

SHARI ANNE EL-DASH

Estudo tomográfico de pressões de colapso alveolar e níveis isogravitacionais em pulmões de pacientes com SDRA e LPA

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Emergências Clínicas

Orientador: Prof. Dr. Irineu Tadeu Velasco

São Paulo
2008

Livros Grátis

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

Milhares de livros grátis para download.

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese ao Marcelo que, com seu “halo de iluminação”, e apesar das “órbitas cometiformes” e do processo tão “convoluto”, teve tanta dedicação, delicadeza e paciência com minhas limitações e idiosincrasias e me abriu as portas de um mundo tão fascinante. Não tenho palavras para agradecer.

AGRADECIMENTOS

Ao Joba, por me confiar seus tão queridos dados e por toda sua colaboração.

À minha família, em especial à minha mãe, pelo exemplo de vida e valores e por estar sempre tão disponível, disposta e apta a me ajudar, tanto nos “enrosocos” da tese quanto da vida. Também quero agradecer oficialmente por me ensinar com seu exemplo que, de lagartas e estalagmites a sintaxe e regressões, tudo na vida é fascinante.

Aos meus “consultores estatísticos”, meu amigo Nê e meu irmão Neale, pelas infinitas horas passadas respondendo às minhas perguntas (às vezes surreais) sobre conceitos estatísticos. Obrigada por terem resistido à tentação de me jogar pela janela.

À Mariângela, minha “babá de tese”, que compartilhou comigo sua mente brilhante e segurou minha mão nos momentos de extrema angústia deste processo.

À Susi, Neide, Mauro e Edu, pela eterna e sorridente boa vontade, apoio moral e todo tipo de suporte técnico e socorro sem os quais teria sido impossível acabar.

Aos meus amigos e “maridos” que me dão tanto carinho e apoio para os altos e baixos da vida e fazem do meu mundo um lugar tão aconchegante no qual se viver.

Aos colegas de trabalho pelo estímulo, paciência e complacência infinitas, literalmente me “carregando nas costas” nestes últimos meses.

À Marjorie, à Valdelis e ao Joba, pelas críticas tão pertinentes e sugestões tão úteis. Espero que tenha melhorado.

E, por fim, à Maria Paula, que deu o pontapé inicial na história toda, me convencendo a enfrentar algo novo e intimidante.

There is nothing new under the sun,
but there are lots of old things we don't know,

Ambrose Bierce
(The Devil's Dictionary)

SUMÁRIO

RESUMO

SUMMARY

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

I.INTRODUÇÃO	1
II.OBJETIVO	5
III.METODOS	7
A. PACIENTES E LOCAL DE ESTUDO	8
B. PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	9
1. CRITERIOS DE SELEÇÃO DE PACIENTES	9
a.Critérios de inclusão	9
b.Critérios de exclusão	9
2.MANUSEIO CLINICO	10
a.Sedação, Analgesia e Paralisação Neuromuscular	10
b.Ventilação mecânica	10
c.Monitorização respiratória	10
d.Monitorização da Troca Gasosa	11
e.Cuidados gerais	11
3. AQUISIÇÃO DE IMAGENS	12
4.PROTOCOLO EXPERIMENTAL	13
a.Curva Pressão-volume	13
b.Tomografias helicoidais	14
c.Tomografias semi-completas (PEEP decrescente)	14
5.ANÁLISE DAS IMAGENS TOMOGRÁFICAS	16
6.ANALISE ESTATISTICA	21
a.Variavel dependente	21
b.Variaveis independentes	22
IV.RESULTADOS	24
A.REGRESSAO LINEAR MÚLTIPLA	26
1.TCS SEMI-COMPLETAS (FASE PEEP DECREMENTAL)	26
2.TCS HELICOIDAIS	31
B.PRESSÕES DE COLAPSO ALVEOLAR (PCLOSING	33
C.Pflex, PaO ₂ E COMPLACÊNCIA	35
D.HIPERDISTENSÃO	39
IV. DISCUSSAO	40
1.EIXOS ESPCAIAIS	42
2.COLAPSO ISOGRAVITACIONAL	45
3.DIFERENÇA ENTRE PRESSÃO SUPERIMPOSTA E PCLOSING	46
4.PEEP	46
5.PARÂMETROS CLÍNICOS	48

V.CONCLUSÃO	48
VI.BIBLIOGRAFIA	50
APENDICE I (O caso dos pacientes 5 e 6)	54
APENDICE II (Os “bastidores” estatísticos)	57

LISTA de FIGURAS

Figura 1	Visão esquemática do protocolo clínico	13
Figura 2	Diagrama do posicionamento espacial do topograma frontal (grade de linhas) ao longo de cortes tomográficos contíguos.	17
Figura 3	Processamento as imagens: definição das ROIs	17
Figura 4	Representação gráfica dos resultados da regressão linear (fase de desrecrutamento)	28
Figura 5	Densidade dos níveis isogravitacionais to tecido pulmonar nos extremos opostos dos eixos Céfalo-caudal e Direito-esquerdo	29
Figura 6	Efeito da interação primária entre PEEP e distância	30
Figura 7	Colapso alveolar por nível ao longo de PEEPs decrescentes*	34
Figura 8	Relação entre colapso, pao ₂ e complacência pulmonar	36
Figura 9	Hiperdistensão a níveis decrescentes de PEEP	39
Figura 10	TISSUE% e colapso alveolar ao longo do eixo céfalo-caudal desconsiderando-se a isogravitacionalidade	44

