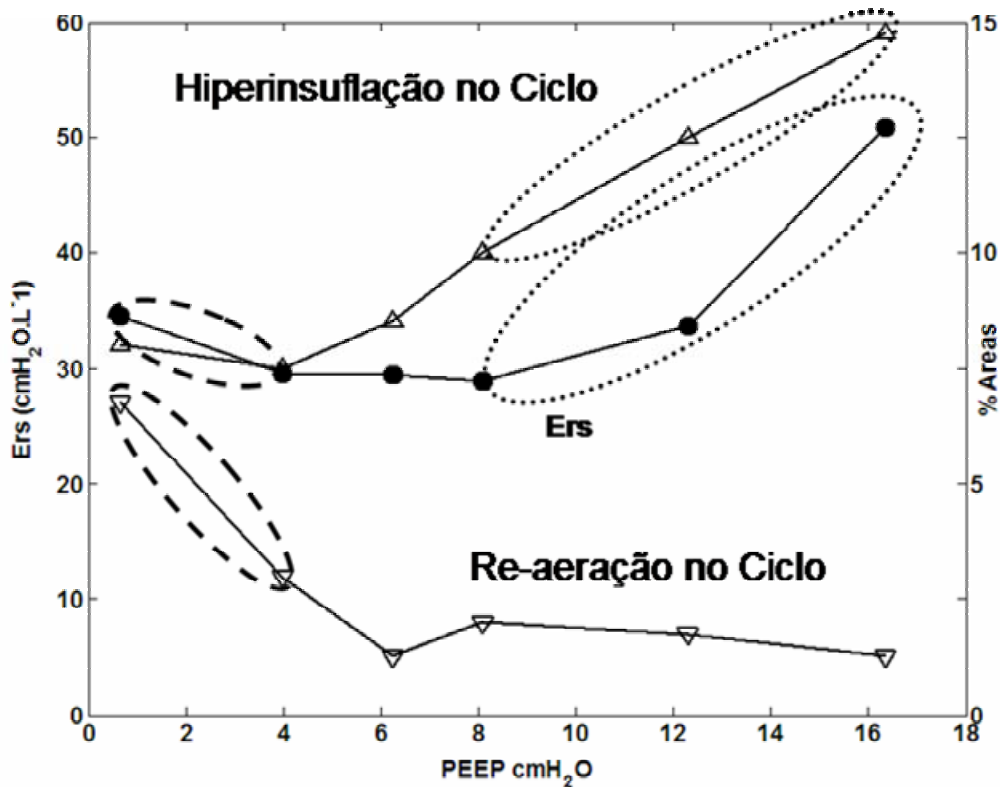


Figura 23: Comportamento mediano da Ers (eixo y à esquerda), da re-aeração e hiperinsuflação no ciclo ventilatório (eixo y à direita), em função da PEEP. A elipse pontilhada demarca a correspondência entre a elevação da Ers (círculo fechado) com as áreas hiperinsufladas (triângulo) no ciclo e a elipse tracejada, aponta a correspondência entre a elevação da Ers com a re-aeração (triângulo invertido) no ciclo. Adaptado de (CARVALHO *et al.*, 2006).

A comparação entre a concavidade da curva PV dinâmica e a distribuição dos compartimentos pulmonares, pode ser observada nas Figura 24 a 26. O $\%E_2$ e o parâmetro b (*stress index*) foram calculados para cada nível de PEEP. As curvas em azul representam todos os ciclos no minuto anterior a cada aquisição de imagem. As curvas em vermelho representam apenas os trechos inspiratórios correspondentes à faixa de fluxo constante (utilizada para o cálculo de b). Os resultados dos seis animais são apresentados, agrupados da esquerda para a direita e de cima para baixo, para PEEP = 16 cmH₂O, 8 cmH₂O e ZEEP. Para cada animal, as respectivas imagens, obtidas em pausa expiratória e inspiratória, podem ser observadas.

Notar que na PEEP de 16 cmH₂O, a concavidade da curva PV é positiva em todos os animais, embora mais discreta nos animais V e VI. A indicação da hiperdistensão parece estar de acordo com a hiperinsuflação observada nas imagens tomográficas (Figura 24). Para a PEEP de 8 cmH₂O, todos os animais exceto os animais I e II, apresentaram concavidade negativa, sugerindo recrutamento alveolar ou de vias aéreas ao longo da inspiração. Entretanto, as imagens não indicam nenhuma evidência de regiões não-aeradas ou pobremente aeradas mantendo, pelo contrário, uma considerável área de hiperinsuflação (Figura 25).

Em ZEEP a concavidade é negativa para todos os animais e, de fato, as imagens indicam uma re-aeração ocorrendo ao longo de cada ciclo ventilatório (Figura 26).

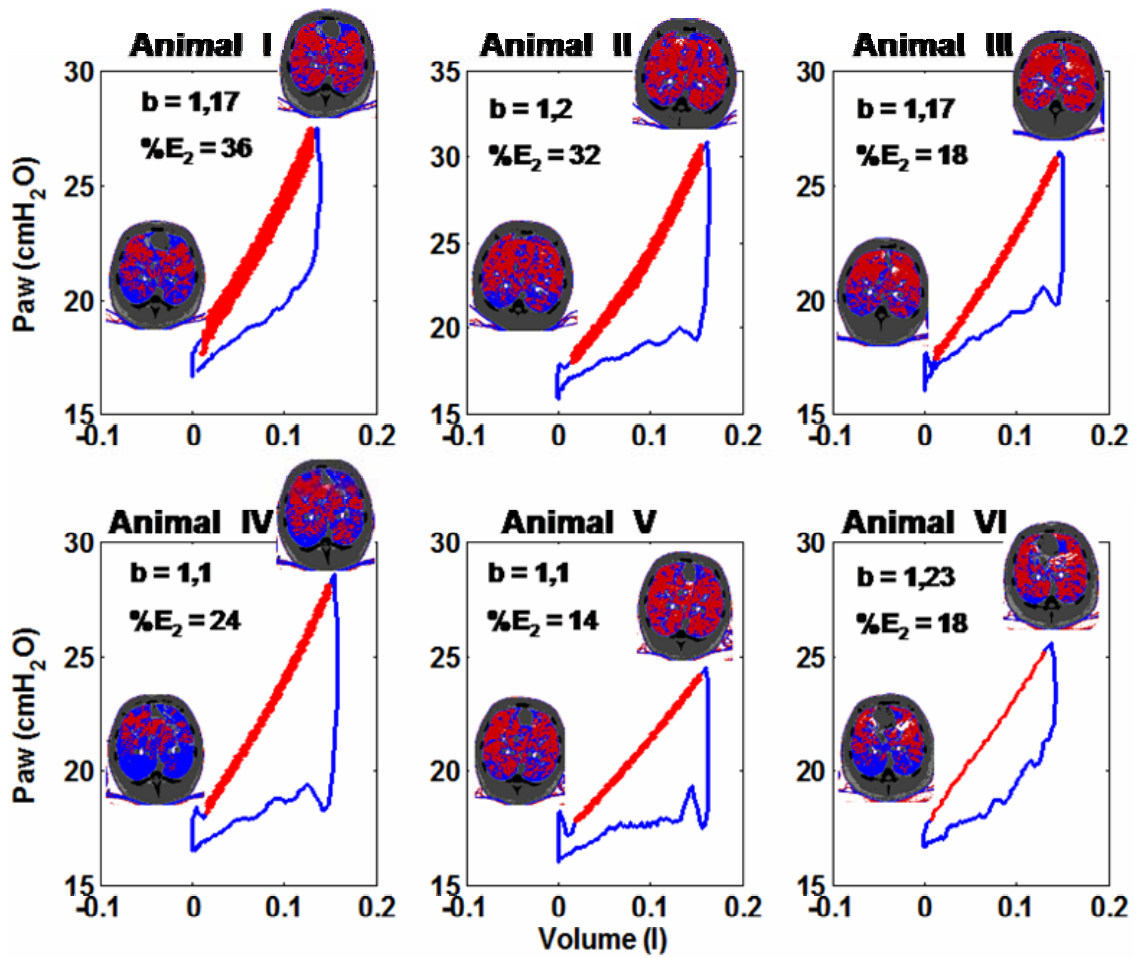


Figura 24: Comparação entre a curvatura da relação pressão-volume, $\%E_2$ (Equação 7) e o parâmetro b (*stress index*, Equação 8), com as imagens obtidas nas pausas expiratórias e inspiratórias, nos seis animais estudados na PEEP de 16 cmH₂O. A linha em vermelho representa os trechos inspiratórios obtidos no minuto anterior a cada aquisição de imagem.

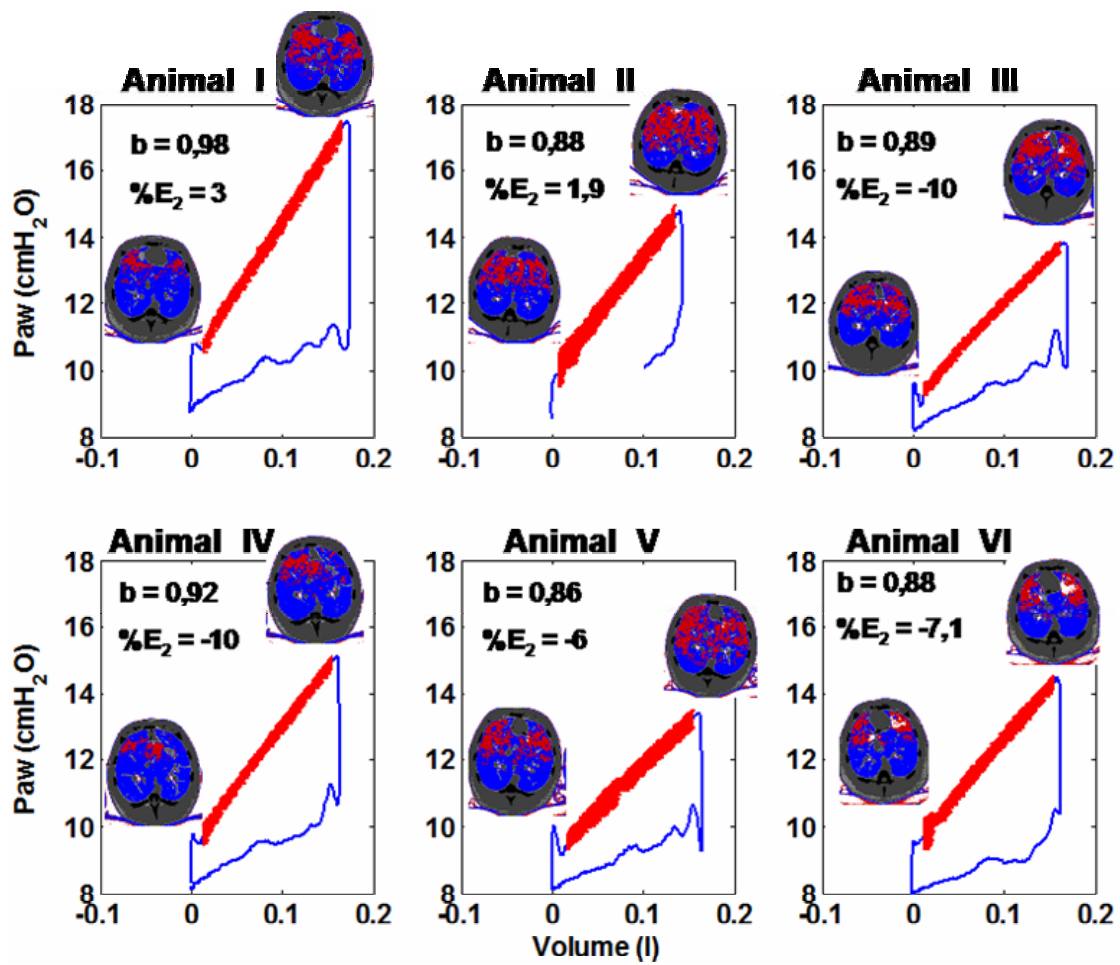


Figura 25: Comparação entre a curvatura da relação pressão-volume, $\%E_2$ (Equação 7) e o parâmetro b (*stress index*, Equação 8), com as imagens obtidas nas pausas expiratórias e inspiratórias, nos seis animais estudados na PEEP de 8 cmH₂O. A linha em vermelho representa os trechos inspiratórios obtidos no minuto anterior a cada aquisição de imagem.

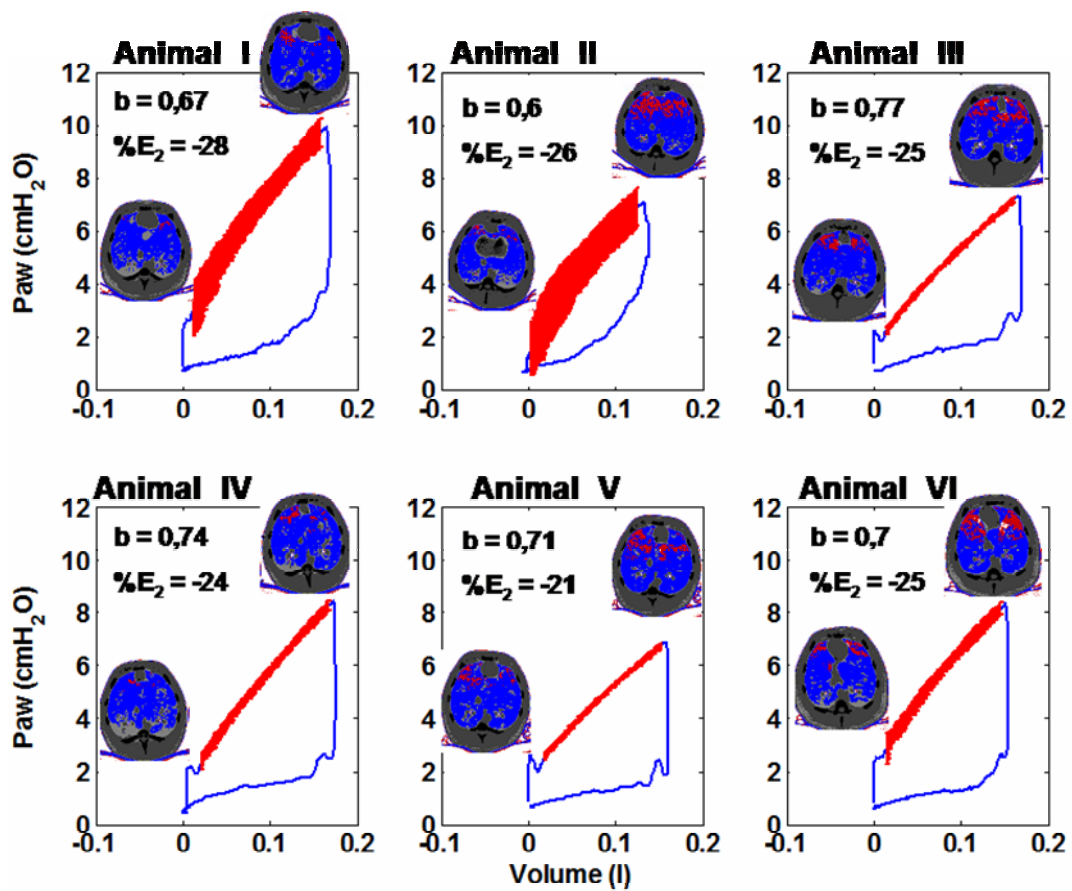


Figura 26: Comparação entre a curvatura da relação pressão-volume, $\%E_2$ (Equação 7) e o parâmetro b (*stress index*, Equação 8), com as imagens obtidas nas pausas expiratórias e inspiratórias, nos seis animais estudados na PEEP de 0 cmH₂O. A linha em vermelho representa os trechos inspiratórios obtidos no minuto anterior a cada aquisição de imagem.

Na Figura 27 pode-se observar os histogramas da distribuição dos voxels dos animais III e IV na PEEP de 8 cmH₂O ao final da inspiração durante a titulação de PEEP. Nestes animais, uma CT de todo o tórax foi adquirida com cortes de 1 mm de espessura espaçados por 10 mm. Pode-se notar que ocorre um desvio do pico do histograma para a direita com a translação das áreas normalmente aeradas para as pobremente aeradas no sentido crânio-caudal (indicado pela seta). Notar também que este desvio é mais consistente para os cortes abaixo do nível justa-diafragmático utilizado neste trabalho (indicado pela linha em negrito).

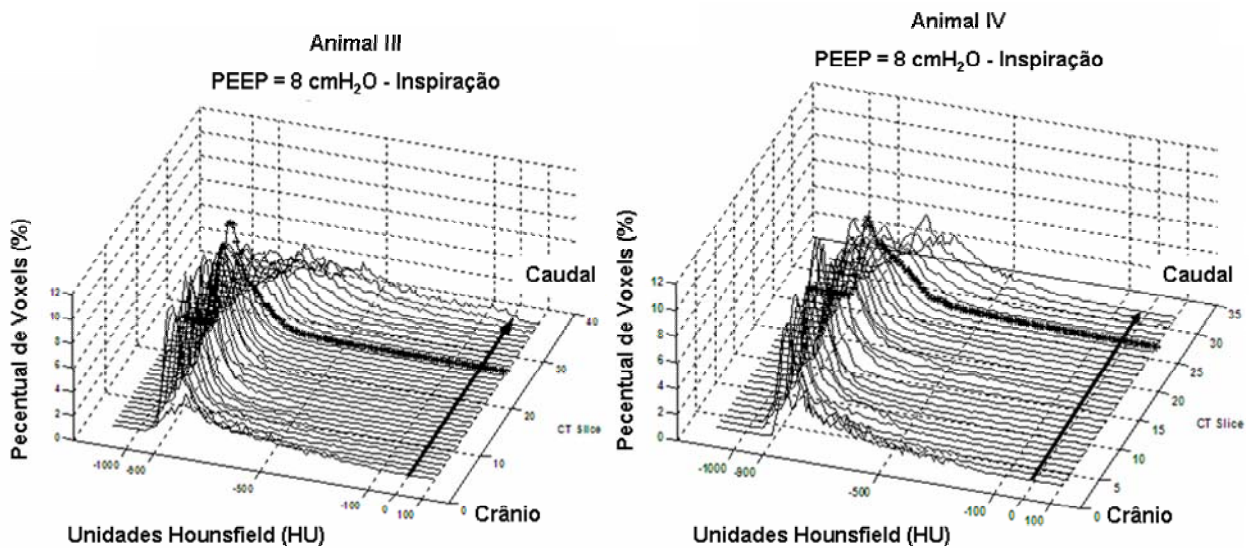


Figura 27: Distribuição da aeração em todo o pulmão em dois animais na PEEP de 8 cmH₂O. As setas indicam o gradiente crânio-caudal. Note a ocorrência de áreas pobremente aeradas próximos ao diafragma em ambos os animais. A linha em negrito aponta o nível justa-diafragmático selecionado para o presente trabalho.

IV.4 Comparação entre a Distribuição da Aeração Pulmonar e a Mecânica do Sistema Respiratório na SDR.

Nas figuras 28 a 33 pode-se observar o comportamento da distribuição da aeração (imagens obtidas durante a pausa expiratória e inspiratória) ao longo da titulação da PEEP em todos os animais estudados após a instituição da lesão pulmonar aguda. Os valores da Ers e Rrs, calculados a partir da Equação 1 para cada um dos animais, estão dispostos abaixo de cada grupo de imagens.

Pode-se notar que ao longo da titulação da PEEP, as áreas normalmente aeradas são convertidas em áreas pobremente aeradas e estas em não-aeradas. Nota-se também que na PEEP de mínima Ers as áreas hiperinsufladas (vermelho) coexistem com as normalmente (azul) e pobremente aeradas (cinza claro), entretanto não existe evidência de regiões não-aeradas (cinza escuro) em todos os animais.

É importante observar que em todos os animais, a Rrs aumenta para valores de PEEP menores que a PEEP de mínima Ers e que este aumento coincide com um importante aumento das áreas pobremente aeradas e não-aeradas.

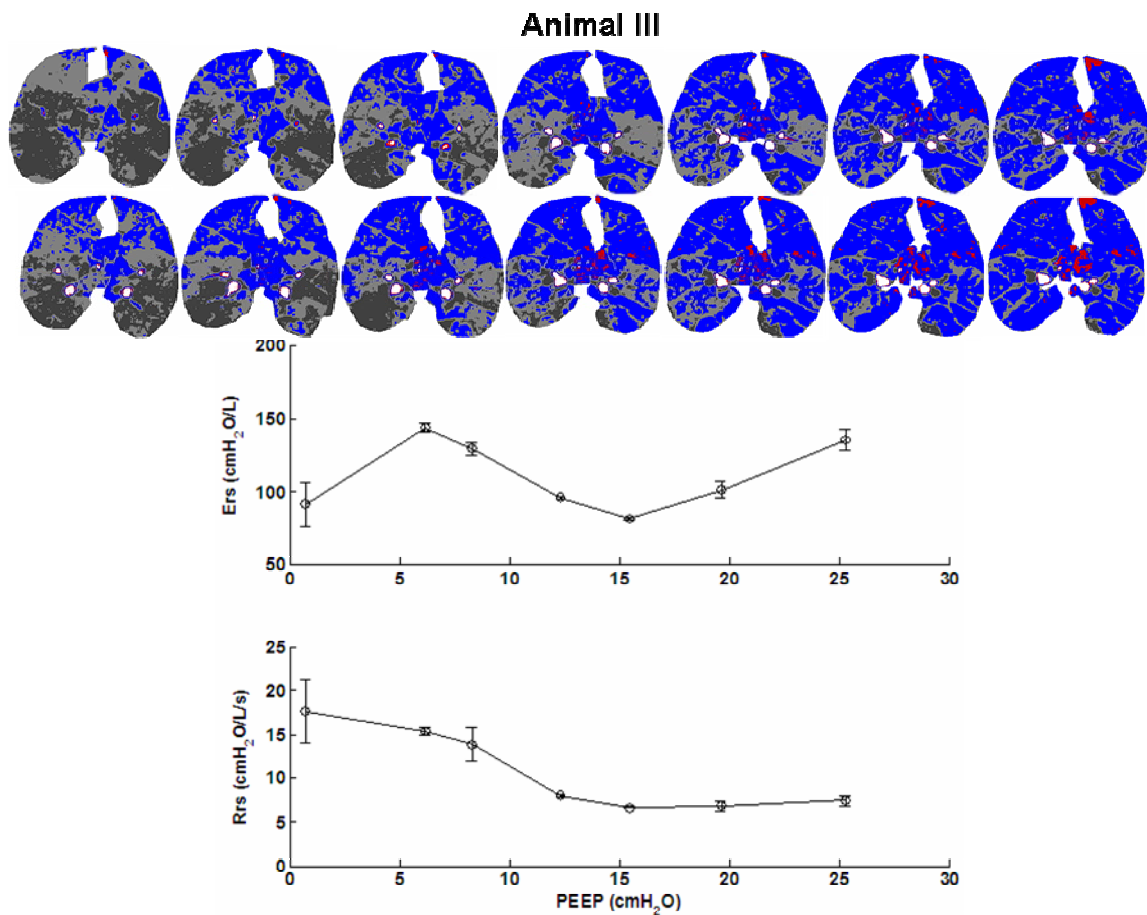


Figura 28: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal III, após a indução da lesão pulmonar, durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas modificadas com o sistema de cores para todas as PEEPs, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas.

Animal IV

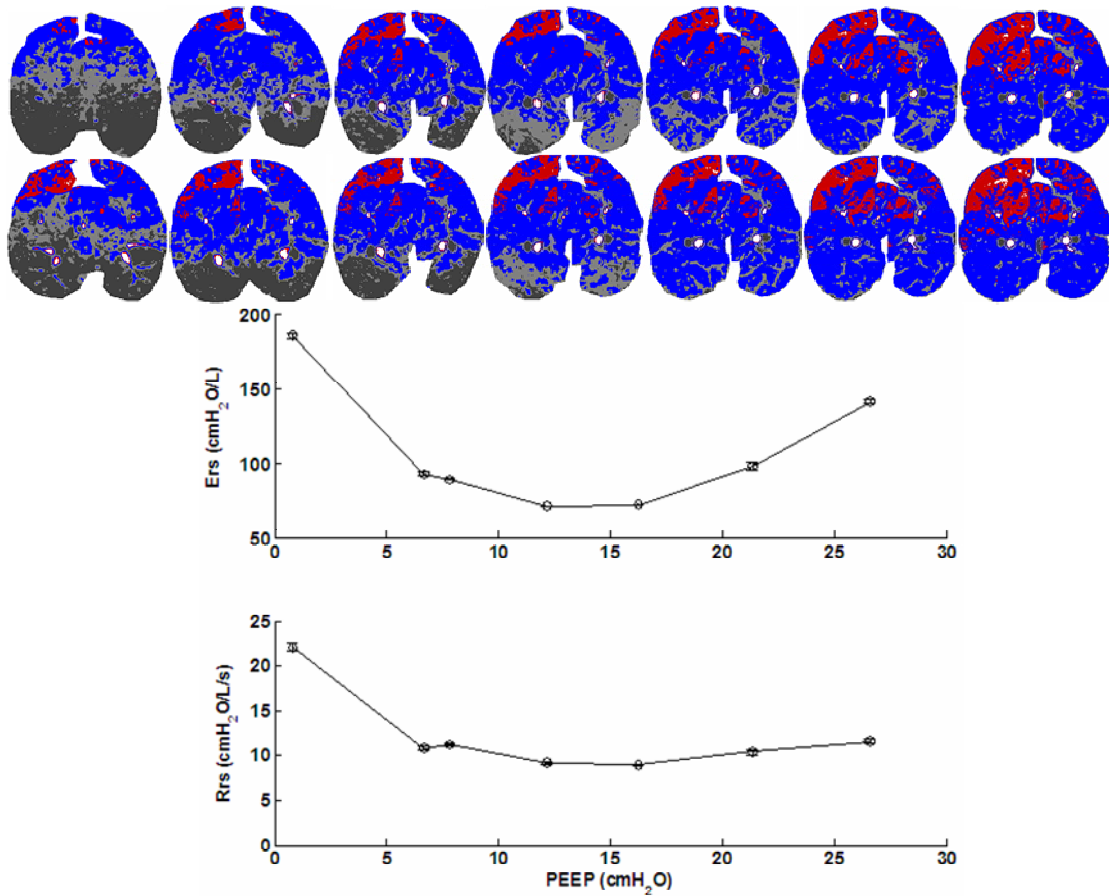


Figura 29: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal IV, após a indução da lesão pulmonar, durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas modificadas com o sistema de cores para todas as PEEPs, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas.

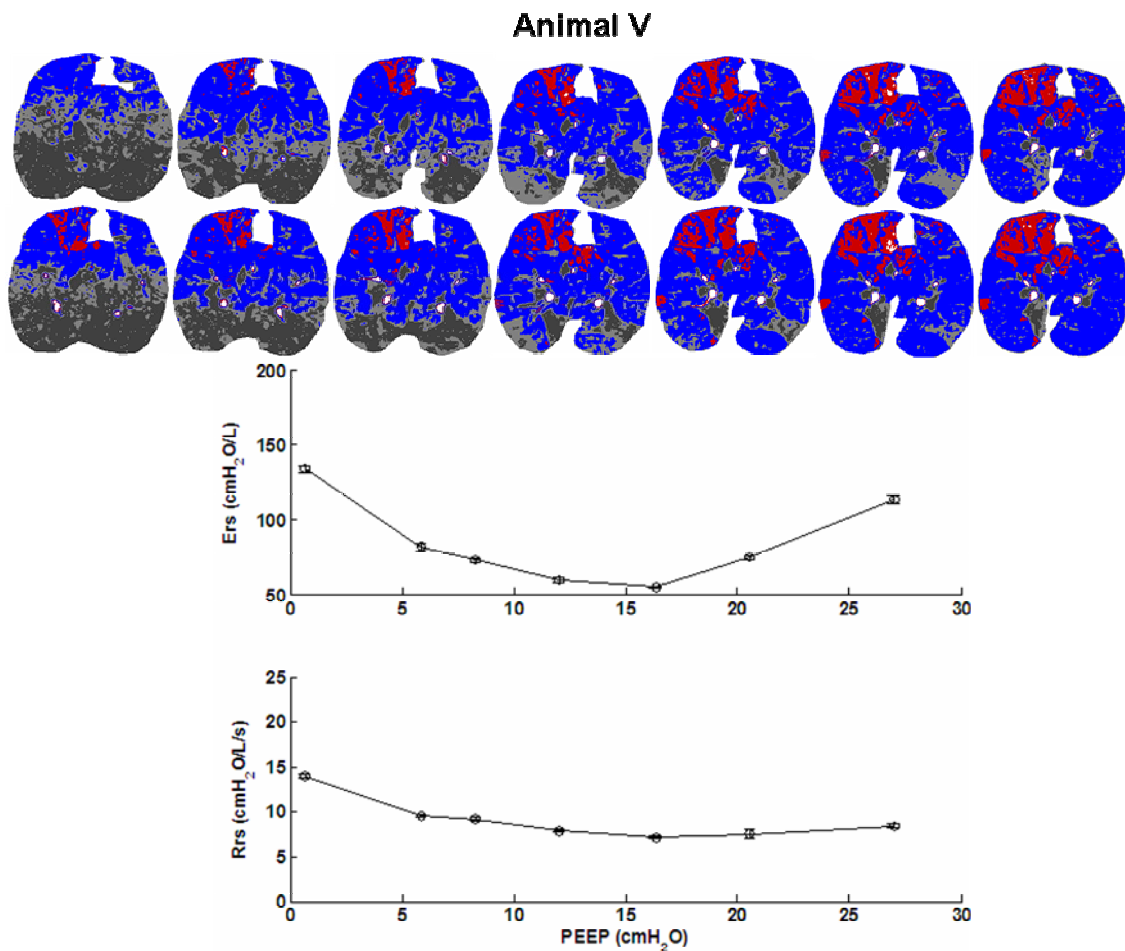


Figura 30: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal V, após a indução da lesão pulmonar, durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas modificadas com o sistema de cores para todas as PEEPs, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas.

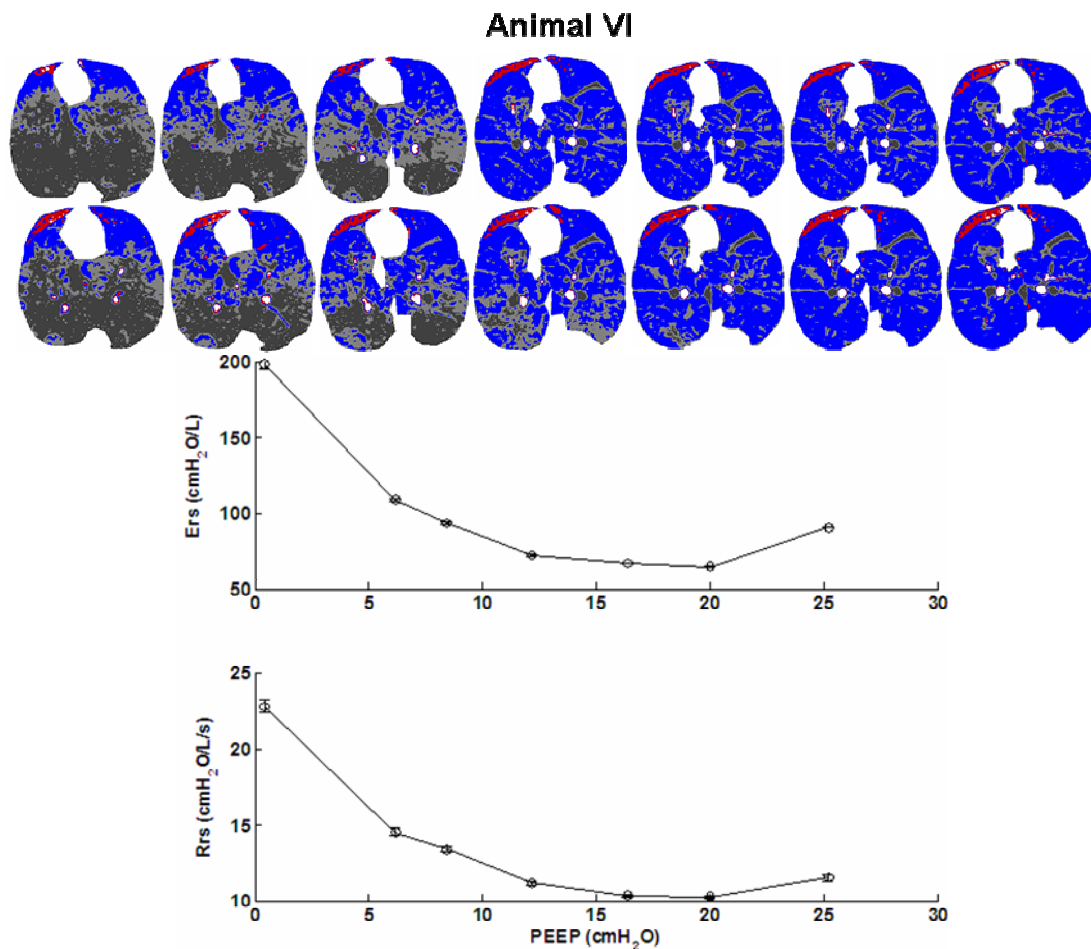


Figura 31: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal VI, após a indução da lesão pulmonar, durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas modificadas com o sistema de cores para todas as PEEPs, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas.

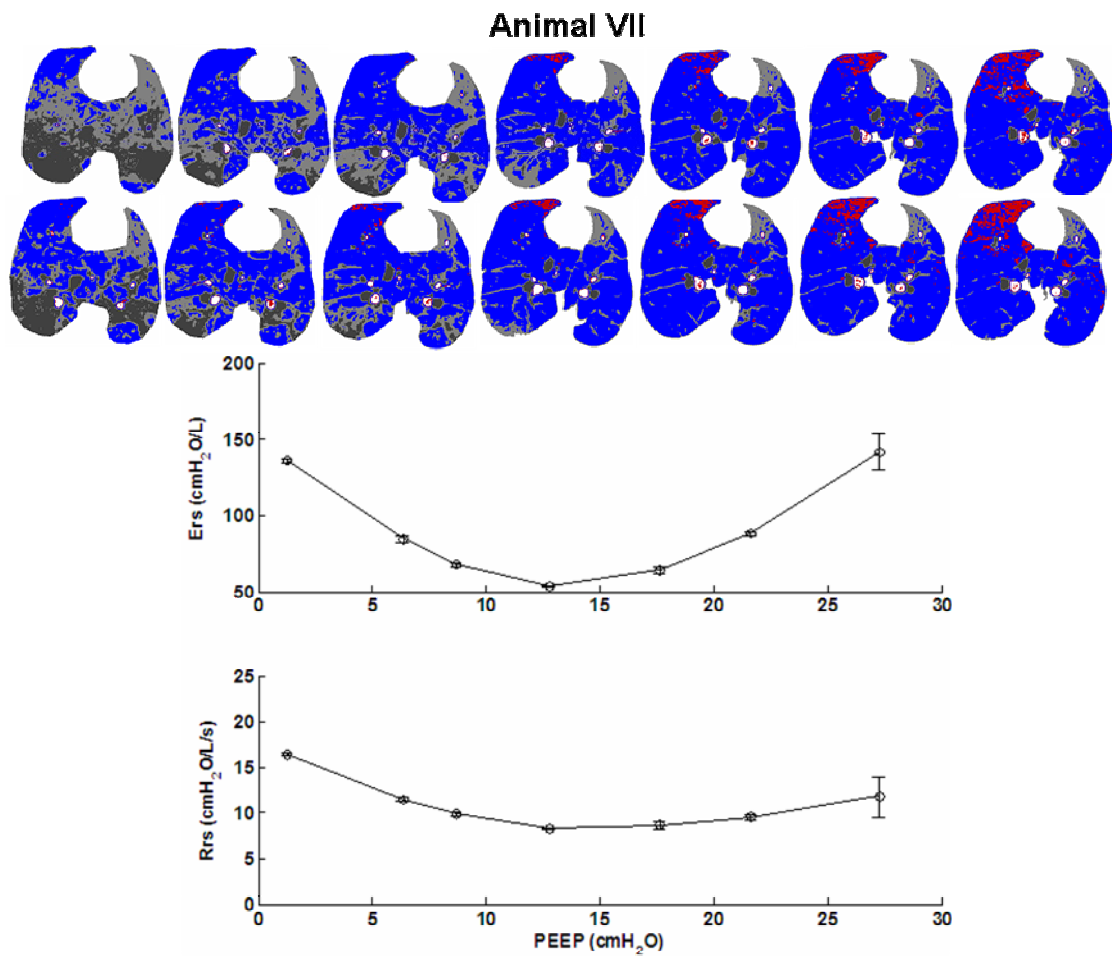


Figura 32: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal VII, após a indução da lesão pulmonar, durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas modificadas com o sistema de cores para todas as PEEPs, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas.