LISTA de TABELAS

Tabela 1.	Visão panorâmica dos pacientes incluídos no estudo	25
Tabela 2.	Dados da regressão para as TCs Semi-completas	27
Tabela 3.	Dados da regressão para as TCs Helicoidais (incluindo. comparação com os coeficientes de regressão das TCs semi-completas)	32
Tabela 4.	Comparação dos parâmetros clínicos (PaO ₂ e mecânica pulmonar) com Pclosing documentada	37

RESUMO

EI-Dash SA. Estudo tomográfico de pressões de colapso alveolar e níveis isogravitacionais em pulmões de pacientes com SDRA e LPA [tese]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 60p

Estudo clínico prospectivo, em 11 pacientes com SARA ou LPA, avaliando o comportamento regional da densidade do tecido pulmonar e do colapso alveolar ao longo dos três eixos do espaço. Foram realizadas tomografias seriadas, após manobra de recrutamento inicial e após níveis de PEEP progressivamente decrescentes. Regressão linear múltipla ($R^2=0.83$) mostrou importante gradiente no eixo gravitacional ($p<0.001$) e não no sentido céfalo-caudal ($p<0.001$), nem da direita para a esquerda ($p<0.05$). Isto corrobora o conceito do pulmão “líquido”, em que a resultante das pressões exercidas pelo diafragma, estruturas mediastinais e derrames seria transmitida uniformemente pelo tecido pulmonar. Cada um destes níveis isogravitacionais tem uma pressão crítica de fechamento ($P_{closing}$), que é maior do que a pressão superimposta calculada. PEEP tem um efeito homogeneizador sobre o parênquima pulmonar. Dentre os parâmetros clínicos estudados, P_{flex} mostrou a pior correlação com colapso pulmonar documentado enquanto PO_2 e a complacência máxima se mostraram equivalentes.

DESCRITORES: 1. Respiração artificial 2. Respiração com pressão positiva 3. Síndrome do desconforto respiratório do adulto 4. Tomografia computadorizada por raios X 5. Colapso pulmonar 6. Mecânica Pulmonar 7. Isogravitacionalidade

SUMMARY

El-Dash SA. Tomographic study of alveolar collapsing pressures and isogravitational levels and in the lungs of patients with ARDS and/or ALI [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2008. 60p

A prospective clinical study performed on 11 patients with ARDS or ALI with the intention of studying the regional behavior of lung tissue density and alveolar collapse along the three spatial axes. An initial recruitment maneuver was followed by multiple semi-complete CT scans at descending levels of PEEP. Multiple linear regression ($R^2=0.83$) showed a gravitational gradient of densities and collapse ($p<0.001$) and no cephalo-caudal ($p<0.001$) or right-to-left increase ($p<0.05$), corroborating the “liquid-like” behavior of the lung. Pressure exerted by mediastinal structures, chest wall and effusions is transmitted uniformly throughout the lung. PEEP has a homogenizing effect on lung parenchyma. Among commonly used clinical surrogates, Pflex showed the worst correlation with actual lung collapse, while arterial PO₂ and compliance were equivalent.

DESCRIPITORS: 1. Mechanical Respiration 2. Positive Pressure Breathing 3. Adult Respiratory Distress Syndrome 4. Computerized Tomography 5. Lung collapse 6. Lung Mechanics 7. Isogravitationality

I. INTRODUÇÃO

Apesar da prolífica pesquisa sobre o tema nos 40 anos desde a descrição da Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto (SDRA)[1-3], poucos avanços foram feitos em termos de redução de mortalidade[4].

O fenômeno essencial da SDRA, ou da sua forma mais amena, a Lesão Pulmonar Aguda (LPA), é um processo inflamatório pulmonar que pode ser devido a doença local ou sistêmica. Há um aumento característico de massa do tecido pulmonar atribuído ao infiltrado inflamatório e ao acúmulo de fluido intersticial, decorrente ao aumento da permeabilidade capilar. Uma vez que o pulmão normal é composto predominantemente de ar, este incremento da sua massa promove uma grande mudança da densidade e, conseqüentemente, da mecânica pulmonar.

O pulmão mais pesado colapsa sob seu próprio peso segundo um gradiente gravitacional.[5] Esta pressão exercida sobre um dado segmento pulmonar pelo tecido sobrejacente é designada pressão superimposta[6, 7] e, em conjunto com o a pressão exercida pela caixa torácica, pelo peso do coração e estruturas mediastinais[8], por eventuais derrames pleurais e pelo diafragma, causa colapso alveolar.[9] O colapso, por sua vez, é responsável pela hipoxemia e falência respiratória característicos da doença.

O pivô do tratamento da SDRA/LPA é a ventilação mecânica visando combater o colapso e manter os níveis de oxigenação. Mas a própria ventilação mecânica também tem seus efeitos deletérios: a hiperdistensão de alvéolos, sua abertura e fechamento repetidos, e o efeito de “cisalhamento”

gerado pela heterogeneidade do tecido pulmonar, todos contribuem para fomentar o processo inflamatório, prolongando e até piorando a gravidade do quadro. Este dano secundário ao tratamento ventilatório recebeu a alcunha, em inglês, de “Ventilator-Induced Lung Injury” (VILI)[10].