Animal VIII

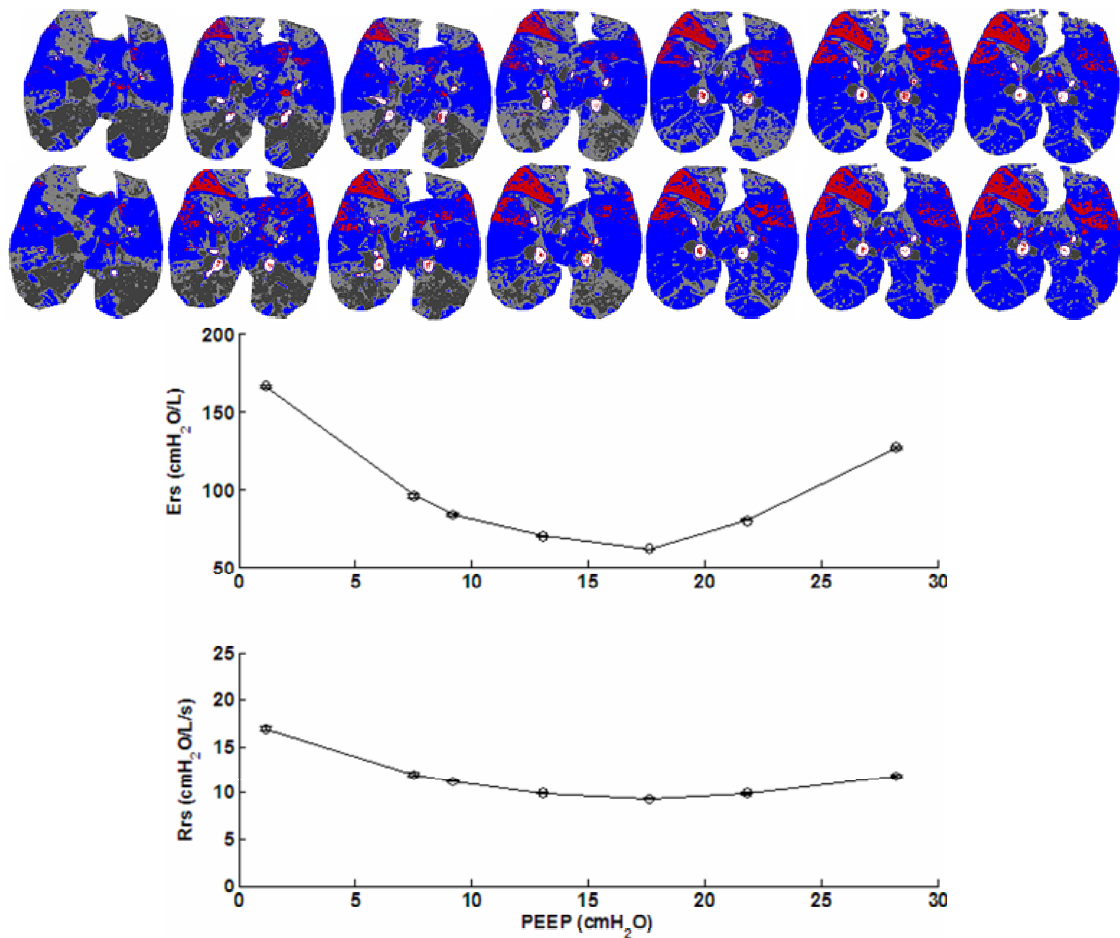


Figura 33: Comparação entre a distribuição da aeração, Ers e Rrs no animal VIII, após a indução da lesão pulmonar, durante a titulação da PEEP. As imagens são apresentadas modificadas com o sistema de cores para todas as PEEPs, nas pausas expiratória (seqüência acima) e inspiratória (seqüência abaixo). As regiões em vermelho indicam as áreas hiperinsufladas, azul as normalmente aeradas, cinza claro as pobremente aeradas e cinza escuro as não-aeradas.

Nas Figuras 34 a 36 pode-se observar o comportamento da distribuição dos compartimentos pulmonares ao final da expiração e inspiração, e da Ers em função da PEEP em cada um dos animais. Notar que para níveis de PEEP superiores a 16 cmH₂O, a Ers aumenta ao passo que, ocorre uma estabilização nas regiões normalmente aeradas com uma redução das áreas pobremente aeradas e um aumento das hiperinsufladas. Para níveis de PEEP entre 16 e 12 cmH₂O, as áreas normalmente aeradas decrescem com um aumento progressivo das áreas pobremente e não-aeradas. Finalmente para níveis de PEEP menores que 12 cmH₂O, a Ers aumenta enquanto as áreas normalmente e pobremente aeradas decrescem com um aumento substancial das regiões não-aeradas.

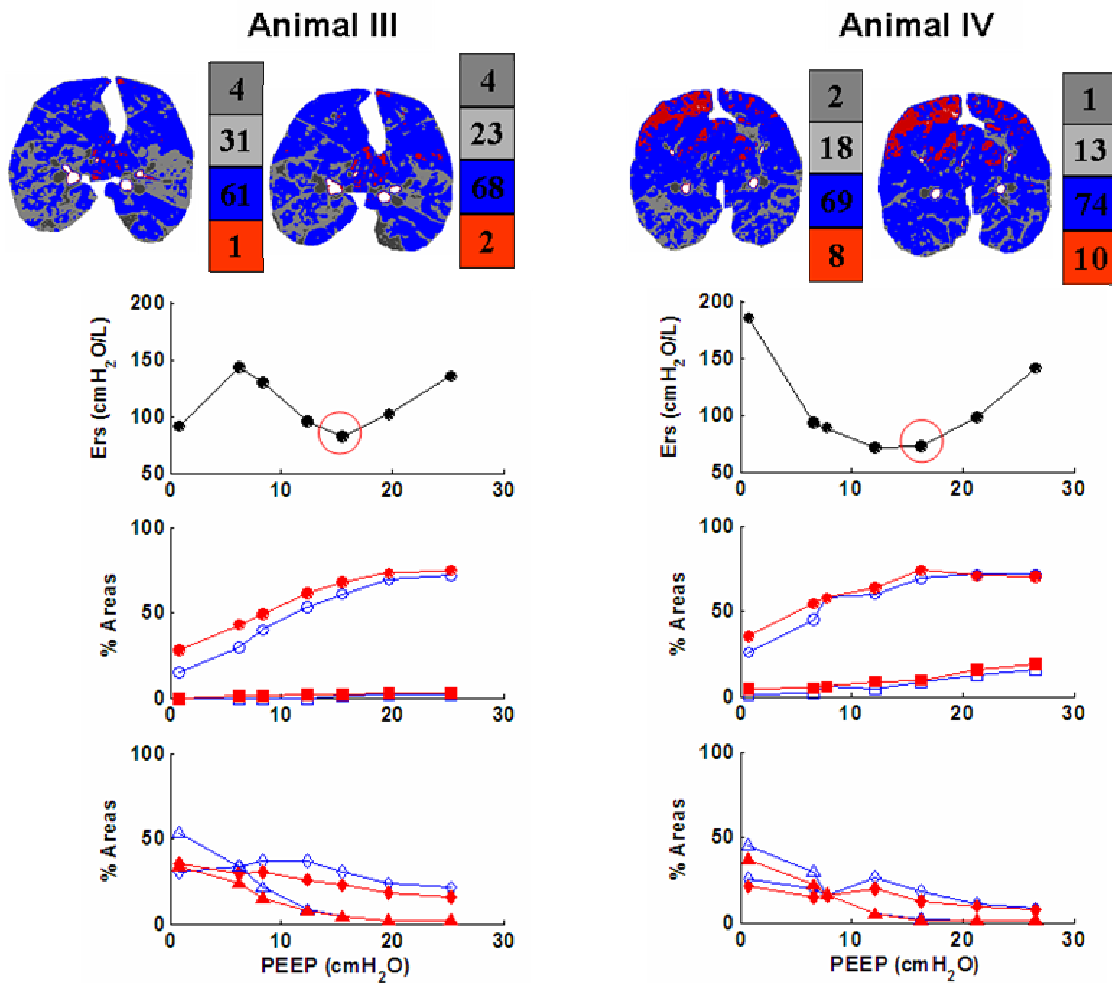


Figura 34: Comportamento da distribuição dos compartimentos pulmonares, durante a pausa expiratória (marcador aberto) e inspiratória (marcador fechado) e da Ers em função da PEEP nos animais III e IV. As áreas hiperinsufladas estão marcadas por quadrados, as normalmente aeradas por círculos, as pobremente aeradas por losangos e as não-aeradas por triângulos. O círculo aberto em vermelho destaca a PEEP de mínima Ers em cada animal e as imagens em pausa expiratória e inspiratória para este nível de PEEP são mostradas acima. O sistema de cores foi usado para marcar as áreas hipersufladas em vermelho, as normalmente aeradas em azul, as pobremente aeradas em ciza claro e as não-aeradas em cinza escuro. Ao lado de cada imagem são exibidos o valor percentual de cada compartimento em relação à área do pulmão no respectivo corte.

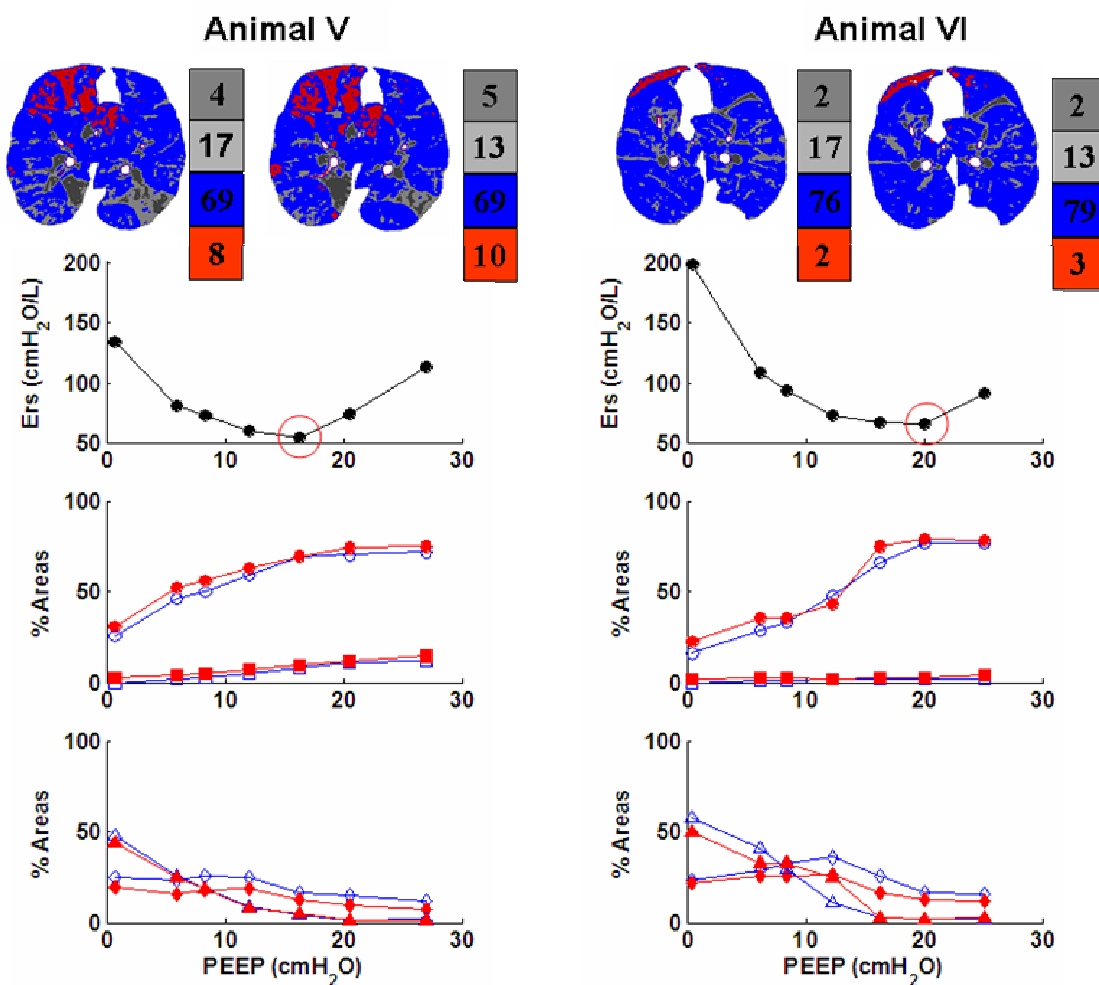


Figura 35: Comportamento da distribuição dos compartimentos pulmonares, durante a pausa expiratória (marcador aberto) e inspiratória (marcador fechado) e da Ers em função da PEEP nos animais V e VI. As áreas hiperinsufladas estão marcadas por quadrados, as normalmente aeradas por círculos, as pobremente aeradas por losangos e as não-aeradas por triângulos. O círculo aberto em vermelho destaca a PEEP de mínima Ers em cada animal e as imagens em pausa expiratória e inspiratória para este nível de PEEP são demonstradas acima. O sistema de cores foi usado para marcar as áreas hipersufladas em vermelho, as normalmente aeradas em azul, as pobremente aeradas em ciza claro e as não-aeradas em cinza escuro. Ao lado de cada imagem são exibidos o valor percentual de cada compartimento em relação a área do pulmão no respectivo corte.

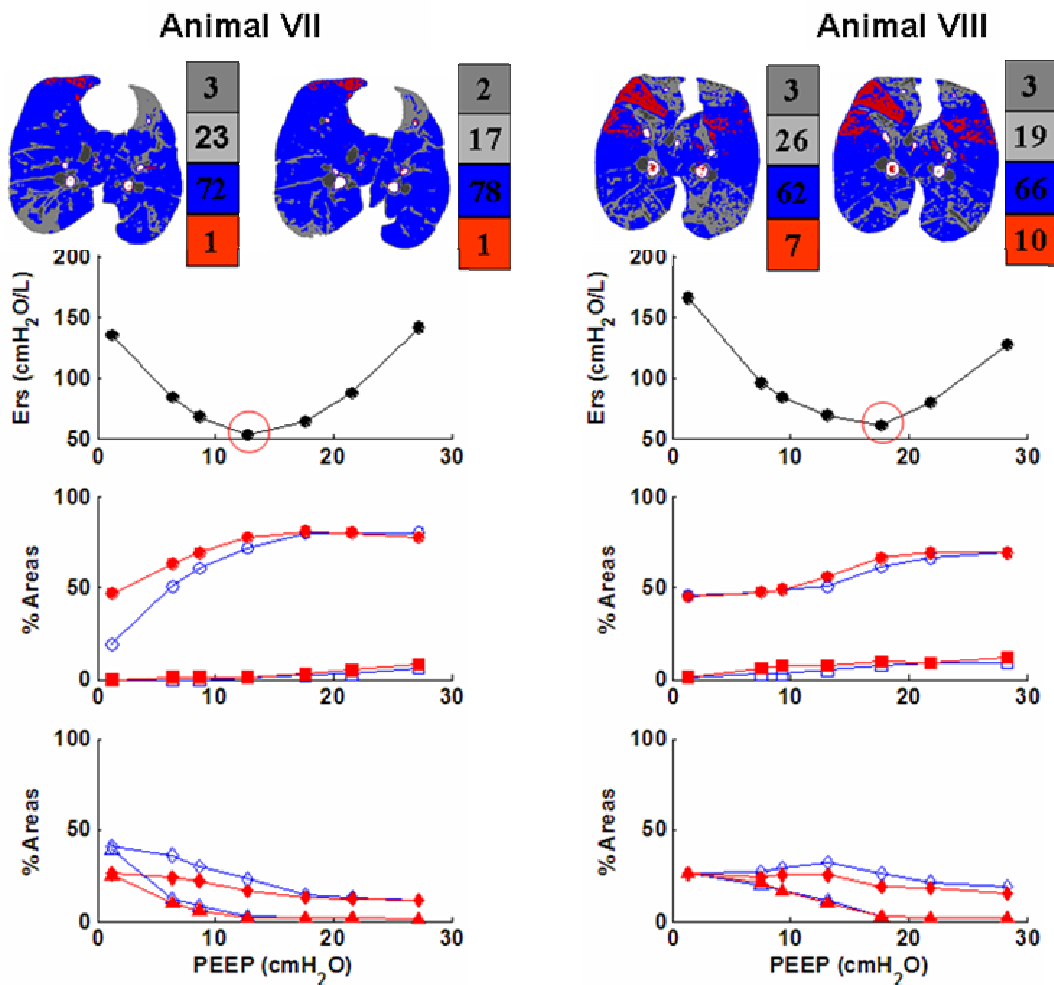


Figura 36: Comportamento da distribuição dos compartimentos pulmonares, durante a pausa expiratória (marcador aberto) e inspiratória (marcador fechado) e da Ers em função da PEEP nos animais VII e VIII. As áreas hiperinsufladas estão marcadas por quadrados, as normalmente aeradas por círculos, as pobremente aeradas por losangos e as não-aeradas por triângulos. O círculo aberto em vermelho destaca a PEEP de mínima Ers em cada animal e as imagens em pausa expiratória e inspiratória para este nível de PEEP são demonstradas acima. O sistema de cores foi usado para marcar as áreas hipersufladas em vermelho, as normalmente aeradas em azul, as pobremente aeradas em ciza claro e as não-aeradas em cinza escuro. Ao lado de cada imagem são exibidos o valor percentual de cada compartimento em relação a área do pulmão no respectivo corte.

IV.5 Comparação entre a Curva Pressão-Volume Dinâmica e a Distribuição da Aeração no Ciclo Ventilatório na SDRA.

A comparação entre a curvatura da curva PV dinâmica e a distribuição dos compartimentos pulmonares, pode ser observada nas Figuras 37 a 40. O $\%E_2$ e o parâmetro b foram calculados para cada nível de PEEP. As curvas em azul representam todos os ciclos no minuto anterior a cada aquisição de imagem. As em vermelho, são apenas o semi-ciclo inspiratório utilizado para o cálculo do parâmetro b. Os seis animais são representados, estando agrupados da esquerda para a direita e de cima para baixo, nos níveis de PEEP iguais a 26 cmH₂O (Figura 37), 16 cmH₂O (Figura 38), 8 cmH₂O (Figura 39) e 0 cmH₂O (Figura 40). Para cada animal, as respectivas imagens, obtidas em pausa expiratória e inspiratória, são mostradas.

Para os níveis de PEEP iguais a 26 e 16 cmH₂O, a elastância parece apresentar um discreto aumento ao longo da inspiração o que resulta em uma concavidade da relação PV voltada para cima (com formato côncavo). Entretanto, as variações nas regiões hiperinsufladas não são altas ao longo do ciclo ventilatório na PEEP de 26 cmH₂O nem ocorre redução das áreas normalmente aeradas. Para a PEEP de 16 cmH₂O, além de não se notar um grande aumento das áreas hiperinsufladas ao longo da inspiração ainda percebe-se algum aumento das áreas pobremente aeradas.

Na PEEP de 8 cmH₂O, não pareceu existir uma correspondência clara entre a concavidade da curva PV e a análise morfológica das imagens. A curva PV apresentou

um formato côncavo mais acentuado em relação a concavidade na PEEP de 16 cmH₂O (nos animais III, IV, V e VI) porém, as imagens não indicam variações significativas nas áreas hiperinsufladas ao longo da inspiração, existindo apenas uma discreta redução nas áreas pobremente aeradas, como pode ser visto na Figura 39.

Em ZEEP, a curva PV no início da inspiração nos animais III e IV, apresenta um formato côncavo, o que sugere hiperdistensão, e em seguida um formato convexo, sugerindo recrutamento. No animal III, entretanto, pode-se notar que ocorre uma importante re-aeração ao longo da inspiração sem evidências de hiperinsuflação enquanto que nos animais IV e V, a reeração ocorreu com alguma hiperinsuflação de áreas normalmente aeradas nas regiões não dependentes. Nos demais animais a reeração não pareceu ser acompanhada por hiperinsuflação e a curva PV continuou apresentando um formato ligeiramente côncavo (Figura 40).

De uma forma geral, os índices %E₂ e b sempre apontaram uma tendência a hiperdistensão, descrevendo um formato côncavo da curva PV, ao longo da inspiração em todos os níveis de PEEP, exceto nos animais III e IV em ZEEP onde o formato sigmóide da curva PV tornou a qualidade do ajuste dos modelos ruim ($R^2 > 0,8$).

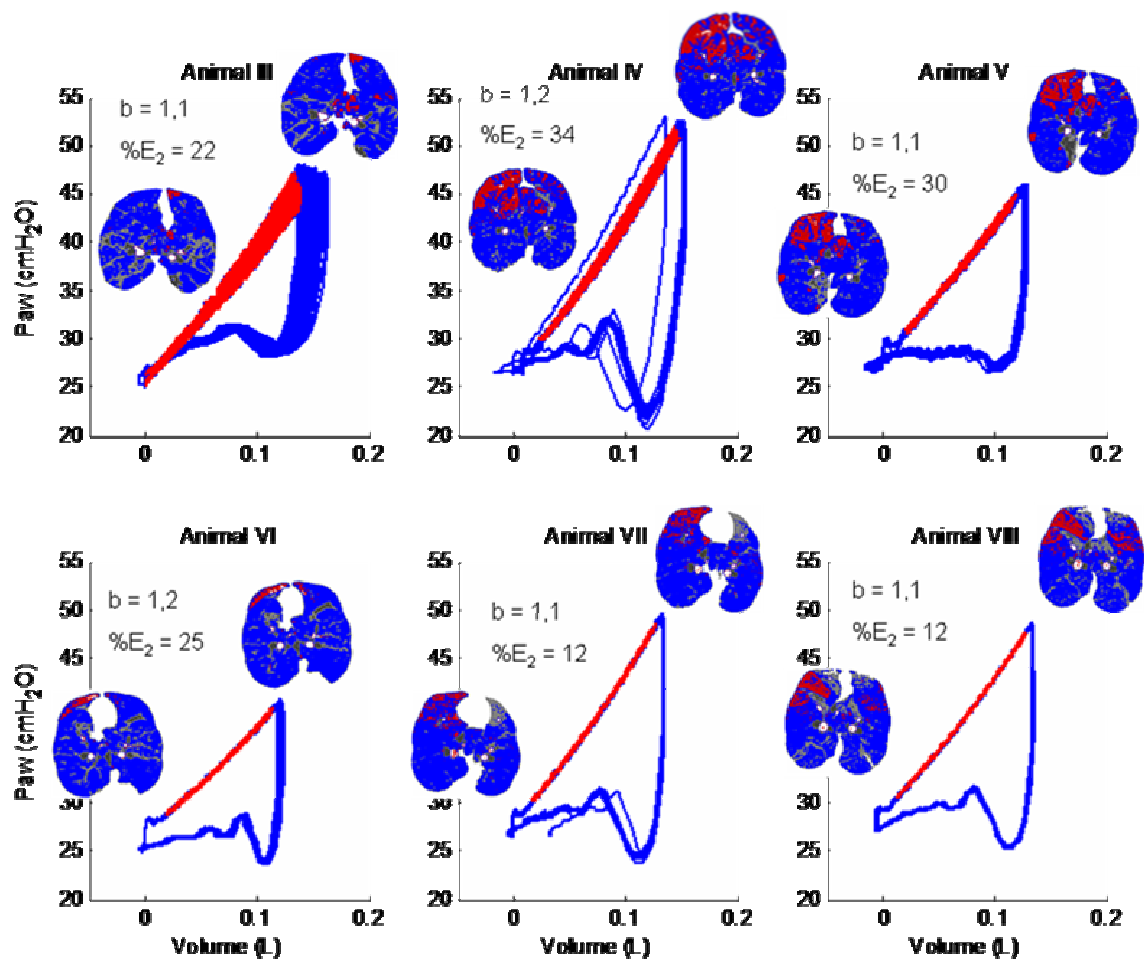


Figura 37: Comparação entre a concavidade da relação pressão-volume (curvas do último minuto antes de cada aquisição de imagem), quantificada pelos os índices $\%E_2$ e b , com as imagens obtidas nas pausas expiratórias e inspiratórias nos seis animais estudados, para PEEP de 26 cmH₂O. As linhas em vermelho representam os semi-ciclos inspiratórios, utilizados para o cálculo do parâmetro b , no minuto que antecede a aquisição das imagens em pausa expiratória.

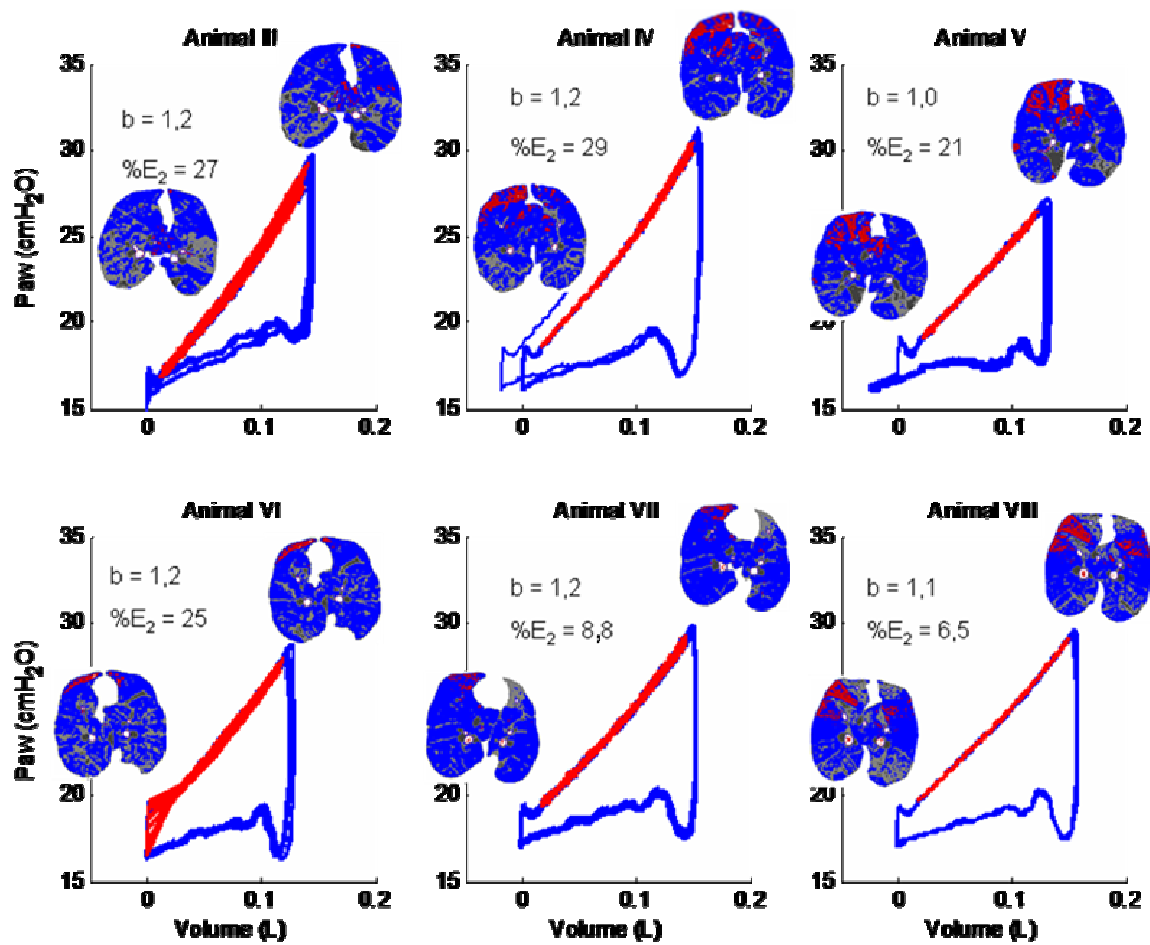


Figura 38: Comparação entre a concavidade da relação pressão-volume (curvas do último minuto antes de cada aquisição de imagem), quantificada pelos os índices $\%E_2$ e b , com as imagens obtidas nas pausas expiratórias e inspiratórias nos seis animais estudados, para PEEP de 16 cmH₂O. As linhas em vermelho representam os semi-ciclos inspiratórios, utilizados para o cálculo do parâmetro b , no minuto que antecede a aquisição das imagens em pausa expiratória.

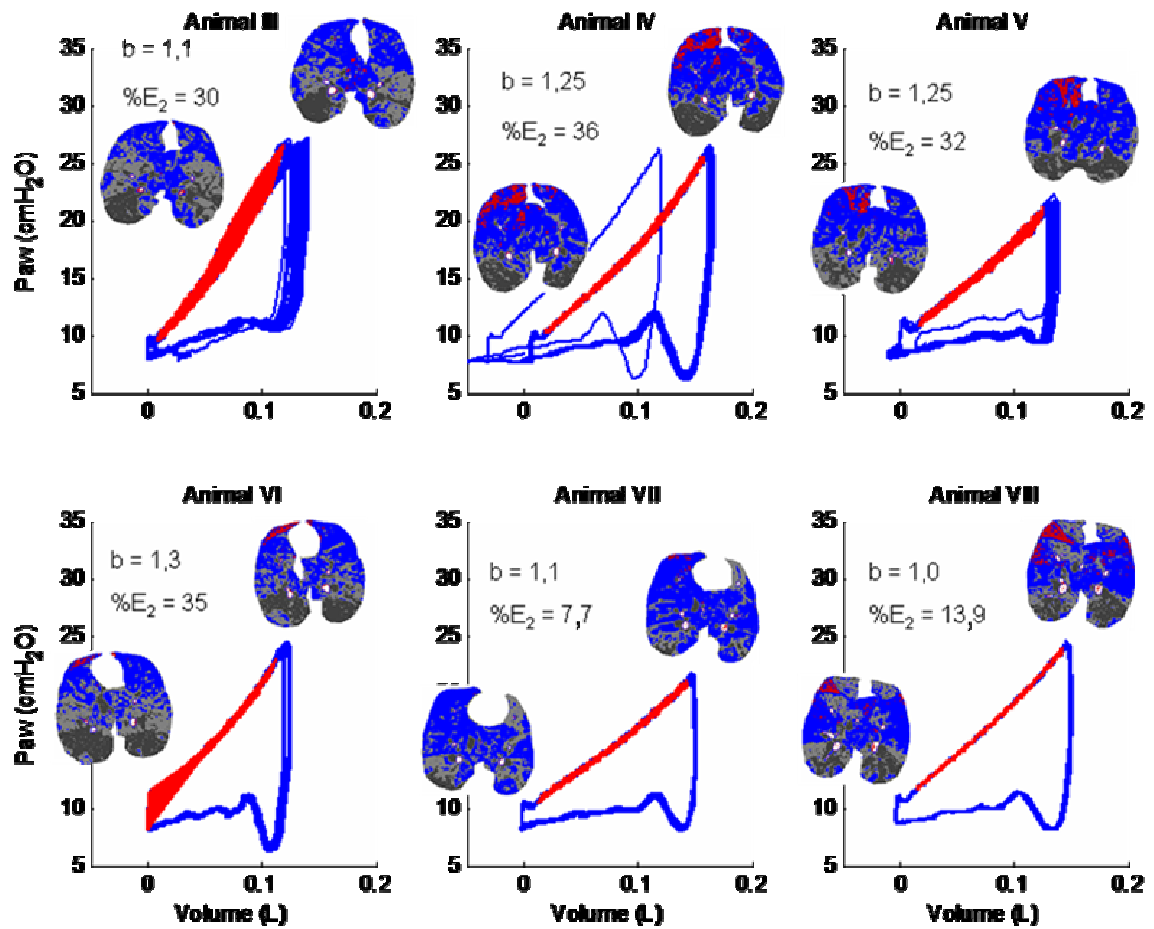


Figura 39: Comparação entre a concavidade da relação pressão-volume (curvas do último minuto antes de cada aquisição de imagem), quantificada pelos os índices $\%E_2$ e b , com as imagens obtidas nas pausas expiratórias e inspiratórias nos seis animais estudados, para PEEP de 8 cmH_2O . As linhas em vermelho representam os semi-ciclos inspiratórios, utilizados para o cálculo do parâmetro b , no minuto que antecede a aquisição das imagens em pausa expiratória.

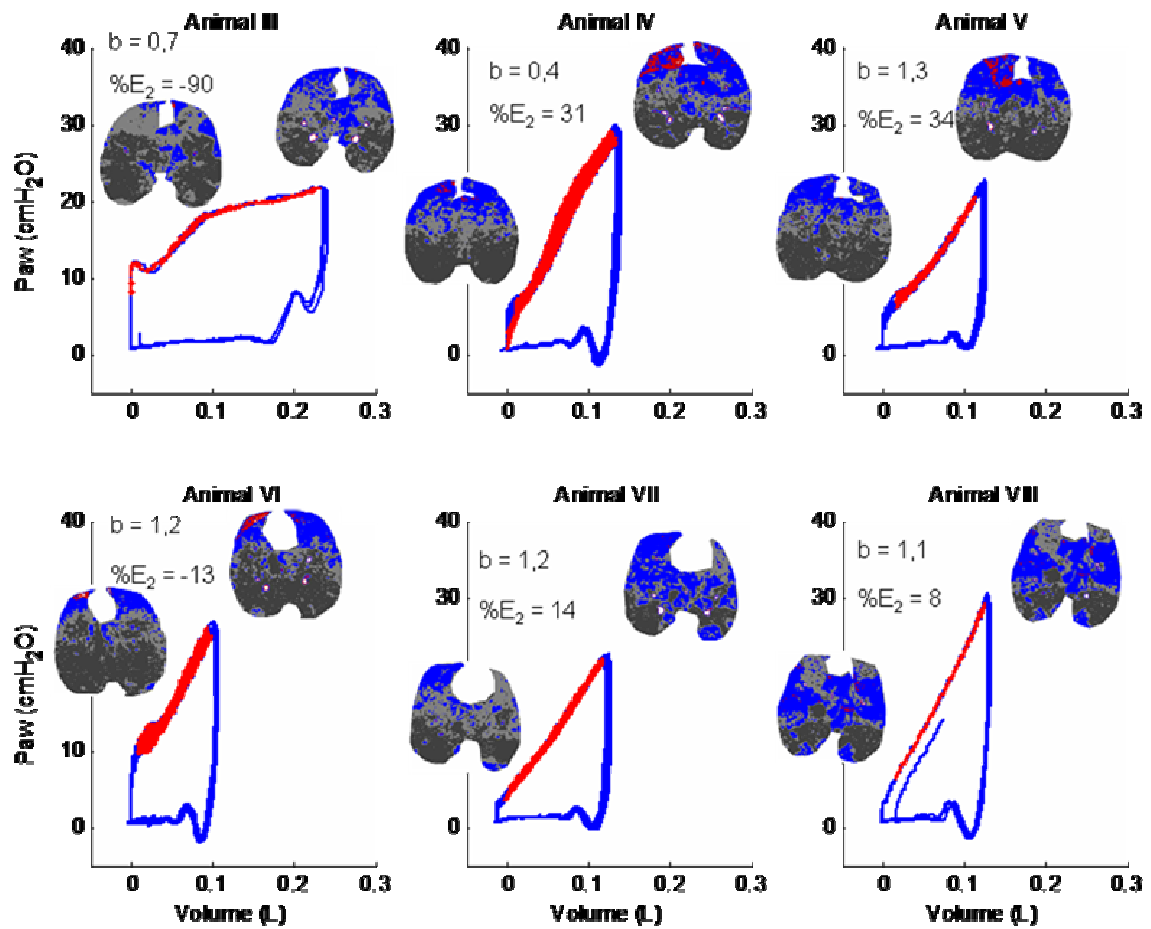


Figura 40: Comparação entre a concavidade da relação pressão-volume (curvas do último minuto antes de cada aquisição de imagem), quantificada pelos índices $\%E_2$ e b , com as imagens obtidas nas pausas expiratórias e inspiratórias nos seis animais estudados, para ZEEP. As linhas em vermelho representam os semi-ciclos inspiratórios, utilizados para o cálculo do parâmetro b , no minuto que antecede a aquisição das imagens em pausa expiratória.

Para se verificar a possível existência de um gradiente crânio-caudal, e avaliar o nível de representatividade da região juxta-diafragmática em relação a distribuição da aeração de todo o pulmão, cortes tomográficos foram adquiridos em três níveis anatômicos (apical, médio e juxta-diafragmático) na PEEP de 26 cmH₂O em pausas ao final da expiração e da inspiração. Na Figura 41 pode-se observar imagens de CT nos níveis apical, médio e juxta-diafragmático e os seus correspondentes histogramas de distribuição dos *voxels*, nos animais III e IV. Notar que, de fato, o gradiente ântero-posterior parece ser mais importante que o gradiente crânio-caudal e que a região juxta-diafragmática apresenta uma distribuição da aeração semelhante aos demais níveis anatômicos sendo portanto, representativa para a análise da distribuição da aeração de todo o pulmão.