Assim surgiu o conceito de que é preciso descansar o pulmão, submetendo-o ao mínimo de estresse mecânico. Uma vez abertos (recrutados) os alvéolos, é possível evitar seu fechamento (desrecrutamento) durante a expiração com a aplicação de uma pressão expiratória positiva (PEEP)[11, 12]. No entanto ainda há uma falta de consenso na literatura sobre o assunto[13]. Isto é decorrente, ao menos em parte, das diferentes compreensões da resposta fisiológica do tecido pulmonar às pressões que lhe são aplicadas.

No início da década de 60, um estudo da pressão pleural regional realizado em cães[14], revelou que esta apresentava um gradiente nitidamente gravitacional, levando à conclusão de que o pulmão se comportaria como um corpo líquido em que a pressão transmitida a qualquer ponto seria transmitida ao longo de todo o órgão, de modo que o pulmão poderia ser conceitualmente dividido em níveis isogravitacionais que exibiriam respostas pressóricas similares entre si.

O desenvolvimento da tomografia computadorizada de raios X na década de 70[15, 16], e a subsequente disseminação do seu uso clínico ao longo das duas décadas seguintes, levou a uma profusão de trabalhos estudando o colapso alveolar e o comportamento do pulmão em diversas

situações[6, 9, 17-26], documentando tanto a resposta global quanto regional do parênquima pulmonar a diferentes regimes pressóricos e posições corpóreas[7, 27, 28]. Estes trabalhos se baseavam em um ou alguns poucos cortes tomográficos[29] e se acreditava que os seus achados fossem extrapoláveis ao restante do pulmão principalmente com base no conceito do “pulmão líquido”[14, 30].

Mas, no final dos anos 90, depois que os avanços técnicos na tomografia, culminando no advento da tomografia helicoidal, permitiram finalmente estudar o pulmão todo e observar de forma mais direta fenômenos pertinentes ao seu eixo céfalo-caudal, um estudo utilizando este novo recurso[31] encontrou um gradiente de colapso entre os lobos superior e inferior do pulmão e, com base nisso, refutou o princípio do “pulmão do líquido”.

Embora haja certo consenso quanto ao fato de que a pressão exercida pelo diafragma e pelo peso do coração promova colapso alveolar, ainda há um debate acalorado quanto à forma como ela seria transmitida pelo pulmão; se esta transmissão seria localizada[32], atingindo basicamente as áreas subjacentes (como num colchão de molas), ou difusamente, num padrão hidrostático (como num colchão d’água).

Este trabalho visa elucidar uma pequena nuance desta questão determinando a aplicabilidade do conceito da isogravitacionalidade ao pulmão e ao padrão do colapso alveolar.

II. OBJETIVO

Este estudo tem por objetivo primário verificar se o tecido pulmonar e colapso alveolar apresentam ou não um comportamento isogravitacional.

Como objetivo secundário, o estudo se propõe a verificar a correlação do colapso tomograficamente documentado com alguns dos parâmetros clínicos freqüentemente usados à beira-leito para nortear a escolha do valor da PEEP.

III. MÉTODOS

A. PACIENTES E LOCAL DE ESTUDO

Entre janeiro de 1999 e março de 2001, foi realizada a coleta prospectiva de imagens tomográficas e dados clínicos e gasométricos de pacientes com quadro clínico compatível com Lesão Pulmonar Aguda (LPA) ou Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) internados nas Unidades de Terapia Intensiva das Disciplinas de Pneumologia e de Emergências Clínicas do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

O estudo contou com a aprovação prévia do Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e foi obtido consentimento pós-informado dos familiares responsáveis pelos pacientes.

A elaboração do protocolo clínico original e a coletadas das imagens foi realizada pelo Dr. João Batista Borges Sobrinho, que analisou dados referentes ao recrutamento pulmonar em sua tese de doutorado defendida nesta Universidade em 2002. As imagens referentes à fase de desrecrutamento compõem o objeto deste estudo.

B. PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

1. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS PACIENTES

a) CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Idade entre 15 e 85 anos.
- Insuficiência respiratória aguda e fator predisponente para LPA/SDRA.
- intubação orotraqueal e ventilação mecânica invasiva por menos de 5 dias.
- Relação entre PaO_2 e fração inspirada de oxigênio (PaO_2/FIO_2) inferior a 300, sob ventilação com PEEP de 5 cmH_2O .
- Pressão de oclusão de artéria pulmonar (Pwedge) menor que 18 mmHg.
- Consentimento pós-informação.

b) CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pwedge elevada ou, na ausência de medida, história sugestiva de pressão atrial esquerda elevada.
- Doença pulmonar crônica, presença de ressecção pulmonar prévia ou fístula bronco-pleural ativa.
- Contra-indicações para sedação ou paralisia.
- Contra-indicações para hipercapnia.
- Instabilidade hemodinâmica

2. MANUSEIO CLÍNICO

a) SEDAÇÃO, ANALGESIA E PARALISAÇÃO NEUROMUSCULAR

A sedação, a analgesia e a paralisção neuromuscular (curarização) seguiram as orientações da Sociedade Norte-americana de Medicina Intensiva. Após administração de um “*bolus*” inicial, era mantida infusão endovenosa contínua de midazolam e fentanil para sedação e analgesia, e utilizado besilato de atracúrio para curarização.