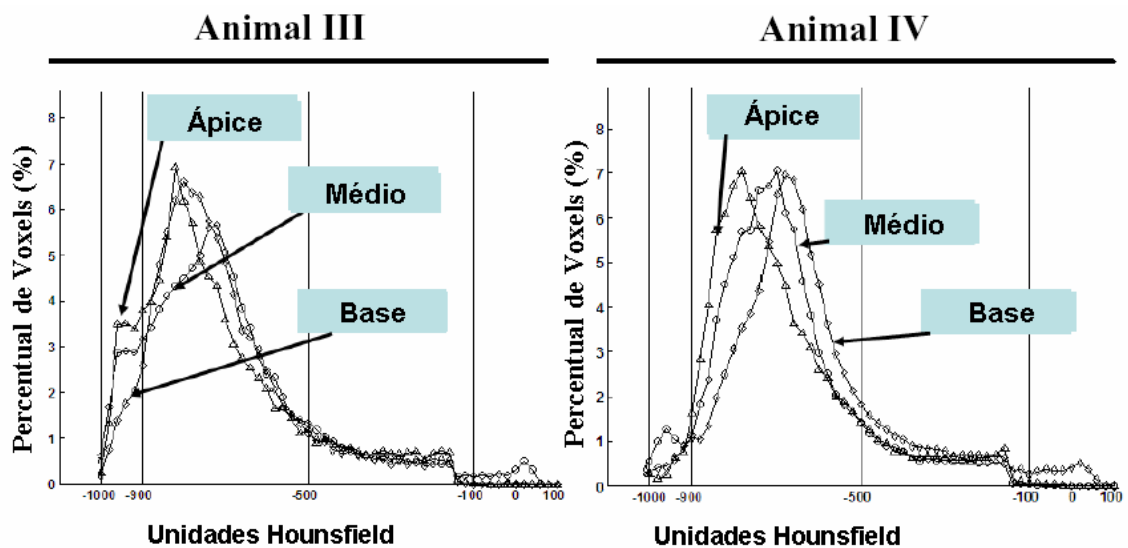
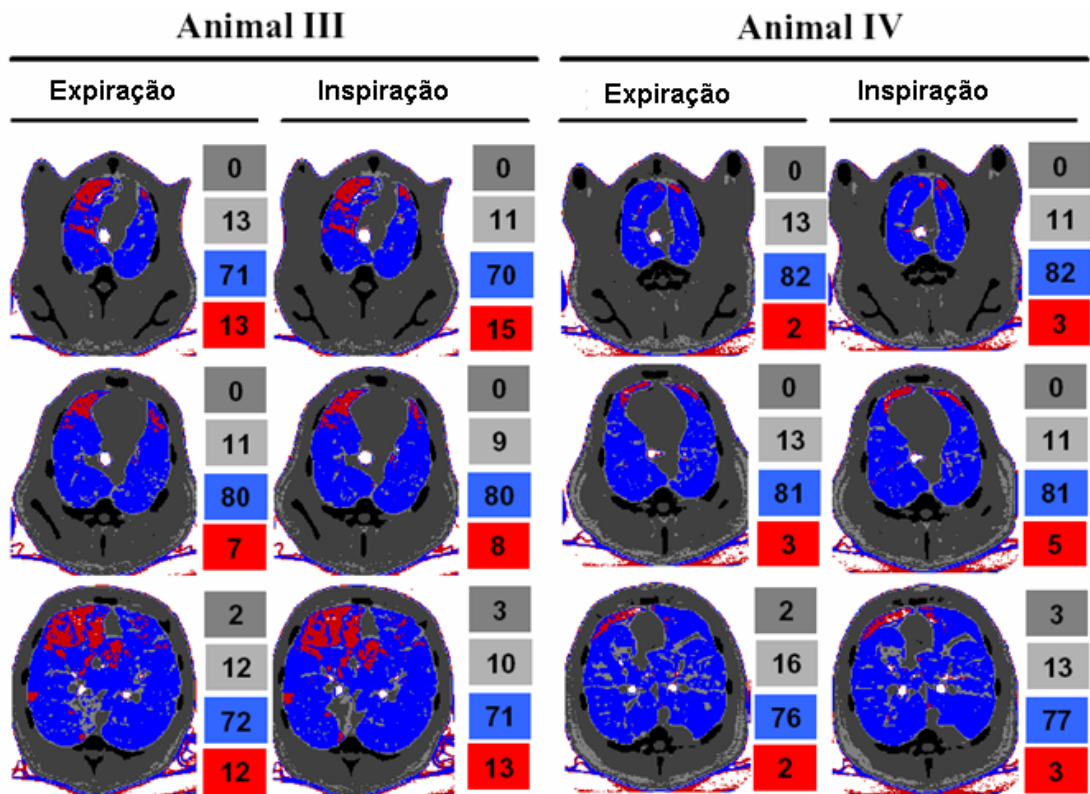


Figura 41: Alterações comparativas da aeração pulmonar em diferentes níveis anatômicos na PEEP de 26 cmH₂O nos animais III (à esquerda) e IV (à direita). O painel superior mostra imagens das porções apical, média e juxta-diafragmática durante pausas expiratória e inspiratória. O painel inferior mostra os respectivos histogramas de distribuição dos *voxels* para cada imagem.

V Discussão

V.1 Distribuição da Aeração e Propriedades Elásticas na Condição Normal

O principal objetivo do presente estudo consistiu na avaliação da correspondência entre a monitoração da Ers, estimada a partir de modelos lineares ou modelos alternativos que assumem uma dinâmica não linear da Ers ao longo da inspiração, com a distribuição da aeração pulmonar obtida através de CT de tórax. Dentro deste contexto pode-se notar que a redução da PEEP, mantendo-se uma estratégia ventilatória protetora (V_T entre 8 a 9 ml/kg) em animais saudáveis, resultou em importantes alterações tanto na Ers (Figura 14) quanto na distribuição da aeração pulmonar (Figuras 15 a 20). De uma forma geral, o pico dos histogramas da distribuição mediana dos *voxels* desviou-se para a direita na medida em que a PEEP foi reduzida durante a titulação (Figura 21). Desta forma, parece ter existido uma progressiva conversão de áreas hiperinsufladas em áreas normalmente aeradas e parte destas em pobremente aeradas com a redução da PEEP. Resultados similares foram apresentados por PUYBASSET *et al.* (2000) usando variações da PEEP em humanos ventilados mecanicamente.

Altos níveis de PEEP (maiores que 8 cmH₂O) resultaram no aparecimento de grandes áreas hiperinsufladas (> 30%). Com a redução da PEEP, as áreas hiperinsufladas diminuíram com um aumento concomitante das áreas normalmente aeradas. As áreas não-aeradas foram sempre menores que 4% ao longo de toda a titulação e as pobremente aeradas apenas aumentaram de forma consistente quando a PEEP foi menor que

6 cmH₂O, atingindo um máximo em ZEEP (entre 10 a 21%, ao final da expiração), como pode ser visto na Figura 22.

Interessantemente, as áreas hiperinsufladas continuaram sendo observadas mesmo em ZEEP (representando 0% a 7% da área pulmonar ao final da expiração e 4 a 17% ao final da inspiração). Resultados similares foram apresentados por DAVID *et al.* (2005) utilizando uma técnica de CT-scan com resolução temporal (CT dinâmica) em suínos saudáveis (com massa corporal entre 23 e 27 kg) sob ventilação mecânica controlada com uma PEEP entre 0 e 5 cmH₂O e V_T de 12 ml/kg. Estes achados parecem apontar para dois aspectos relacionados ao modelo animal do presente estudo: primeiramente os suínos estão posicionados em supino (decúbito dorsal), que representa uma posição bastante incomum para estes animais. Nesta posição pode ter ocorrido uma restrição do dorso aumentando a impedância regional, promovendo um direcionamento do ar inspirado para as regiões não-dependentes. De fato, as áreas hiperinsufladas sempre foram observadas nas porções não - dependentes, para valores de PEEP menores que 8 cmH₂O (Figura 15-20). Um outro aspecto diz respeito a anatomia da parede torácica dos suínos; a forma mais arredondada do tórax em comparação com o tórax dos humanos, gera um maior gradiente de pressão pleural entre as porções dependentes e não-dependentes. Além disso, o fato do esterno do suíno apresentar menor mobilidade que o esterno dos humanos, pode fazer com que a pressão transpulmonar nas regiões não-dependentes próximas ao esterno seja maior, o que favorece a hiperinsuflação alveolar.

O comportamento da Ers com a redução da PEEP era esperado e reproduziu os resultados descritos por JANDRE *et al.* (2004), utilizando um modelo suíno da mesma

faixa de peso, ventilado segundo a mesma estratégia em posição supina, com uma estratégia de ajuste da PEEP baseada numa titulação decrescente similar à do presente estudo. De uma forma geral a Ers diminuiu com a redução da PEEP passando por uma região de mínima Ers entre 8 e 4 cmH₂O tornado a subir até a ZEEP. Para níveis de PEEP menores que 8 cmH₂O, as áreas normalmente aeradas atingiram um platô em torno de 80% da área total do pulmão selecionada (Figura 22).

Como pode ser observado na Figura 22, níveis de PEEP diferentes daqueles de mínima Ers, promoveram aumentos da Ers com alterações distintas na aeração pulmonar. Para PEEPs maiores que 8 cmH₂O, percebe-se uma redução das áreas normalmente aeradas (de 64,5% na PEEP de 8 cmH₂O para 40% na PEEP de 16 cmH₂O nas pausas ao final da expiração e de 56,5% para 28% nas pausas ao final da inspiração) e um aumento proporcional nas áreas hiperinsufladas (de 22% na PEEP de 8 cmH₂O para 50% na PEEP de 16 cmH₂O nas pausas ao final da expiração e de 35% para 63,5% nas pausas ao final da inspiração). Nestas condições, também foi possível observar um aumento da Ers ao longo da inspiração, dado que a curvatura da curva PV dinâmica inspiratória exibia um formato côncavo e os parâmetros b e $\%E_2$ sugeriram hiperdistensão pulmonar (Figura 24). De forma contrária, a redução da PEEP para níveis menores que 4 cmH₂O promoveu um aumento da Ers com um aumento concomitante nas áreas pobremente aeradas (de 8,6% na PEEP de 4cmH₂O para 15,5% em ZEEP nas pausas ao final da expiração e de 5,6% para 6,5% nas pausas ao final da inspiração) e uma redução das áreas hiperinsufladas (de 10,8% para 3% em ZEEP nas pausas ao final da expiração e de 19,5% para 13,5% nas pausas ao final da inspiração), sem maiores alterações nas áreas

normalmente aeradas (entre 76 e 78,5% para PEEP < 4 cmH₂O nas pausas ao final da expiração e de 71% para 76,6% nas pausas ao final da inspiração). Nestas condições, a curvatura da curva PV dinâmica exibiu um formato convexo e os parâmetros b e %E₂ sugeriram recrutamento cíclico de unidades alveolares ou vias aéreas (Figura 26) apontando uma redução da Ers durante a inspiração. Pode-se notar também, que a reaeração cíclica aumentou para PEEPs menores que 4 cmH₂O (de 3,5% na PEEP de 4 cmH₂O para 6,8% em ZEEP) o que condiz com a forma convexa da curva PV dinâmica na inspiração. Para PEEPs maiores que 8 cmH₂O, ocorreu um aumento na hiperinsuflação ao longo da inspiração (Figura 23) com uma queda progressiva das áreas normalmente aeradas no ciclo ventilatório e a observação de um formato côncavo no ramo inspiratório da curva PV dinâmica. Desta forma, a região de mínima Ers parece marcar um compromisso entre a maximização das áreas normalmente aeradas e a minimização da reaeração e da hiperinsuflação cíclica.

Por outro lado, a PEEP de 8 cmH₂O marcou o ponto onde o ramo inspiratório da curva PV dinâmica exibiu, pela primeira vez, um formato convexo, já sugerindo discreto recrutamento ao longo da inspiração. Contudo, as imagens indicaram que as áreas provavelmente aeradas corresponderam apenas a algo em torno de 6% da área pulmonar e que não ocorreu grandes alterações deste compartimento ao longo da inspiração; por outro lado, as áreas hiperinsufladas corresponderam a cerca de 20% ao final da expiração, chegando a 35% da área pulmonar ao final da inspiração. Esta aparente contradição pode ser explicada pelo fato de que o nível do corte utilizado no presente trabalho, imediatamente acima do diafragma, parece não ser representativo para as áreas

pobrememente e não-aeradas na medida em que estas parecem ser mais abundantes nas regiões pulmonares ao nível das hemicúpulas diafragmáticas (FROESE *et al.*, 1974; REBER *et al.*, 1998). De fato, na Figura 27 nota-se que na PEEP de 8 cmH₂O existe um desvio dos histogramas com maior ocorrência de áreas pobrememente aeradas em cortes caudais abaixo do nível justa-diafragmático utilizado neste trabalho. Adicionalmente, sabe-se que o *voxel* localizado nas regiões pobrememente e não-aeradas amostra cerca de 4 a 5 vezes mais tecido que um *voxel* nas regiões hiperinsufladas (REBER *et al.*, 1996). Desta forma, embora a fração de áreas pobrememente aeradas tenha sido de apenas 6%, estes *voxels* amostraram algo em torno de 24 a 30% do tecido pulmonar representado pela área do corte tomográfico.

A análise da distribuição das áreas não-aeradas não apresentou qualquer dependência com a PEEP nem indicou a formação de atelectasia com a redução da mesma. Desta forma, o aumento da Ers em baixos níveis de PEEP, hipoteticamente parece ser atribuído ao recrutamento e de-recrutamento cíclico de pequenas vias aéreas com aprisionamento do gás alveolar, correspondendo as áreas pobrememente aeradas observadas na análise morfológica das imagens de CT. Esta hipótese se mostra plausível na medida em que se cada voxel amostra centenas de alvéolos e sua imagem representa a radiopacidade média da aeração da região acinar, incluindo os bronquíolos terminais; conseqüentemente o colapso de uma pequena via aérea, com aprisionamento de gás no alvéolo pode resultar em uma redução da relação gás/tecido, mas não o suficiente para indicar colapso (VIEIRA *et al.*, 2005). Adicionalmente, parece pouco provável que as áreas normalmente aeradas sejam hiperinsufladas sem que haja nenhuma reaeração de

áreas pobremente e não-aeradas (MALBOISSON *et al.*, 2001). Como pode ser observado na Figura 22 para ZEEP, ao passo que ocorreu uma significativa reaeração ao longo da inspiração, as áreas normalmente aeradas permaneceram inalteradas, provavelmente em consequência de uma proporcional hiperinsuflação de alguns alvéolos normalmente aerados, principalmente nas regiões não-dependentes, como pode ser visto nas Figuras 15 – 20 para o nível de ZEEP.

A contribuição da parede torácica no cômputo da Ers não foi verificada no presente protocolo. DE ROBERTIS *et al.* (2001) sugerem que a elastância da parede torácica, em suínos jovens anestesiados e paralisados, ventilados mecanicamente na posição supina, pode contribuir de forma significativa para a Ers. Desta forma, é possível que o aumento da Ers para PEEPs menores que 4 cmH₂O possa ser atribuída a um aumento da elastância de parede. Entretanto, durante os seis minutos do degrau de ZEEP, pode-se observar em todos os animais (Figura 41), um lento e progressivo aumento da Ers que não pode ser explicado pela mecânica de parede, devendo portanto, ser atribuído à mecânica de pulmão. Adicionalmente, notou-se um aumento significativo da Rrs com a redução da PEEP de 4 cmH₂O para ZEEP, como pode ser observado nas Figuras 15 – 20, o que poderia ser atribuído ao fechamento progressivo de pequenas vias aéreas (SUKI *et al.*, 2000).

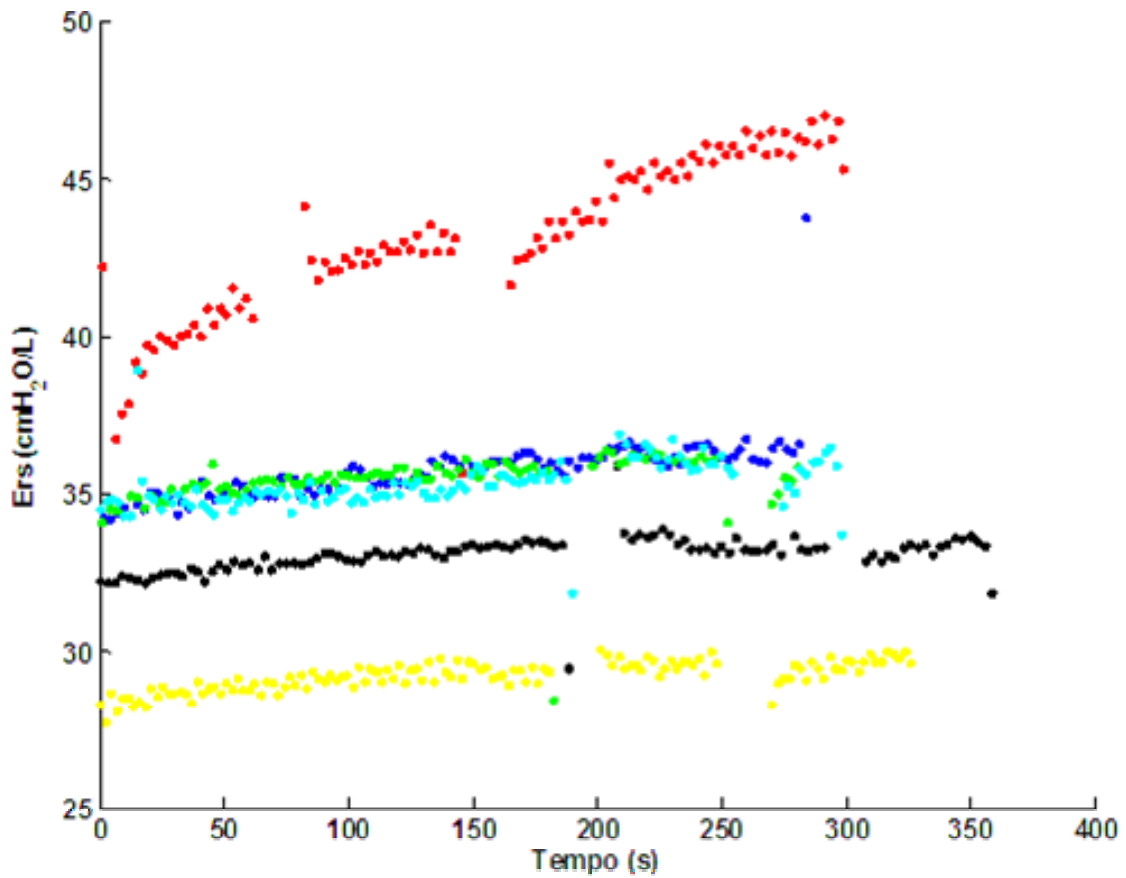


Figura 41: Dinâmica da elastância do sistema respiratório ao longo do degrau de PEEP igual a 0 cmH₂O. Cada cor representa um animal estudado. Notar o aumento da Ers em todos os animais.

De acordo com os resultados apresentados para a titulação da PEEP na condição normal, parece que o ajuste da PEEP baseado na monitoração da Ers guarda uma valiosa correspondência com a distribuição da aeração pulmonar obtida através da CT de tórax. Adicionalmente, a monitoração da concavidade da curva PV dinâmica pode fornecer dados adicionais sobre a distribuição da aeração e a dinâmica entre os compartimentos pulmonares no ciclo ventilatório.

V.2 Distribuição da Aeração e Propriedades Elásticas na Condição na ALI

Após a manobra de recrutamento, a titulação da PEEP com uma estratégia protetora de ventilação resultou em uma queda da Ers atingindo um mínimo na PEEP de 16 cmH₂O (animais III, IV, V e VIII), 12 cmH₂O (animal VII) e 20 cmH₂O (animal VI). De forma interessante, pode-se notar que a dinâmica da Ers foi similar a da Rrs durante a titulação em todos os animais estudados (Figuras 28 a 33). Provavelmente este efeito possa ser atribuído tanto a redução do volume de pulmão normalmente aerado, quanto ao fechamento de pequenas vias aéreas com a redução da PEEP. A progressiva redução da PEEP resultou em um aumento das áreas pobremente e não aeradas, principalmente nas regiões dependentes. As áreas hiperinsufladas, predominantemente localizadas nas regiões não-dependentes, também apresentaram um decréscimo com a redução da PEEP embora persistissem, mesmo em ZEEP (nos animais IV, V e VI) especialmente ao final da inspiração (Figuras 28 a 33).

A redução da PEEP de 26 cmH₂O até a PEEP de mínima Ers promoveu uma redução das áreas hiperinsufladas com um aumento concomitante das áreas pobremente aeradas. Entretanto, as áreas normalmente aeradas permaneceram praticamente inalteradas durante este intervalo em todos os animais (Figuras 34 a 36). A PEEP de mínima Ers pareceu apontar para o valor de PEEP que minimizou o estresse mecânico pulmonar com prevalência de áreas normalmente aeradas coexistindo com áreas pobremente aeradas e hiperinsufladas. Este compromisso entre a maximização das áreas normalmente aeradas com a minimização das áreas pobremente aeradas e hiperinsufladas

na PEEP de mínima Ers reproduziu os resultados descritos na titulação da PEEP na condição normal anteriormente discutidos no presente trabalho.

Um contraste na distribuição da aeração entre as condições normal e ALI pode ser observado para PEEPs maiores que a PEEP de mínima Ers. No grupo normal, a Ers praticamente dobrou entre a PEEP de mínima Ers e a PEEP de 16 cmH₂O com um correspondente aumento das áreas hiperinsufladas e uma redução concomitante das áreas normalmente aeradas, sugerindo uma correspondência direta entre a hiperinsuflação de áreas normalmente ventiladas e o estresse mecânico dos septos alveolares. Após a lesão pulmonar, uma ampliação similar da Ers entre a PEEP de mínima Ers e a PEEP de 26 cmH₂O, correspondeu apenas a um discreto aumento das áreas hiperinsufladas com uma redução das pobremente aeradas porém, sem nenhuma modificação expressiva nas áreas normalmente aeradas. Desta forma, o aumento da Ers na condição ALI não deve ser exclusivamente atribuído ao estresse mecânico produzido pela hiperinsuflação de alvéolos normalmente aerados. Uma hipótese decorrente, é a de que a interface entre os alvéolos normalmente aerados e as regiões pobremente e não aeradas possa ser um outro foco importante de estresse mecânico em um pulmão sob lesão aguda.

O papel da interface entre alvéolos de diferentes complacências como foco de estresse mecânico foi inicialmente proposto por MEAD *et al.* (1970) em um estudo acerca das propriedades elásticas do pulmão com um modelo mecânico do parênquima pulmonar. Os autores demonstraram que a interdependência entre os septos alveolares de áreas normalmente aeradas e não aeradas recebe um grande estresse tênsil, o que resulta

em elevadas pressões transmuralis. De acordo com MARINI (2001), pressões transmuralis tão altas quanto 100 cmH₂O podem ser atingidas nas interfaces entre áreas ventiladas e não-aeradas. Desta forma, parece que a minimização ou a completa eliminação destas interfaces através do recrutamento sustentável das áreas pobremente e não-aeradas pode se apresentar como uma estratégia ventilatória protetora para um pulmão lesionado (MARINI *et al.*, 2004) e que, de fato, pressões muito altas sejam necessárias para minimizar o estresse mecânico.

De forma similar, nossos resultados sugerem que PEEPs maiores que 20 cmH₂O seriam necessárias para que as áreas pobremente aeradas fossem completamente aeradas. NEUMANN *et al.* (1998b) usando um modelo de lesão pulmonar em suínos similar ao nosso, demonstraram que apenas com PEEPs maiores que 15 cmH₂O era possível minimizar o colapso cíclico de unidades alveolares, e que níveis de PEEP próximos a 25 cmH₂O eram necessários para uma completa prevenção do de-recrutamento cíclico de unidades alveolares. Considerando estes aspectos, parece que PEEPs maiores que a PEEP de mínima Ers seriam necessárias para a instituição de estratégia protetora de ventilação.

Entretanto, outros aspectos relacionados ao ajuste de altos níveis de PEEP devem ser considerados. Primeiramente, os nossos resultados sugerem que níveis de PEEP maiores que a PEEP de mínima Ers, ao passo que recrutam as áreas pobremente aeradas hiperinsuflam parte dos alvéolos normalmente aerados. Desta forma, parece que o preço que se paga pela minimização do estresse mecânico causado pela interface entre alvéolos normalmente aerados e não-aerados é o ganho de um novo foco de estresse mecânico

pela hiperdistensão septal de parte dos alvéolos normalmente aerados que se hiperinsuflam com o aumento da PEEP. NIESZKOWSKA *et al.* (2004) demonstraram dados semelhantes em humanos com ARDS; ao passo que quando a prevenção do de-recrutamento cíclico era alcançada com uma PEEP de 15 cmH₂O, ocorria um aumento das áreas hiperinsufladas em 1/3 dos pacientes estudados. Secundariamente, altos níveis de PEEP apresentam outras potenciais contra-indicações tais como a redução do débito cardíaco pela diminuição do retorno venoso e do volume diastólico final de ventrículo direito assim como o aumento da pós-carga deste, pelo aumento da resistência vascular pulmonar, e finalmente a queda da pressão arterial como uma consequência da redução do volume de ejeção do ventrículo esquerdo (MARINI *et al.*, 2004; ROUBY, 2004).

Por outro lado, os potenciais benefícios em termos de recrutamento de áreas pobremente aeradas mediante a aplicação de uma PEEP elevada parecem depender também do padrão da lesão pulmonar. Em termos gerais, estudos recentes têm demonstrado que os pulmões com padrões de lesão focal, caracterizados pelo colapso de um determinado lóbulo ou segmento pulmonar, aparentemente não se beneficiam com instituição de altos níveis de PEEP, uma vez que o efeito predominante parece ser a hiperinsuflação dos alvéolos normalmente aerados. Entretanto, nos padrões de lesão difusas parece haver uma importante melhora da oxigenação, trocas gasosas e da mecânica pulmonar com o ajuste de altos níveis de PEEP (TERRAGNI *et al.*, 2006; VIEILLARD-BARON *et al.*, 2003). O nosso modelo de lesão pulmonar, parece se adequar ao caso de lesão pulmonar difusa onde fica nítido o benefício da instituição de

altos níveis de PEEP, principalmente no que tange a reaeração pulmonar (Figuras 29 a 36).

A redução da PEEP para níveis menores que a PEEP de mínima Ers resultou em um aumento significativo das áreas pobremente aeradas até a PEEP de 12 cmH₂O seguida por um aumento progressivo das áreas não-aeradas até ZEEP (Figura 29). Provavelmente a Ers aumenta em consequência da redução das áreas normalmente aeradas. É importante atentar para o fato de que o próximo degrau de PEEP após a PEEP de mínima Ers já implicou em uma redução das áreas normalmente aeradas com um concomitante aumento das pobremente aeradas. Este achado é consistente em todos os animais estudados. É importante notar que o animal III apresentou uma dinâmica da Ers diferente dos demais no degrau de PEEP de 4 cmH₂O para ZEEP. Isto ocorreu em função de uma estimativa incorreta da Ers provavelmente pelo acúmulo de sangue e secreções no tubo endotraqueal com a redução da PEEP. Isto pode ser comprovado pelo baixo coeficiente de determinação ($R^2 = 0,88$) exibido na Tabela III. Entretanto, como esta má estimativa não comprometeu a PEEP de mínima Ers optou-se por manter este experimento nos resultados finais.

De uma forma geral, a correspondência entre a PEEP de mínima Ers e a maximização das áreas normalmente aeradas com o melhor compromisso entre a coexistência de áreas pobremente aeradas e hiperinsufladas encontradas na condição de ALI parece ser extremamente valiosa, na medida em que a monitoração contínua da Ers pode ser facilmente realizada à beira do leito e já se encontra disponível em alguns

ventiladores microprocessados (WARD *et al.*, 2002). Por outro lado, sabe-se que a titulação da PEEP baseada na PEEP de mínima Ers é dependente do V_T utilizado no procedimento de titulação (SUTER *et al.*, 1978). Esta dependência pode ser minimizada com o ajuste de um V_T baixo (tal como 5 – 6 ml/kg), sendo a redução do V_T atualmente recomendada como uma estratégia protetora na ventilação mecânica em doentes com ARDS (DOS SANTOS *et al.*, 2004; ROUBY *et al.*, 2004). De fato, pode-se notar que praticamente não existiu diferença entre as PEEPs de mínima Ers e E_1 para a titulação da PEEP com V_T de 7 a 8 ml/kg (Figura 42).

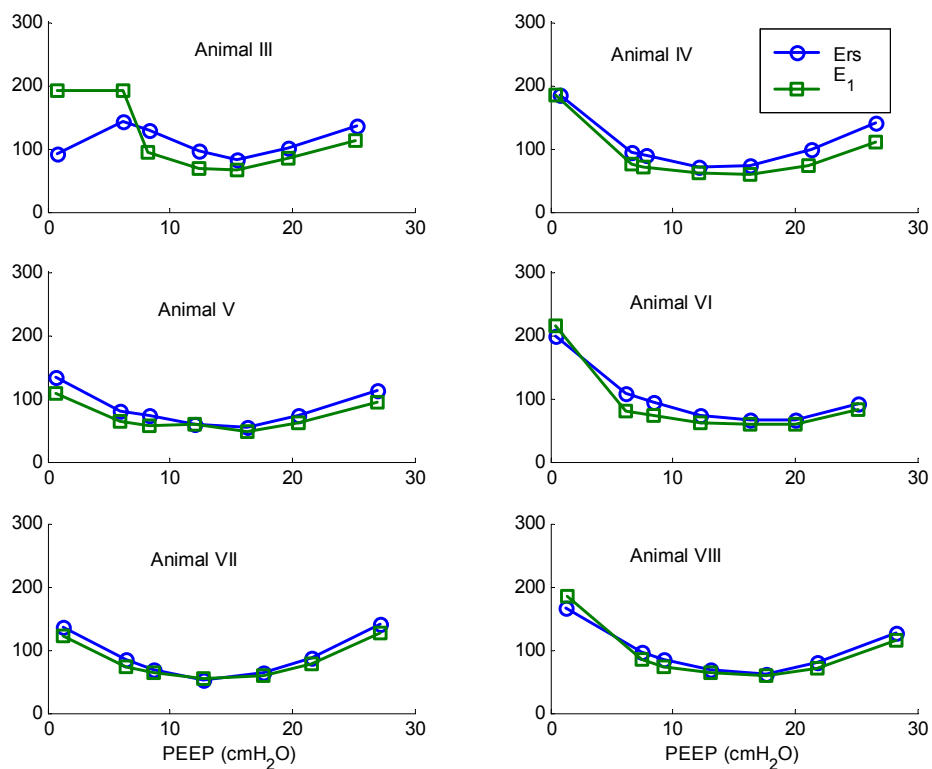


Figura 42: Comparação entre a dinâmica do termo E_1 e da Ers ao longo da titulação da PEEP em todos os animais estudados na condição ALI. Notar que a PEEP de mínima Ers é praticamente coincidente com a PEEP de mínima E_1 .

Contudo, como esperado, o uso de um V_T em torno de 8 a 9 ml/kg, na titulação da PEEP nos suínos saudáveis, foi suficiente para que a PEEP de mínima Ers estivesse cerca de 2 cmH₂O abaixo da PEEP de mínima E_1 em todos os animais estudados, exceto no animal IV, como pode ser observado na Figura 43.

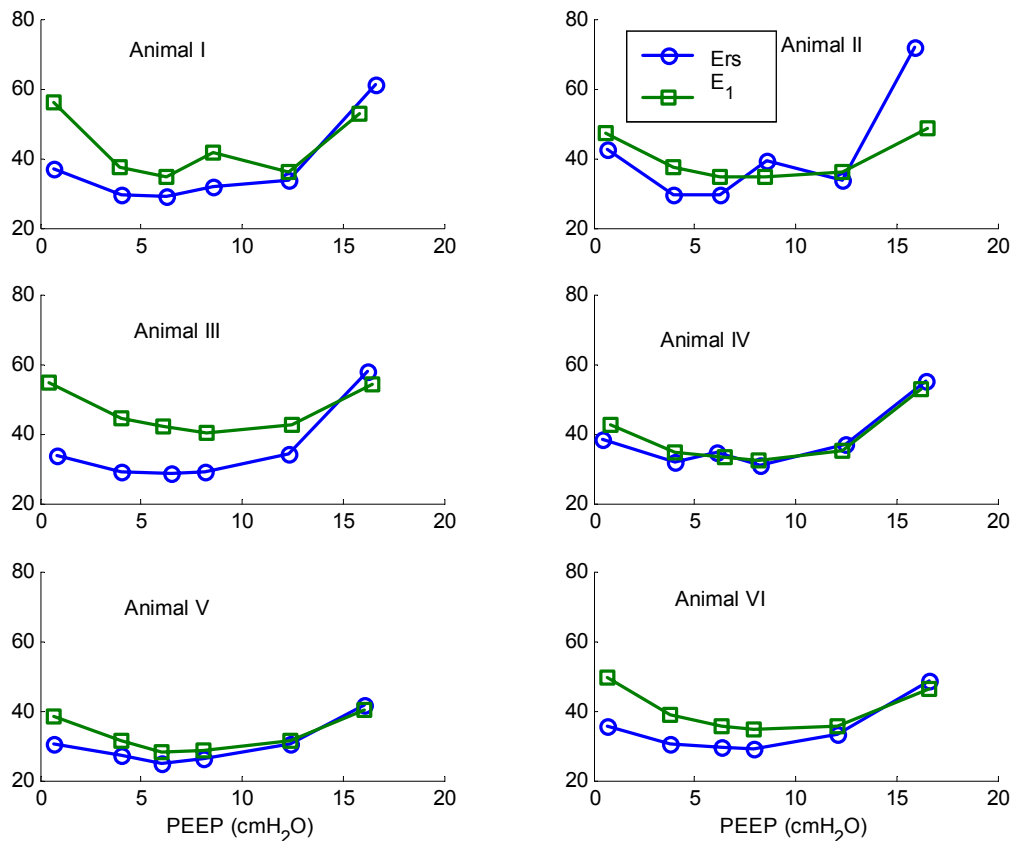


Figura 43: Comparação entre a dinâmica do termo E_1 e da Ers ao longo da titulação da PEEP em todos os animais estudados na condição normal. Notar que a PEEP de mínima Ers fica em torno de 8 a 4 cmH₂O em todos os animais enquanto a PEEP de mínimo E_1 ficou em 8 cmH₂O exceto no animal II, que ficou entre 8 e 6 cmH₂O, e no animal entre 6 e 4 cmH₂O.

Uma dinâmica similar dos termos E_1 e Ers durante a titulação da PEEP com diferentes V_T foi descrita por RONCALLY (2003), e mais recentemente por CARVALHO *et al.* (2006) a partir de uma simulação numérica de titulação da PEEP. De uma forma geral, em condições ideais (para V_T tendendo à zero), a PEEP de mínima Ers

deveria marcar o ponto de inflexão matemático (MIP) da curva PV, na medida em que a primeira derivada da relação PV (dP/dV) é a elastância para um V_T muito pequeno, e a segunda derivada da relação PV (d^2P/dV) cruza o zero no ponto de mínimo da primeira derivada, como pode ser observado na Figura 44 para uma curva PV descrita pela equação proposta por VENEGAS *et al.* (1998).

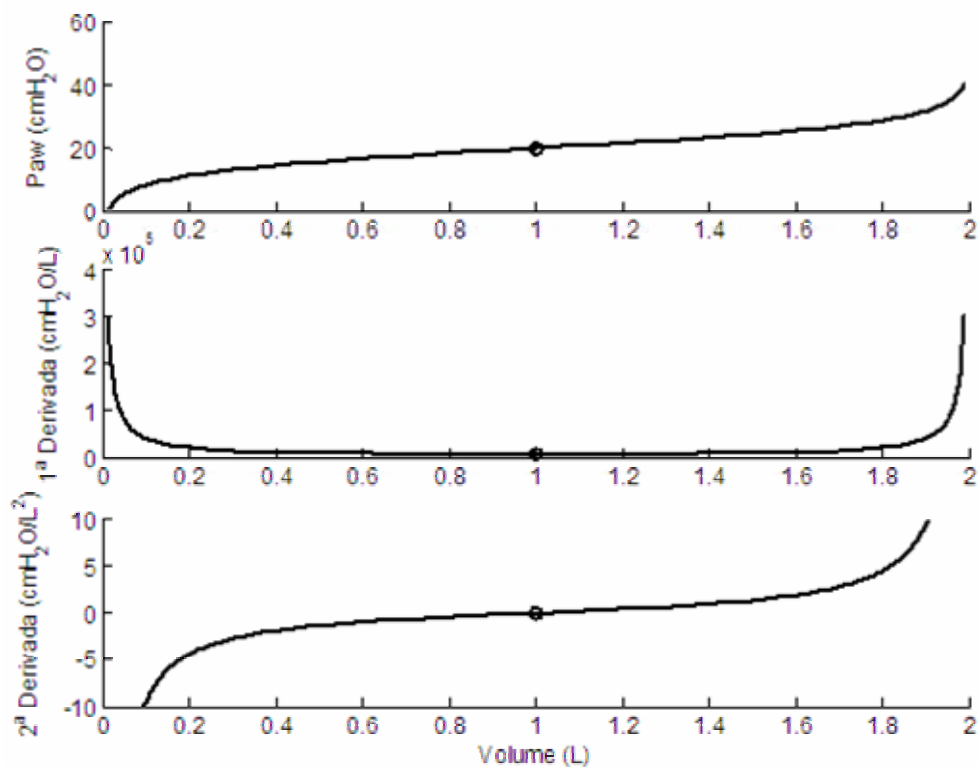


Figura 44: O ponto do inflexão matemático de uma curva PV descrita pela equação proposta por VENEGAS *et al.* (1998) (apontado pelo círculo), o mesmo ponto indicado pelo mínimo da primeira derivada e o ponto onde a segunda derivada cruza o zero. (Adaptado de Venegas *et al.*, 1998)

Entretanto, para qualquer V_T , a PEEP de mínima Ers tende a se desviar para valores menores que a pressão no MIP. Desta forma, a simulação numérica previamente realizada reproduziu os achados descritos por SUTER *et al.* (1978) e mostrou que a PEEP

de mínimo E_1 apresentou maior proximidade com a pressão no MIP, quando comparada com a PEEP de mínima Ers (Figura 45).