b) VENTILAÇÃO MECÂNICA

Os pacientes foram mecanicamente ventilados em posição supina com um respirador micro processado Servo-Siemens 300-C (Siemens-Elima AB, Solna, Suécia) e a uma fração inspirada de oxigênio (FIO₂) de 1,0 (100%) durante todo o estudo. Os demais parâmetros ventilatórios foram estabelecidos de acordo com o delineado em cada etapa do protocolo.

c) MONITORIZAÇÃO RESPIRATÓRIA

O fluxo de via aérea proximal foi medido por pneumotacógrafo linear (Hans Rudolph série 112945-3700-A; 0-160 L/min) conectado entre o tubo orotraqueal e o circuito do ventilador. Suas saídas proximal e distal foram conectadas a um transdutor de pressão diferencial (Validyne MP 45; ± 2 cmH₂O; Validyne Co; Northridge, CA, Estados Unidos) permitindo a

determinação do volume corrente através de integração digital do fluxo.

A pressão proximal de via aérea foi medida por transdutor de pressão independente (Validyne MP45; ± 100 cmH₂O; Validyne Co., Northridge, CA, Estados Unidos) conectado, por tubo "T", à porção proximal do tubo orotraqueal

d) MONITORIZAÇÃO DA TROCA GASOSA

A monitorização contínua da troca gasosa e do pH foi realizada por sensor multiparamétrico Paratrend[®] modelo MPM7000 (Diametrics Medical Inc., Roseville, Minnesota, Estados Unidos), conectado a monitor Paratrend 7FL[®] modelo MPS7004S (Diametrics Medical Inc., Roseville, Minnesota, Estados Unidos), que permitia a aferição contínua de pH, PaCO₂, PaO₂ e temperatura (tempo de atualização das medidas menor que 15 segundos). A re-calibragem do sensor in vivo foi realizada após a coleta simultânea de gasometria arterial em outro sítio.

e) CUIDADOS GERAIS

Além da monitorização rotineira (eletrocardiografia, oximetria de pulso e pressão arterial sistêmica não-invasiva), os pacientes foram submetidos à instalação de cateter de artéria pulmonar (Swan Ganz), permitindo a aferição

do débito cardíaco por termodiluição, bem como das pressões de átrio direito, da artéria pulmonar e da pressão de oclusão de artéria pulmonar (Pwedge).

Após a sedação, as aminas vasoativas (noradrenalina, dopamina ou dobutamina) em uso pelo paciente eram tituladas e a então mantidas a velocidades de infusão contínuas ao longo de todo o protocolo. Infusões rápidas de solução salina foram administradas conforme a necessidade clínica.

Um médico independente da equipe de pesquisadores, não envolvido com o experimento, estava sempre presente assistindo aos pacientes e tinha autonomia para interromper o protocolo em qualquer momento que julgasse necessário.