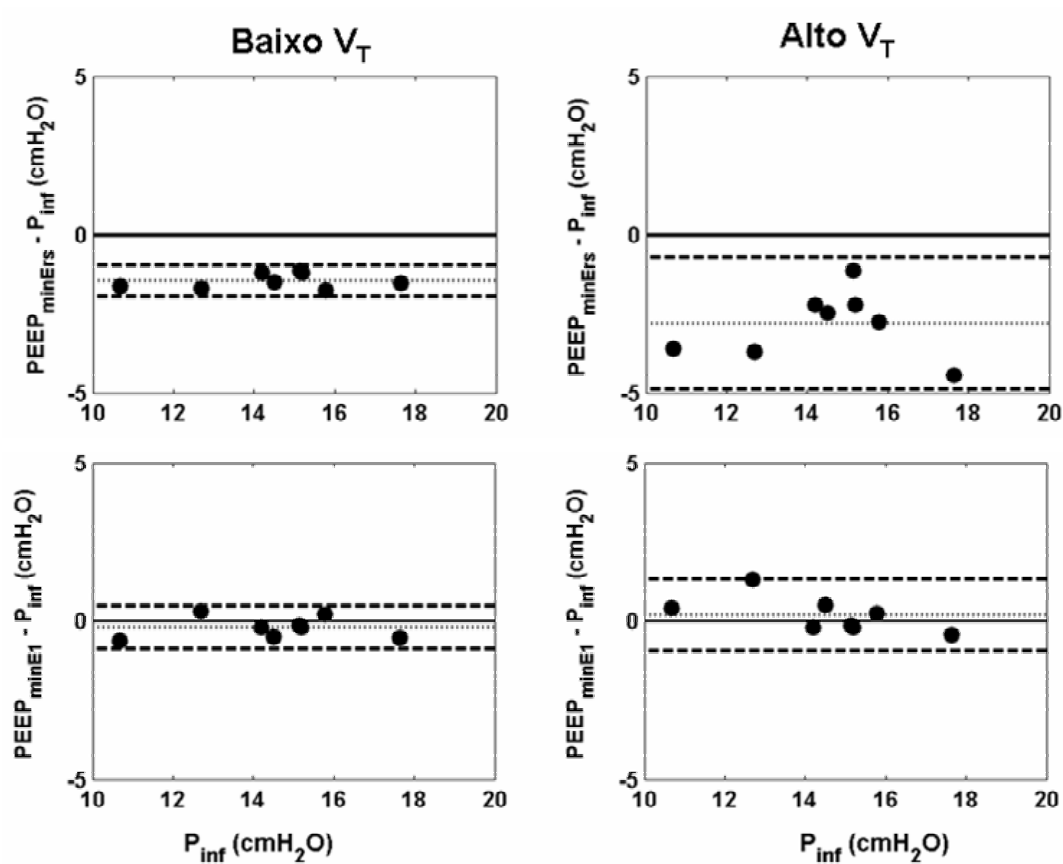


Figura 45: Comparação entre a PEEP de mínima Ers (painéis acima) e mínimo E_1 (painéis abaixo) e a pressão no ponto de inflexão matemática nas simulação numéricas de titulação da PEEP com baixo e alto V_T . Notar que o erro é bem menor quando considerase a PEEP de mínimo E_1 para titulações com altos V_{T_s} .

Assim sendo, seguindo a estratégia de titulação da PEEP pelo mínimo de E_1 , nos animais saudáveis, a melhor PEEP estaria entre 12 e 6 cmH₂O enquanto que a melhor PEEP de acordo com a mínima Ers foi esteve entre 8 e 4 cmH₂O em todos os animais. Talvez, esta pequena diferença no ajuste da PEEP, considerando os critérios de PEEP de mínima Ers ou de mínimo E_1 , seja mais relevante na titulação da PEEP em pulmões com

SDRA na medida em que estes apresentam importante instabilidade e grande tendência ao colapso (NEUMANN *et al.* 1998).

Finalmente, após a indução da lesão pulmonar aguda, a forma da concavidade do ramo inspiratório da curva PV dinâmica não se modificou nos diferentes níveis de PEEP. De uma forma geral, a curva PV sempre apresentou um formato côncavo (Figuras 37 a 40) e os valores de $\%E_2$ e b sugeriram tendência à hiperdistensão alveolar durante toda a titulação da PEEP. Nos animais III e IV, os modelos não apresentaram um bom ajuste na ZEEP, provavelmente, em consequência do formato quase sigmóide assumido pela curva PV dinâmica.

Na lesão pulmonar, a presença de hiperdistensão sugerida pela forma da concavidade da curva PV dinâmica não correspondeu exclusivamente ao aumento nas áreas hiperinsufladas nas imagens tomográficas, como ocorreu na condição normal, na medida em que, apenas uma pequena parcela de áreas normalmente aeradas hiperinsuflaram durante a inspiração juntamente com a reaeração de áreas pobremente e não-aeradas, especialmente para PEEPs menores que 16 cmH₂O (Figuras 39 e 40). Uma hipótese decorrente, é de que a hiperdistensão sugerida pela análise da concavidade da curva PV esteja não apenas relacionada com a hiperinsuflação de áreas normalmente aeradas, mas também com a reaeração de áreas pobremente e não-aeradas. Pode-se notar que, de fato, estes dois fenômenos ocorrem em todos os níveis de PEEP nos animais com lesão pulmonar.

É provável que em quadros de lesão pulmonar aguda, a concavidade da curva PV apenas possa indicar hiperdistensão de forma correspondente a distribuição da aeração, quando houver um claro aumento das áreas hiperinsufladas com redução concomitante das áreas normalmente aeradas. Da mesma forma, a evidência mecânica de recrutamento cíclico (formato convexo da PV dinâmica) de unidades alveolares ou vias aéreas estaria condicionada a um aumento das áreas normalmente aeradas com a redução das áreas pobremente e não aeradas.

Em 2004, GRASSO *et al.*, a partir de um estudo com um modelo de lesão pulmonar induzida por ácido oléico em suínos ventilados em modo volume controlado na posição supina, mostraram uma correspondência entre a concavidade da curva de Paw durante a ventilação com fluxo constante e as evidências radiológicas de recrutamento e hiperdistensão. Entretanto, esta correspondência apenas foi observada em condições de ventilação bem diferentes daquelas utilizadas nas estratégias ventilatórias na ARDS, de tal forma que, para que o parâmetro b fosse maior que 1,1 (sugerindo hiperdistensão) era necessário V_T maior que 12 ml/kg com PEEPs superiores a 14 cmH₂O, e para que o b fosse menor que 0,9 (sugerindo recrutamento), o V_T teria que estar entre 9 e 15 ml/kg com a PEEPs em torno de 1 cmH₂O. Interessantemente, os autores apontaram que duas condições distintas poderiam apresentar o mesmo valor do parâmetro b (em torno de 1,0 sugerindo uma Ers linear ao longo da inspiração); com V_T de 7 ml/kg e PEEP de 5 cmH₂O antes de uma manobra de recrutamento como também com V_T de 6,5 ml/kg e PEEP de 15 cmH₂O após a manobra de recrutamento, sendo que com imagens radiológicas completamente distintas. Estes achados parecem consubstanciar a hipótese

(conseqüente aos nossos resultados) de que durante a ventilação protetora na ARDS (com baixo V_T), a concavidade da curva PV parece não ser capaz de apontar um nível de PEEP que minimize o recrutamento e a hiperdistensão cíclica de unidades alveolares.

Adicionalmente, é possível que, em parte, a baixa correspondência entre as evidências mecânicas e radiológicas de recrutamento e hiperdistensão também possa ser atribuída à outras propriedades do sistema respiratório durante a ventilação, tais com a viscoelasticidade; a existência de compartimentos com diferentes constantes de tempo e outras não linearidades, como proposto por TERRAGNI *et al.* (2003). Contudo, é possível também, que o estresse mecânico sobre o tecido pulmonar esteja sendo mal estimado pela quantificação apenas de áreas normalmente aeradas que se hiperinsuflam, na medida em que, sabidamente, a interface entre as áreas normalmente aeradas e não-aeradas também parece ser um outro importante foco de estresse (MEAD *et al.* 1970).

Um outro aspecto importante, diz respeito ao fato de que as áreas hiperinsufladas poderiam estar sendo subestimadas pela análise morfológica das imagens de tomografia. Considerando que os diferentes mecanismos de lesão pulmonar resultarão em maior ou menor acúmulo de líquido intersticial, com implicações diretas sobre a relação gás/tecido de um determinado *voxel*, e sabendo-se que o modelo de lesão pulmonar por ácido oléico resulta em um importante edema intersticial e alveolar resultado em um espessamento do septo alveolar (NEUMANN *et al.*, 1998a), é possível que a relação gas/tecido de um determinado voxel caia. Desta forma, a quantidade de ar dentro de um *voxel* também passa a depender da quantidade de líquido no interstício dos alvéolos amostrados por este

voxel. Considerando isto, é plausível que escala, em unidades Hounsfield, utilizada atualmente para a determinação dos quatro compartimentos pulmonares na análise morfológica de imagens tomográficas, tenha que ser calibrada para os diferentes tipos de lesão (ácido oléico, lavagem de surfactante dentre outras) e principalmente para pulmões normais, onde poderia ocorrer uma superestimativa das áreas hiperisufadas, possivelmente atribuída à menor espessura do septo alveolar normal.

V.3 Implicações para a Prática Clínica

De uma forma geral, a estratégia de titulação da PEEP baseada na PEEP de mínima Ers durante uma estratégia ventilatória protetora com baixo V_T parece guardar uma importante correspondência entre a maximização das áreas normalmente aeradas com a minimização conjunta das áreas hiperinsufladas, pobremente aeradas e não aeradas, tanto em animais saudáveis quanto após a indução de lesão pulmonar aguda. O método de titulação da PEEP pode ser facilmente realizado na prática clínica, existindo a possibilidade de ser incluído e automatizado nos ventiladores microprocessados atualmente disponíveis tanto para terapia intensiva quanto para anestesia.

Os resultados apresentados e discutidos no presente trabalho demonstram que a instituição da PEEP, ao passo que promove a reaeração de áreas previamente não-aeradas ou pobremente aeradas, induz a hiperinsuflação de parte das áreas normalmente aeradas. Estes achados estão de acordo com os resultados obtidos em humanos saudáveis sob anestesia ou em indivíduos com ARDS sob ventilação mecânica controlada (NEUMANN *et al.*, 1999; NIESZKOWSKA *et al.*, 2004; ROUBY *et al.*, 2002; ROUBY, 2004).

A aplicabilidade de parâmetros fisiológicos, tais como a Ers ou a capacidade residual funcional como indicadores da distribuição da aeração, parece ainda ser objeto de árdua discussão e grandes controvérsias. Recentemente, GATTINONI *et al.* (2006) em um trabalho para a avaliação da eficácia do recrutamento pulmonar em pacientes com SDRA, sugeriram que a monitoração da complacência do sistema respiratório pareceu

não ser um bom indicador do potencial de áreas recrutáveis. De fato, nossos resultados indicaram que um valor muito similar de Ers poderia estar localizado em PEEPs diferentes e com distribuições de aeração também bastante distintas, como quando compara-se a ZEEP e a PEEP de 12 cmH₂O na condição normal (Figuras 15 a 20) ou as PEEPs de 6 e 20 cmH₂O após a lesão pulmonar. Entretanto, se a história dos volumes e das pressões do sistema respiratório forem mantidas com uma manobra de recrutamento, a redução progressiva da PEEP, em passos de 2 cmH₂O, com a monitoração da Ers em cada nível de PEEP parece apontar uma melhor correspondência com a distribuição da aeração pulmonar, tanto em um pulmão saudável quanto após a indução da lesão pulmonar aguda.

Desta forma, a titulação descendente da PEEP com a monitoração da Ers poderia ser utilizada, durante uma estratégia ventilatória protetora com baixo V_T, para o ajuste da PEEP à beira do leito, de forma simples sem a necessidade de condutas especiais ou o transporte do paciente até os serviços de radiodiagnóstico. Contudo, acreditamos que a avaliação da distribuição da aeração através da análise morfológica de imagens de tomografia de tórax ainda seja um importante auxílio para o reconhecimento do padrão da doença pulmonar e poderia funcionar como uma triagem para os pacientes que de fato possam se beneficiar da instituição de altos níveis de PEEP.

V.4 Limitações do Estudo

A principal limitação do presente estudo consistiu no uso de apenas um corte na região justa-diafragmática assumindo que este nível seja representativo da distribuição da aeração de todo o pulmão. Na condição normal, o corte na região justa-diafragmática pareceu ser mais representativo para a distribuição da aeração nas regiões acima do nível justa-diafragmático. Entretanto, nota-se que a distribuição da aeração muda, com um desvio do histograma de distribuição dos voxels para as áreas pobremente aeradas (Figura 27). Porém, a escolha de um nível mais caudal implicaria em uma drástica redução da representatividade do volume pulmonar total. Após a lesão pulmonar, parece que o gradiente crânio-caudal não foi significativo (Figura 41) indicando que possivelmente o nível justa-diafragmático escolhido possa ser representativo para todo o pulmão.

VI Conclusões

Tanto nos animais na condição normal quanto após a indução da lesão pulmonar a PEEP de mínima Ers apresentou um compromisso entre a maximização das áreas normalmente aeradas com a minimização simultânea das áreas hiperinsufladas, pobremente aeradas e não aeradas.

A monitoração da Ers durante a titulação decrescente da PEEP em suínos ventilados com uma estratégia protetora com baixo V_T , parece apresentar correspondência com a distribuição da aeração pulmonar apontando para um compromisso entre a maximização da aeração pulmonar com a minimização do estresse mecânico.

Como esperado, a PEEP de mínima Ers após a indução da lesão pulmonar foi cerca de 10 cmH₂O maior que a PEEP de mínima Ers na condição normal. Entretanto, a análise morfológica da distribuição da aeração pulmonar nesta PEEP apresentou resultados similares em ambas as condições.

Níveis de PEEP maiores que a PEEP de mínima Ers resultaram em efeitos diferentes sob a distribuição da aeração nas condições normal e lesão pulmonar. Entre a PEEP de mínima Ers e o maior nível de PEEP da titulação (16 cmH₂O na condição normal e 26 cmH₂O na lesão pulmonar), ao passo que as áreas normalmente aeradas diminuíram com um aumento de cerca 100% da Ers e das áreas hiperinsufladas na

condição normal, após a lesão pulmonar, o aumento da PEEP não modificou as áreas normalmente aeradas porém, reduziram as pobremente aeradas com um aumento similar das áreas hiperinsufladas o que promoveu um aumento, também, de quase 100% da Ers.

Níveis de PEEP menores que a PEEP de mínima Ers resultaram em um expressivo aumento das áreas não-aeradas nos animais com lesão pulmonar, em função do colapso e o acúmulo de líquidos, principalmente nas regiões dependentes dos pulmões. Na condição normal, por outro lado, não percebeu-se aparecimento de áreas não-aeradas, e sim, de áreas pobremente aeradas, possivelmente evidenciando o colapso de pequenas vias aéreas com aprisionamento de gás alveolar.

Na condição normal, a monitoração da forma da concavidade do ramo inspiratório da curva PV dinâmica pode fornecer um importante auxílio para o ajuste do V_T e da PEEP, apontando uma correspondência entre o recrutamento e a hiperdistensão ao longo da inspiração com a reaeração e a hiperinsuflação cíclica obtida através da análise morfológica de tomografias de tórax, podendo se tornar um fácil critério para a instituição de uma estratégia ventilatória protetora em pulmões normais sob anestesia.

Em um pulmão com lesão aguda ou ARDS, a monitoração da forma da concavidade do ramo inspiratório da curva PV dinâmica durante uma estratégia ventilatória com baixo V_T parece não apresentar uma correspondência direta com a distribuição da aeração pulmonar no ciclo respiratório, uma vez que não há um predomínio de hiperinsuflação de áreas normalmente aeradas ou a reaeração de áreas pobremente e não-aeradas no ciclo ventilatório.

A dependência da estimativa da Ers com o volume corrente utilizado durante a titulação da PEEP foi minimizada pela instituição de uma estratégia ventilatória com baixo volume corrente. Contudo, o critério de titulação da PEEP baseado na PEEP de mínima E_1 pode representar uma alternativa interessante quando volumes correntes maiores ou diferentes forem usados ao longo da titulação da PEEP.

VII Referências Bibliográficas

- ABEL S. J., FINNEY, S. J., BRETT, S. J., KEOGH, B. F., MORGAN, C. J., EVANS, T. W., 1998, "Reduced mortality in association with the acute respiratory distress syndrome (ARDS)", *Thorax*, v. 53, n. 4, pp. 292-294.
- ALENCAR A. M., BULDYREV, S. V., MAJUMDAR, A., STANLEY, H. E., SUKI, B., 2001, "Avalanche dynamics of crackle sound in the lung", *Physical Review Letters*, v. 87, n. 8, pp. 088101-1-088101-4.
- ALLEN G., BATES, J. H. T., 2004, "Dynamic mechanical consequences of deep inflation in mice depend on type and degree of lung injury", *Journal of Applied Physiology*, v. 96, n. 1, pp. 293-300.
- AMATO M. B., BARBAS, C. S., MEDEIROS, D. M., MAGALDI, R. B., SCHETTINO, G. P., LORENZI-FILHO, G., KAIRALLA, R. A., DEHEINZELIN, D., MUNOZ, C., OLIVEIRA, R., TAKAGAKI, T. Y., CARVALHO, C. R., 1998, "Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome", *The New England Journal of Medicine*, v. 338, n. 6, pp. 347-354.
- AMATO M. B., BARBAS, C. S., MEDEIROS, D. M., SCHETTINO, G. P., LORENZI, F. G., KAIRALLA, R. A., DEHEINZELIN, D., MORAIS, C., FERNANDES, E. O., TAKAGAKI, T. Y., 1995, "Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 152, n. 6 Pt 1, pp. 1835-1846.
- ARDSNET, 2000, "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network", *The New England Journal of Medicine*, v. 342, n. 18, pp. 1301-1308.
- ARTIGAS A., BERNARD, G. R., CARLET, J., DREYFUSS, D., GATTINONI, L., HUDSON, L., LAMY, M., MARINI, J. J., MATTHAY, M. A., PINSKY, M. R., SPRAGG, R., SUTER, P. M., 1998, "The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2. Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies and issues related to recovery and remodeling", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 158, n. 4, pp. 378-398.

- ASHBAUGH D. G., BIGELOW, D. B., PETTY, T. L., LEVINE, B. E.,1967, "Acute Respiratory Distress in Adults", *Lancet*, v. 2(7511), pp. 319-323.
- ATABAI K., MATTHAY, M. A.,2002, "The pulmonary physician in critical care * 5: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: definitions and epidemiology", *Thorax*, v. 57, n. 5, pp. 452-458.
- AUSTIN J., MULLER NL, FRIEDMAN PJ, HANSELL DM, NAIDICH DP, REMY-JARDIN M, WEBB WR, ZERHOUNI EA,1996, "Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society", *Radiology*, v. 200, n. 2, pp. 327-331.
- BATES J. H. T., IRVIN, C. G.,2002, "Time dependence of recruitment and derecruitment in the lung: a theoretical model", *Journal of Applied Physiology*, v. 93, n. 2, pp. 705-713.
- BATES J. H. T., ROSSI, A., MILIC-EMILI, J.,1985, "Analysis of behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow", *Journal of Applied Physiology*, v. 58, n. 6, pp. 1840-1848.
- BERNARD G. R., ARTIGAS, A., BRIGHAM, K. L., CARLET, J., FALKE, K., HUDSON, L., LAMY, M., LEGALL, J. R., MORRIS, A., SPRAGG, R.,1994, "The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 149, n. 3 Pt 1, pp. 818-824.
- BERNARD G. R.,2005, "Acute Respiratory Distress Syndrome: A Historical Perspective", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 172, n. 7, pp. 798-806.
- BERSTEN A. D.,1998, "Measurement of overinflation by multiple linear regression analysis in patients with acute lung injury", *European Respiratory Journal*, v. 12, n. 3, pp. 526-532.
- BROWER R. G., WARE, L. B., BERTHIAUME, Y., MATTHAY, M. A.,2001, "Treatment of ARDS", *Chest*, v. 120, n. 4, pp. 1347-1367.