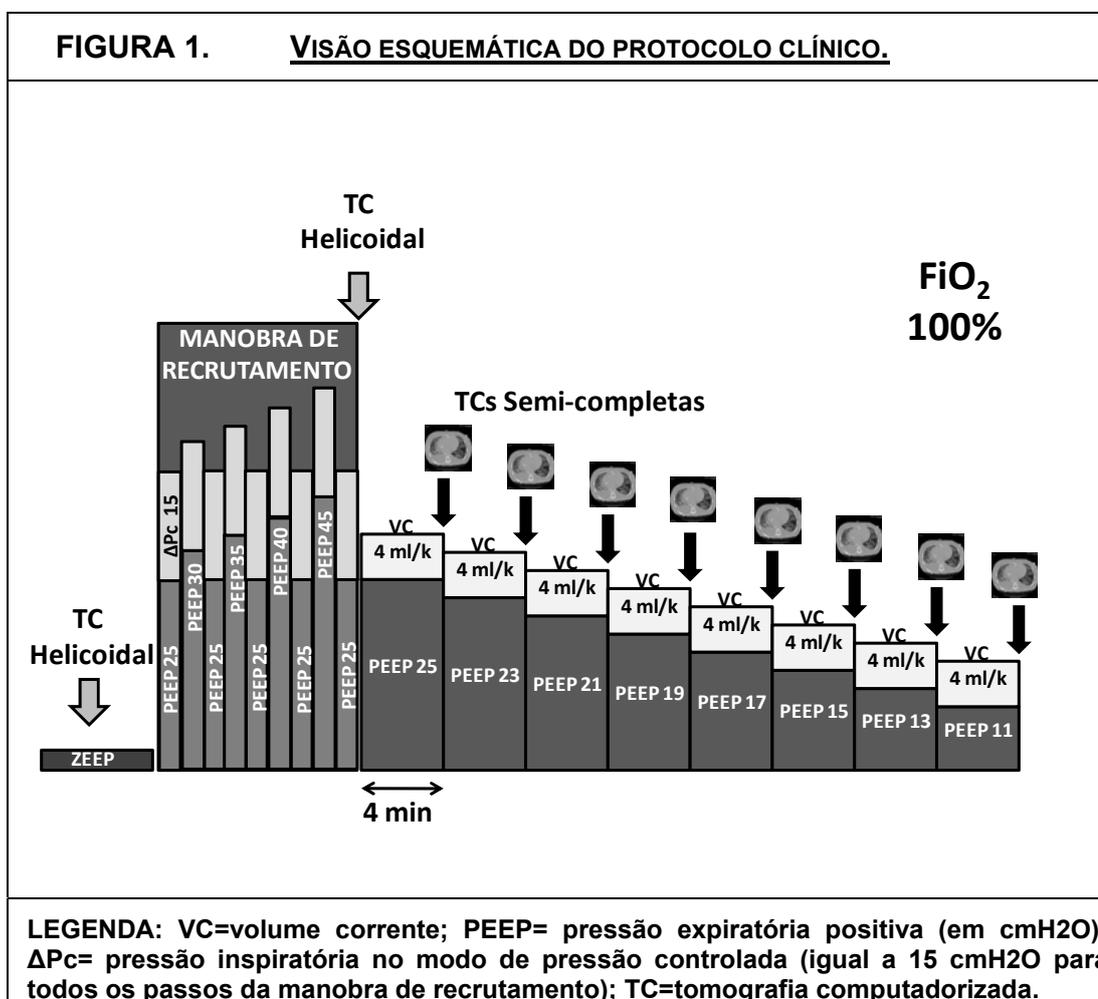
3. AQUISIÇÃO DE IMAGENS

Foi utilizado um equipamento de tomografia computadorizada helicoidal GE HighSpeed (GE, Milwaukee, WI, Estados Unidos) para a captura das imagens. Todas as tomografias computadorizadas (TCs) foram compostas de cortes tomográficos contíguos de 10 mm de espessura e resolução de 512 x 512 pixels.

4. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

a) CURVA PRESSÃO X VOLUME

Antes de se iniciar a coleta de imagens, realizou-se uma curva pressão-volume (curva P-V) inspiratória, pelo método de fluxo contínuo[33] (1L/min), e definiu-se o seu ponto de inflexão (Pflex) através de um programa específico (Labview® 5.1.1, National Instruments.)[33]



Findo este procedimento, tinha início o protocolo de coleta de imagens propriamente dito, esquematizado na (Figura 1.).

b) TOMOGRAFIAS HELICOIDAIS

O primeiro passo do protocolo de coleta de imagens foi a realização de duas TCs helicoidais (abrangendo todo o pulmão), sendo a primeira à PEEP de zero (ZEEP) e a segunda a uma PEEP de 25 ± 1 cmH₂O (PEEPmax), após a realização de manobra de recrutamento em modo pressão controlada, conforme descrito por Borges et al.[34]

Após a realização destas TCs Helicoidais, aos dois valores extremos de PEEP, iniciava-se a fase de descenso escalonado da PEEP.

c) TOMOGRAFIAS SEMI-COMPLETAS (PEEP DECRESCENTE)

Devido à preocupação com a possibilidade de exposição excessiva dos pacientes à radiação caso fossem realizadas TCs helicoidais em cada um dos muitos passos desta fase do protocolo, optou-se aqui pela realização de TCs que nós chamamos de “semi-completas”. Estas TCs semi-completas consistiam de cortes tomográficos contíguos estendendo-se desde 1 cm abaixo da carina até a captura da cúpula diafragmática, por julgar-se ser esta a região mais representativa do pulmão para a observação de colapso.

Para focar nos efeitos da PEEP e minimizar a interferência do recrutamento inspiratório (“tidal recruitment”)[35, 36], o modo ventilatório era então mudado para volume controlado com um volume corrente baixo, de 4 ml/kg. A FiO_2 seguiu sendo de 1 (100%) e a PEEP era inicialmente mantida ao mesmo valor do último passo do recrutamento, ou seja, 25 (± 1) cmH₂O. Após um tempo de estabilização de 4 minutos, realizava-se uma primeira TC semi-completa. A PEEP era então reduzida em 2 cmH₂O e, após nova espera de 4 minutos no novo “degrau” de PEEP, repetia-se nova TC semi-completa e assim sucessivamente, até a observação de colapso significativo na análise visual dos cortes tomográficos (observados com a janela de mediastino) ou até a observação de algum dos seguintes critérios de interrupção:

- queda da $PaO_2 \geq 20\%$
- Soma $PaO_2 + PaCO_2 < 400$
- Pressão arterial média (PAM) < 60 mmHg

5. ANÁLISE DAS IMAGENS TOMOGRÁFICAS

Cada TC (helicoidal ou semi-completa) foi considerada como um conjunto de imagens e analisada como tal.

Primeiramente definiu-se dois planos horizontais paralelos, tangentes aos extremos (pólos) ventral e dorsal do “bloco” todo de parênquima pulmonar capturado naquele conjunto de imagens. Utilizando-se o software Osiris Medical Imaging Software® (University Hospital of Geneva, disponível na Web: www.expasy.ch/UIN), foi construída uma grade de linhas paralelas a estes dois planos dividindo a distância entre eles em oito níveis ou camadas de igual espessura (com precisão de $< 0,1$ mm). Esta grade foi então aplicada sobre cada um dos cortes da “pilha” de imagens, de maneira que estas linhas paralelas definiam planos paralelos dividindo o pulmão camadas ou níveis isogravitacionais (figura 2). Contornamos manualmente os limites do tecido pulmonar contido em cada uma destas camadas, determinando uma “região de interesse” (ROI). Cada ROI foi designada por um número (de 1 para a camada mais ventral até 8 para a mais dorsal) seguido de uma letra indicando o seu lado (“R” para as à direita do paciente e “L” para aquelas à esquerda). Analisando as imagens em diferentes janelas radiológicas, cuidadosamente excluimos o coração e estruturas mediastinais, a parede torácica, o diafragma e derrames pleurais, bem como áreas em que estas estruturas tivessem, porventura, efeito de volume parcial. (Figura 3)

FIGURA 2. DIAGRAMA DO POSICIONAMENTO ESPACIAL DA GRADE DE LINHAS AO LONGO DE CORTES TOMOGRÁFICOS CONTÍGUOS.

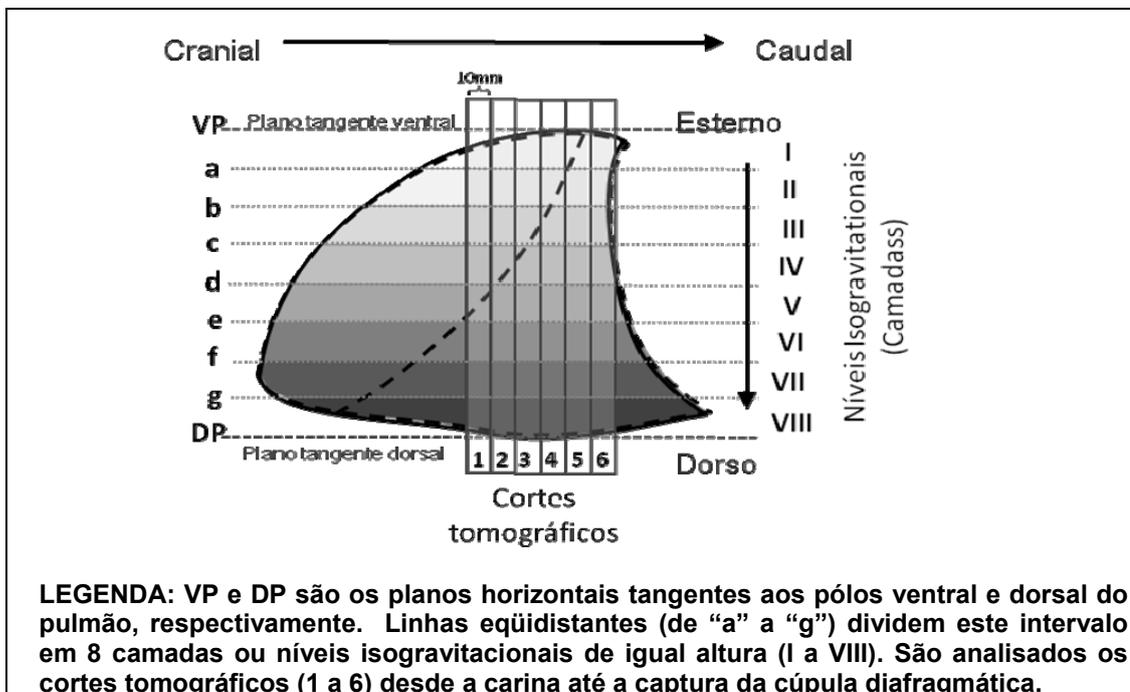
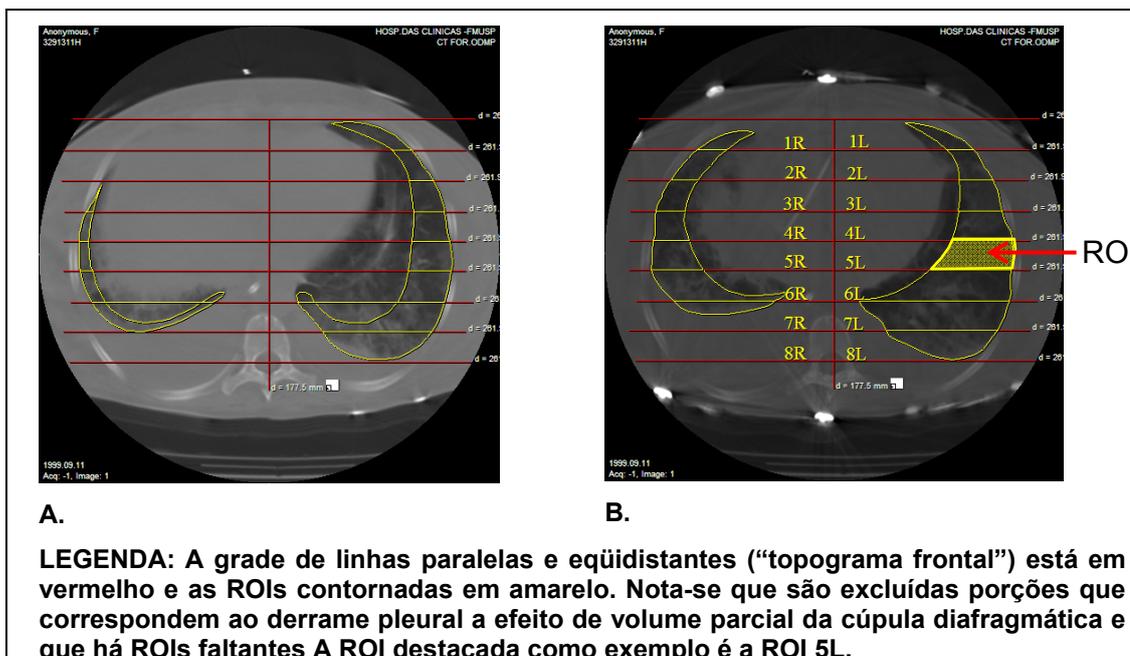


FIGURA 3. PROCESSAMENTO DAS IMAGENS: DEFINIÇÃO DAS ROIS.