- CARVALHO A. R., JANDRE, F. C., PINO, A. V., BOZZA, F. A., SALUH, J. I., RODRIGUES, R., SOARES, J. H., GIANNELLA-NETO, A.,2006a, "Effects of descending positive end-expiratory pressure on lung mechanics and aeration in healthy anaesthetized piglets", *Critical Care (London, England)*, v. 10, n. 4, pp. R122-
- CARVALHO A. R. S., PINO, A. V., JANDRE, F. C., GIANNELLA-NETO, A.,2006b, "Estimativa do Ponto de Inflexão Metemático da Curva Pressão Volume A Partir de Titulação da PEEP com um Modelo de Elastância Não Linear", *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, v. Suplemento, n. 1, pp. 45-45.
- CROTTI S., MASCHERONI, D., CAIRONI, P., PELOSI, P., RONZONI, G., MONDINO, M., MARINI, J. J., GATTINONI, L.,2001, "Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 164, n. 1, pp. 131-140.
- DAVID M., KARMRODT, J., BLETZ, C., DAVID, S., HERWELING, A., KAUCZOR, H. U., MARKSTALLER, K.,2005, "Analysis of Atelectasis, Ventilated, and Hyperinflated Lung During Mechanical Ventilation by Dynamic CT", *Chest*, v. 185, n. 5, pp. 3757-3770.
- DE ROBERTIS E., LIU, J. M., BLOMQUIST, S., DAHM, P. L., THORNE, J., JONSON, B.,2001, "Elastic properties of the lung and the chest wall in young and adult healthy pigs", *Eur Respir J*, v. 17, n. 4, pp. 703-711.
- DOS SANTOS C. C., SLUTSKY, A. S.,2004, "Protective ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome", *Critical Care (London, England)*, v. 8, n. 3, pp. 145-147.
- DREYFUSS D., SAUMON, G.,1998, "Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 157, n. 1, pp. 294-323.
- EDIBAM C., RUTTEN, A. J., COLLINS, D. V., BERSTEN, A. D.,2003, "Effect of Inspiratory Flow Pattern and Inspiratory to Expiratory Ratio on Nonlinear Elastic Behavior in Patients with Acute Lung Injury", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 167, n. 5, pp. 702-706

- ESTEBAN A., ANZUETO, A., ALIA, I., GORDO, F., APEZTEGUIA, C., PALIZAS, F., CIDE, D., GOLDWASER, R., SOTO, L., BUGEDO, G., RODRIGO, C., PIMENTEL, J., RAIMONDI, G., TOBIN, M. J., 2000, "How is mechanical ventilation employed in the intensive care unit? An international utilization review", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 161, n. 5, pp. 1450-1458.
- ESTEBAN A., ANZUETO, A., FRUTOS, F., ALIA, I., BROCHARD, L., STEWART, T. E., BENITO, S., EPSTEIN, S. K., APEZTEGUIA, C., NIGHTINGALE, P., ARROLIGA, A. C., TOBIN, M. J., 2002, "Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation: a 28-day international study", *Journal of the American Medical Association*, v. 287, n. 3, pp. 345-355.
- FROESE A. B., BRYAN, A. C., 1974, "Effects of anesthesia and paralysis on diaphragmatic mechanics in man.", *Anesthesiology*, v. 41, n. 3, pp. 242-255.
- FRY D., HYATT, R. E., 1960, "Pulmonary mechanics. A unified analysis of the relationship between pressure, volume and gasflow in the lungs of normal and diseased human subjects", *American Journal Medicine*, v. 29, pp. 672-689.
- FU Z., COSTELLO, M. L., TSUKIMOTO, K., PREDILETTO, R., ELLIOTT, A. R., MATHIEU-COSTELLO, O., WEST, J. B., 1992, "High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries", *Journal of Applied Physiology*, v. 73, n. 1, pp. 123-133.
- GAMA D. A., HEINTZ, M., HELLER, A., SZECHENYI, R., ALBRECHT, D. M., KOCH, T., 2003, "One-lung ventilation with high tidal volumes and zero positive end-expiratory pressure is injurious in the isolated rabbit lung model", *Anesthesia and Analgesia*, v. 96, n. 1, pp. 220-8.
- GATTINONI L., CAIRONI, P., CRESSONI, M., CHIUMELLO, D., RANIERI, V. M., QUINTEL, M., RUSSO, S., PATRONITI, N., CORNEJO, R., BUGEDO, G., 2006, "Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome", *N Engl J Med*, v. 354, n. 17, pp. 1775-1786.
- GATTINONI L., CAIRONI, P., PELOSI, P., GOODMAN, L. R., 2001, "What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 164, n. 9, pp. 1701-1711.

GATTINONI L., MASCHERONI, D., TORRESIN, A., MARCOLLIN, R., FUMAGALLI, R., VESCONI, S., ROSSI, G. P., ROSSI, F., BAGLIONI, S., BASSI, F., NASTRI, G., PESENTI, A.,1986, "Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study", *Intensive Care Med*, v. 12, pp. 137-142.

GATTINONI L., PESENTI, A., BOMBINO, M., BAGLIONI, S., RIVOLTA, M., ROSSI, F., ROSSI, G., FUMAGALLI, R., MARCOLIN, R., MASCHERONI, D.,1988, "Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure", *Anesthesiology*, v. 69, n. 6, pp. 824-832.

GRASSO S., TERRAGNI, P., MASCIA, L., FANELLI, V., QUINTEL, M., HERRMANN, P., HEDENSTIERNA, G., SLUTSKY, A. S., RANIERI, V. M.,2004, "Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury", *Critical Care Medicine*, v. 32, n. 4, pp. 1018-1027.

HARRIS R. S.,2005, "Pressure-volume curves of the respiratory system", *Respiratory Care*, v. 50, n. 1, pp. 78-98.

HARRIS R. S., HESS, D. R., VENEGAS, J. G.,2000, "An objective analysis of the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 161, n. 2, pp. 432-439.

HICKLING K. G.,1998, "The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment - A mathematical model of ARDS lungs", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 158, n. 1, pp. 194-202.

HILDEBRANDT J.,1970, "Pressure-volume data of cat lung interpreted by a plastoelastic, linear viscoelastic model", *Journal of Applied Physiology*, v. 28, n. 3, pp. 365-372.

HUBMAYR R. D.,2002, "Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 165, n. 12, pp. 1647-1653.

HUBMAYR R. D.,2005, "Ventilator-induced lung injury without biotrauma?", *Journal of Applied Physiology*, v. 99, n. 2, pp. 384-385.

- JANDRE F. C., PINO, A. V., LACORTE, I., SOARES, J. H. N., GIANNELLA-NETO, A.,2004, "A closed-loop mechanical ventilation controller with explicit objective functions", IEEE Transactions on Biomedical Engineering, v. 51, n. 5, pp. 823-831.
- KANO S., LANTERI, C. J., DUNCAN, A. W., SLY, P. D.,1994, "Influence of nonlinearities on estimates of respiratory mechanics using multilinear regression analysis", Journal of Applied Physiology, v. 77, n. 3, pp. 1185-1197.
- KIM H., LEE KS, KANG EH, SUH GY, KWON OJ, CHUNG MJ,2004, "Acute respiratory distress syndrome: computed tomography findings and their applications to mechanical ventilation therapy.", J Comput Assist Tomogr, v. **28**, n. **5**, pp. **686-696**.
- LASSEN H.,1953, "A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency.", Lancet, v. 1, n. 1, pp. 37-41.
- LU Q. I. N., VIEIRA, S. I. L. V., RICHECOEUR, J. A. C. K., PUYBASSET, L. O. U. I., KALFON, P. I. E. R., CORIAT, P. I. E. R., ROUBY, J. J.,1999, "A Simple Automated Method for Measuring Pressure-Volume Curves during Mechanical Ventilation", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 159, n. 1, pp. 275-282.
- MALBOISSON L. M., MULLER, J. C., CONSTANTIN, J. M., QIN LU, PUYBASSET, L., ROUBY, J. J., THE CT SCAN ARDS STUDY GROUP,2001, "Computed Tomography Assessment of Positive End-expiratory Pressure-induced Alveolar Recruitment in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 163, n. 6, pp. 1444-1450.
- MARINI J. J.,2001, "Ventilator-induced airway dysfunction?", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 163, n. 4, pp. 806-807.
- MARINI J. J., GATTINONI, L.,2004, "Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two", Critical Care Medicine, v. 32, n. 1, pp. 250-255.
- MEAD J.,1956, "Measurement of inertia of the lungs at increased ambient pressure: Emphasis on breathing frequencies", Journal of Applied Physiology, v. 9, pp. 208-212.

- MEAD J., TAKISHIMA, T., LEITH, D.,1970, "Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity", *Journal of Applied Physiology*, v. 28, n. 5, pp. 596-608.
- MERGONI M., MARTELLI, A., VOLPI, A., PRIMAVERA, S., ZUCCOLI, P., ROSSI, A.,1997, "Impact of positive end-expiratory pressure on chest wall and lung pressure-volume curve in acute respiratory failure", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 156, n. 3, pp. 846-854.
- MILBERG J. A., DAVIS, D. R., STEINBERG, K. P., HUDSON, L. D.,1995, "Improved survival of patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS): 1983-1993", *Journal of the American Medical Association*, v. 273, n. 4, pp. 306-309.
- MURAMATSU K., YUKITAKE, K., NAKAMURA, M., MATSUMOTO, I., MOTOHIRO, Y.,2001, "Monitoring of nonlinear respiratory elastance using a multiple linear regression analysis", *Eur Respir J*, v. 17, n. 6, pp. 1158-1166.
- NEUMANN P., BERGLUND, J. E., MONDEJAR, E. F., MAGNUSSON, A., HEDENSTIERNA, G.,1998a, "Dynamics of lung collapse and recruitment during prolonged breathing in porcine lung injury", *Journal of Applied Physiology*, v. 85, n. 4, pp. 1533-1543.
- NEUMANN P., BERGLUND, J. E., MONDEJAR, E. F., MAGNUSSON, A., HEDENSTIERNA, G.,1998b, "Effect of different pressure levels on the dynamics of lung collapse and recruitment in oleic-acid-induced lung injury", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 158, n. 5 Pt 1, pp. 1636-1643.
- NEUMANN P., HEDENSTIERNA, G.,2001, "Ventilation-perfusion distributions in different porcine lung injury models", *Acta Anaesthesiol Scand*, v. 45, n. 1, pp. 78-86.
- NEUMANN P., ROTHEN, H. U., BERGLUND, J. E., VALTYSSON, J., MAGNUSSON, A., HEDENSTIERNA, G.,1999, "Positive end-expiratory pressure prevents atelectasis during general anaesthesia even in the presence of a high inspired oxygen concentration", *Acta Anaesthesiol Scand*, v. 43, n. 3, pp. 295-301.

- NEVE V., DE LA ROQUE, E. D., LECLERC, F., LETEURTRE, S., DORKENOO, A., SADIK, A., CREMER, R., LOGIER, R., 2000, "Ventilator-induced Overdistension in Children . Dynamic versus Low-flow Inflation Volume-Pressure Curves", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 162, n. 1, pp. 139-147.
- NEVE V., LECLERC, F., DE LA ROQUE, E. D., LETEURTRE, S., RIOU, Y., 2001, "Overdistension in ventilated children", Critical Care, v. 5, pp. 196-203.
- NIESZKOWSKA A., LU, Q., VIEIRA, S., ELMAN, M., FETITA, C., ROUBY, J.-J., 2004, "Incidence and regional distribution of lung overinflation during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure", Critical Care Medicine, v. 32, n. 7, pp. 1496-1503.
- PELOSI P., GOLDNER, M., MCKIBBEN, A., ADAMS, A. B., ECCHER, G., CAIRONI, P., LOSAPPIO, S., GATTINONI, L., MARINI, J. J., 2001, "Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study", American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v. 164, n. 1, pp. 122-130.
- PINO A. V., COSTA, J. C. G. D., JANDRE, F. C., GIANNELLA-NETO, A., 2002, "Mecânica - um sistema para análise do sistema respiratório", v. 4, pp. 253-257.
- PINO A. V., KAGAMI, L. T., JANDRE, F. C., GIANNELLA-NETO, A., 2004, "DAS - Um Programa de Aquisição e Processamento de Sinais para Engenharia Pulmonar",
- PUYBASSET L., CLUZEL, P., GUSMAN, P., GRENIER, P., PRETEUX, F., ROUBY, J. J., 2000, "Regional distribution of gas and tissue in acute respiratory distress syndrome. I. Consequences for lung morphology. CT Scan ARDS Study Group", Intensive Care Med, v. 26, n. 7, pp. 857-869.
- RANIERI V. M., ZHANG, H., MASCIA, L., AUBIN, M., LIN, C. Y., MULLEN, J. B., GRASSO, S., BINNIE, M., VOLGYESI, G. A., ENG, P., SLUTSKY, A. S., 2000, "Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model", Anesthesiology, v. 93, n. 5, pp. 1320-1328.

- REBER A., ENGBERG, G., SPORRE, B., KVIELE, L., ROTHEN, H. U., WEGENIUS, G., NYLUND, U., HEDENSTIERNA, G.,1996, "Volumetric analysis of aeration in the lungs during general anaesthesia", *British Journal of Anaesthesia*, v. 76, n. 6, pp. 760-766.
- REBER A., HEDENSTIERNA G,1998, "Position and shape of the diaphragm: Implications for atelectasis formation", *Anesthesia*, v. 53, pp. 1054-1061.
- RONCALLY A. S. C.,2003, "Identificação da Hiperdistensão Pulmonar: Modelo de Elastância Dependente do Volume", pp. 1-89.
- ROUBY J. J.,2003, "Lung Overinflation: The Hidden Face of Alveolar Recruitment", *Anesthesiology*, v. 99, n. 1, pp. 2-5.
- ROUBY J. J., CONTANTIN, J. M., GIRARDI, C. R. d. A., ZHANG, M., QIN LU,2004, "Mechanical Ventilation in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome", *Anesthesiology*, v. 101, n. 1, pp. 228-234.
- ROUBY J. J., LU, Q., GOLDSTEIN, I.,2002, "Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 165, n. 8, pp. 1182-1186.
- ROUBY J. J.,2004, "Optimizing Lung Aeration in Positive End-Expiratory Pressure", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 170, n. 10, pp. 1039-1040.
- SHARP J. T., JOHNSON, F. N., GOLDBERG, N. B., VAN LITH, P.,1967, "Hysteresis and stress adaptation in the human respiratory system", *Journal of Applied Physiology*, v. 23, n. 4, pp. 487-497.
- STAMENOVIC D., GLASS, G. M., BARNAS, G. M., FREDBERG, J. J.,1990, "Viscoplasticity of respiratory tissues", *Journal of Applied Physiology*, v. 69, n. 3, pp. 973-988.
- SUKI B., ALENCAR, A. M., TOLNAI, J., ASZTALOS, T., PETAK, F., SUJEER, M. K., PATEL, K., PATEL, J., STANLEY, H. E., HANTOS, Z.,2000, "Size distribution of recruited alveolar volumes in airway reopening", *Journal of Applied Physiology*, v. 89, n. 5, pp. 2030-2040.

- SULLIVAN M., PALIOTTA, J., SAKLAD, M.,1976, "Endotracheal tube as a factor in measurement of respiratory mechanics", *Journal of Applied Physiology*, v. 41, n. 4, pp. 590-592.
- SUTER P. M., FAIRLEY, H. B., ISENBERG MD,1978, "Effect of tidal volume and positive end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation.", *Chest*, v. 73, n. 2, pp. 158-162.
- SUTER P. M., FAIRLEY, H. B., ISENBERG, M. D.,1975, "Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure", *The New England Journal of Medicine*, v. 292, pp. 284-289.
- TERRAGNI P. P., ROSBOCH, G., TEALDI, A., CORNO, E., MENALDO, E., DAVINI, O., GANDINI, G., HERRMANN, P., MASCIA, L., QUINTEL, M., SLUTSKY, A. S., GATTINONI, L., RANIERI, V. M.,2006, "Tidal Hyperinflation During Low Tidal Volume Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome", *Am J Respir Crit Care Med*,
- TERRAGNI P. P., ROSBOCH, G. L., LISI, A., VIALE, A. G., RANIERI, V. M.,2003, "How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients", *European Respiratory Journal*, v. 22, n. 42_suppl, pp. 15S-21.
- THOME U., POHLANDT, F.,1998, "Effect of the TI/TE ratio on mean intratracheal pressure in high-frequency oscillatory ventilation", *Journal of Applied Physiology*, v. 84, n. 5, pp. 1520-1527.
- VENEGAS J. G., HARRIS, R. S., SIMON, B. A.,1998, "A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve", *Journal of Applied Physiology*, v. 84, n. 1, pp. 389-395.
- VICTORINO J. A., BORGES, J. B., OKAMOTO, V. N., MATOS, G. F. J., TUCCI, M. R., CARAMAZ, M. P. R., TANAKA, H. A. R. K., SIPMANN, F. S., SANTOS, D. C. B., BARBAS, C. S. V., CARVALHO, C. R., AMATO, M. B.,2004, "Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 169, n. 7, pp. 791-800.

- VIEILLARD-BARON A., JARDIN, F., ROUBY, J. J., LU, Q., GOLDSTEIN, I.,2003, "Right level of positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 167, n. 11, pp. 1576-1577.
- VIEIRA S., NIESZKOWSKA, A., QIN LU, ELMAN, M., SARTORIUS, A., ROUBY, J. J.,2005, "Low spatial resolution computed tomography underestimates lung overinflation resulting from positive pressure ventilation", *Crit Care Med*, v. 33, n. 4, pp. 741-749.
- VIEIRA S. R. R., PUYBASSET, L., LU, Q., RICHECOEUR, J., CLUZEL, P., CORIAT, P., ROUBY, J. J.,1999, "A scanographic assessment of pulmonary morphology in acute lung injury - Significance of the lower inflection point detected on the lung pressure-volume curve", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 159, n. 5, pp. 1612-1623.
- VLAHAKIS N. E., HUBMAYR, R. D.,2000b, "Invited review: plasma membrane stress failure in alveolar epithelial cells", *Journal of Applied Physiology*, v. 89, n. 6, pp. 2490-2496.
- VLAHAKIS N. E., HUBMAYR, R. D.,2000a, "Cellular Responses to Mechanical Stress: Invited Review: Plasma membrane stress failure in alveolar epithelial cells", *Journal of Applied Physiology*, v. 89, n. 6, pp. 2490-2496.
- WARD N. S., LIN, D., NELSON, D. L., HOUTCHENS, J. M., SCHWARTZ, W. A., KLINGER, J. R., HILL, N. S., LEVY, M. M.,2002, "Successful determination of lower inflection point and maximal compliance in a population of patients with acute respiratory distress syndrome", *Crit Care Med*, v. 30, n. 5, pp. 963-968.
- WARE L. B., MATTHAY, M. A.,2000, "The acute respiratory distress syndrome", *The New England Journal of Medicine*, v. 342, n. 18, pp. 1334-1349.
- WEST J. B.,1995, "Respiratory Physiology - the essentials", v. 5 th,
- ZILBERBERG M. D., EPSTEIN, S. K.,1998, "Acute lung injury in the medical ICU: comorbid conditions, age, etiology, and hospital outcome", *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, v. 157, n. 4 Pt 1, pp. 1159-1164.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)