Como os cortes tomográficos obtidos têm espessura de 10 mm e cada pixel corresponde a 0,44 mm², cada *voxel* (unidade tomográfica de volume) corresponde a um volume de 0,44 x 10 = 4,4 mm³.

O ar tem densidade radiológica de -1000 unidades Hounsfield (HU) e o tecido e sangue têm aproximadamente 20 a 40 HU podendo se considerar, para facilidade de cálculo, a densidade do tecido como semelhante à da água (0 HU), principalmente na presença de edema pulmonar.

O próximo passo, ainda utilizando o mesmo software, foi gerar histogramas de distribuição de frequência dos “voxels” de cada ROI, conforme suas densidades tomográficas (“HU”), salvando-os com a designação da ROI correspondente.

A partir destes histogramas é possível, portanto, calcular o volume de cada ROI e, utilizando as fórmulas abaixo, também sua massa e a proporção de gás (Gas%) e tecido pulmonar (Tissue%) nela contida.

$$\text{Massa (de Tecido)} = \text{Volume da ROI} \times \left(\frac{1000 + \text{HU}_{\text{med}}}{1000} \right)$$

$$\text{Gas\%} = \frac{\text{Volume de Gás}}{\text{Vol. Gás + Tecido}} = \frac{\text{Densidade tomográfica média do voxel}}{\text{Densidade do ar} - \text{densidade do tecido}} = \frac{\text{HU}_{\text{med}}}{-1000}$$

e

$$\text{Tissue\%} = (1 - \text{Gas\%})$$

Por exemplo, em uma ROI com HU_{média} de -600 HU, TISSUE% é de 0,4 (40%).

A seguir, utilizamos outro aplicativo do programa LabView® (National Instruments) especialmente elaborado para analisar os histogramas de cada ROI gerados pelo programa Osiris® e classificar todo o tecido pulmonar nas seguintes categorias pré-determinadas:

1. Tecido normalmente aerado (-500 a -900 HU)
2. Tecido hiperaerado (-900 a -1000 HU)
3. Tecido pobremente aerado (-100 a -500 HU)
4. Tecido não aerado (-100 a +100 HU)[37]

O Labview® nos fornece então uma tabela contendo:

- Densidade radiológica média da ROI (em HU).
- Volume total de cada ROI e os volumes parciais de gás e tecido
- Massa (em gramas) de tecido pulmonar total dentro de uma ROI
- Massa (em gramas) de tecido pulmonar colapsado (não-aerado) na ROI
- Massa (em gramas) de tecido pulmonar hiperaerado na ROI

A compilação, a plotagem em gráficos e a análise estatística de todas estas variáveis geradas para todas as ROIs (todos os pacientes, todas as camadas e todos os cortes, para todos os níveis de PEEP) permitiu uma avaliação minuciosa do comportamento regional do tecido pulmonar ao longo de uma variada gama de pressões.

A partir dos valores individuais das ROIs, utilizamos uma planilha eletrônica para também calcularmos os valores de todos estes parâmetros também para segmentos maiores:

- para todo o “bloco” pulmonar capturado em uma TC,
- para os pulmões direito e esquerdo em separado,
- para as diferentes camadas ao longo do eixo gravitacional e
- para cada corte ao longo do eixo céfalo-caudal.

6. ANÁLISE ESTATÍSTICA[38]

Foi utilizado o programa SPSS versão 13.0 para a realização da análise estatística dos dados.

Para a primeira questão deste estudo (verificação da existência de níveis isogravitacionais), utilizamos o método da regressão linear múltipla[39] tomando o cuidado de analisar a normalidade de distribuição da variável dependente e dos resíduos, bem como o efeito das variáveis de interação primária. Uma cuidadosa análise excluiu qualquer colinearidade entre as variáveis independentes.[40]

Variáveis analisadas (definidas *a priori*):

a) VARIÁVEL DEPENDENTE:

TISSUE% (porcentagem de tecido em cada ROI, função de sua densidade radiológica média e calculada conforme explicado acima.)

A plotagem preliminar dos dados mostrou um histograma de distribuição de frequência de TISSUE% claramente assimétrico (“skewed”). Portanto, foi adotada a sua raiz quadrada (**sqrtTISSUE%**), como a variável dependente da regressão, uma vez que esta apresentava tanto um histograma de distribuição de frequências quanto de resíduos com boa normalidade, (condição *sine qua non* para a aplicação do método proposto).

b) VARIÁVEIS INDEPENDENTES:

Foram definidas variáveis independentes para representar cada um dos três eixos do espaço, a PEEP e cada paciente:

Direita/Esquerda (R/L): (eixo espacial **X**) Uma variável "dummy" foi utilizada para representar a lateralidade

Distância (**d**) (eixo espacial **Y**) Variável numérica contínua. Corresponde à distância ao longo do eixo ventro-dorsal (gravitacional), medida em metros, a partir do plano do limite ventral do pulmão em DDH (limite superior do topograma frontal, área menos dependente) em direção ao do limite dorsal (área mais dependente). Foi feita uma discretização para o centro de cada nível isogravitacional.

Corte (**slice**) (eixo espacial **Z**) Variável numérica contínua. Distância ao longo do eixo céfalo-caudal, medida em metros. Para as TCs helicoidais a origem corresponde ao ápice pulmonar (extremo cranial), e para as TCs semi-completas, a origem corresponde à carina. Valores crescentes indicam deslocamento caudal, em direção ao diafragma. (Cada incremento de 0,01 m corresponde a avançar um corte tomográfico no sentido crânio-caudal.)

PEEP (**peep**): Variável numérica discreta. Corresponde ao valor (em cmH₂O) da PEEP aplicada.

Paciente (patient): a variável categórica “paciente” foi representada por uma série de 10 variáveis “dummy”

Variáveis de interação primária: Foram consideradas todas as variáveis de interação de primeira ordem, para todas as variáveis acima.

Nas análises de regressão múltipla, devido às múltiplas comparações e testes efetuados, estabelecemos à priori um nível de significância bem estrito ($P < 0.001$) para evitar erros tipo 1.

III. RESULTADOS

Onze pacientes foram incluídos no estudo (Tabela 1).

Para cada um deles foram obtidas duas TCs helicoidais (em ZEEP e pós-recrutamento) e uma média de 6 TCs semi-completas obtidas da fase de PEEP decremental (desrecrutamento). Estas últimas (semi-completas) forma compostas de 3 a 12 cortes, conforme a anatomia individual de cada paciente e a posição do diafragma de acordo com ao grau de insuflação pulmonar.

Tabela 1. Visão panorâmica dos pacientes incluídos no estudo

<u>Paciente</u>	<u>sexo</u>	<u>idade</u>	<u>Diagnóstico</u>	<u>Pflex (ml/cmH₂O)</u>	<u>PaO₂/FiO₂ inicial</u>
1	F	37	Pancreatite	14.3	111
2	M	40	Sépsis (peritonite)	17.3	167
3	F	29	Pneumocistose, AIDS	17.0	52
4	M	33	Leptospirose, pneumonite	18.5	269
5	F	15	Pneumocistose, Lúpus (LES)	22.0	45
6	F	20	Pneumonia bacteriana, LES	24.0	66
7	M	56	Sépsis, estongiloidíase	15.0	55
8	M	83	Sépsis, linfoma disseminado	16.0	59
9	M	52	Pneumocistose, AIDS	17.0	48
10	F	43	Pneumocistose, AIDS	16.0	83
11	M	46	Pneumonia aspirativa	10.0	61

A. REGRESSÃO LINEAR MÚLTIPLA[41, 42]

1. TCs SEMI-COMPLETAS (FASE DE PEEP DECREMENTAL)

No modelo de regressão completo aplicado aos 7562 valores da variável dependente **sqrtTISSUE%** obtivemos $R= 0.913$ e $R^2= 0,833$, mostrando que as variáveis independentes estudadas explicam 83% da variância de TISSUE% observada nos dados experimentais.

Os coeficientes obtidos para as variáveis independentes e seu significado clínico estão delineados na Tabela 2 e as Figuras 4 e 5 ilustram a variação espacial de TISSUE%.

A análise de todas as variáveis de interação de primeira ordem mostrou que somente a aquela que representava a interação entre PEEP (peep) e distância no eixo gravitacional (d) tinha impacto relevante no valor final de TISSUE% calculado pela equação da regressão. O coeficiente obtido para esta variável de interação primária foi negativo (Coeficiente= -0,123, $p<0,001$) significando que à medida que o valor de PEEP aumenta, diminui o impacto da variável distância (d) no valor médio de TISSUE% (valores mais elevados de PEEP tornam o pulmão mais uniforme). (Figura 6)

Tabela 2. Resultados da Regressão Linear Múltipla – TCs semi-completas

TABELA 2. Dados da regressão para as TCs Semi-completas

R= 0.913		R ² = 0,833		n= 7562		
Variável (independente)	Eixo espacial	Intervalo	Coefficiente	Signif.(α)	Δ TISSUE% da regressão†	Significado Clínico
Constant			0.651	P<0.001	-	-
Distância (m)	Y	0.0097 a 0.2073	+1.998	P<0.001	0.5505	Um deslocamento de 20cm ao longo do eixo gravitacional, da região menos em direção à mais dependente, corresponde a um aumento do TISSUE% médio de 25 para 80%
PEEP (cmH ₂ O)	-	8 a 26	-0.008	P<0.001	--0.2019	A redução da PEEP de 26 para 08 cmH ₂ O, corresponde a um aumento do TISSUE% médio de 37 para 57%
"Slice" (m)	Z	0.01 a 0.07	-0.642	P<0.001	-0.0519	Um deslocamento de 7cm ao longo do eixo céfalo-caudal (da carina ao diafragma) corresponde a uma queda do TISSUE% médio de 48 para 43%
L(-) /R(+)	X	-1 a +1	+0.002	P=0.045	0.0054	O deslocamento do pulmão esquerdo ao direito corresponde a um aumento do TISSUE% médio de 0. 5%

†DELTA de TISSUE% da equação da regressão: é a diferença (delta) entre o valor de TISSUE% obtido pela equação da regressão quando nela se substituem os valores extremos máximo e mínimo de cada variável independente. Corresponde ao impacto do intervalo máximo da variável sobre TISSUE%.

FIGURA 4. REPRESENTAÇÃO GRÁFICA DOS RESULTADOS DA REGRESSÃO LINEAR (FASE DE DESRECRUTAMENTO)

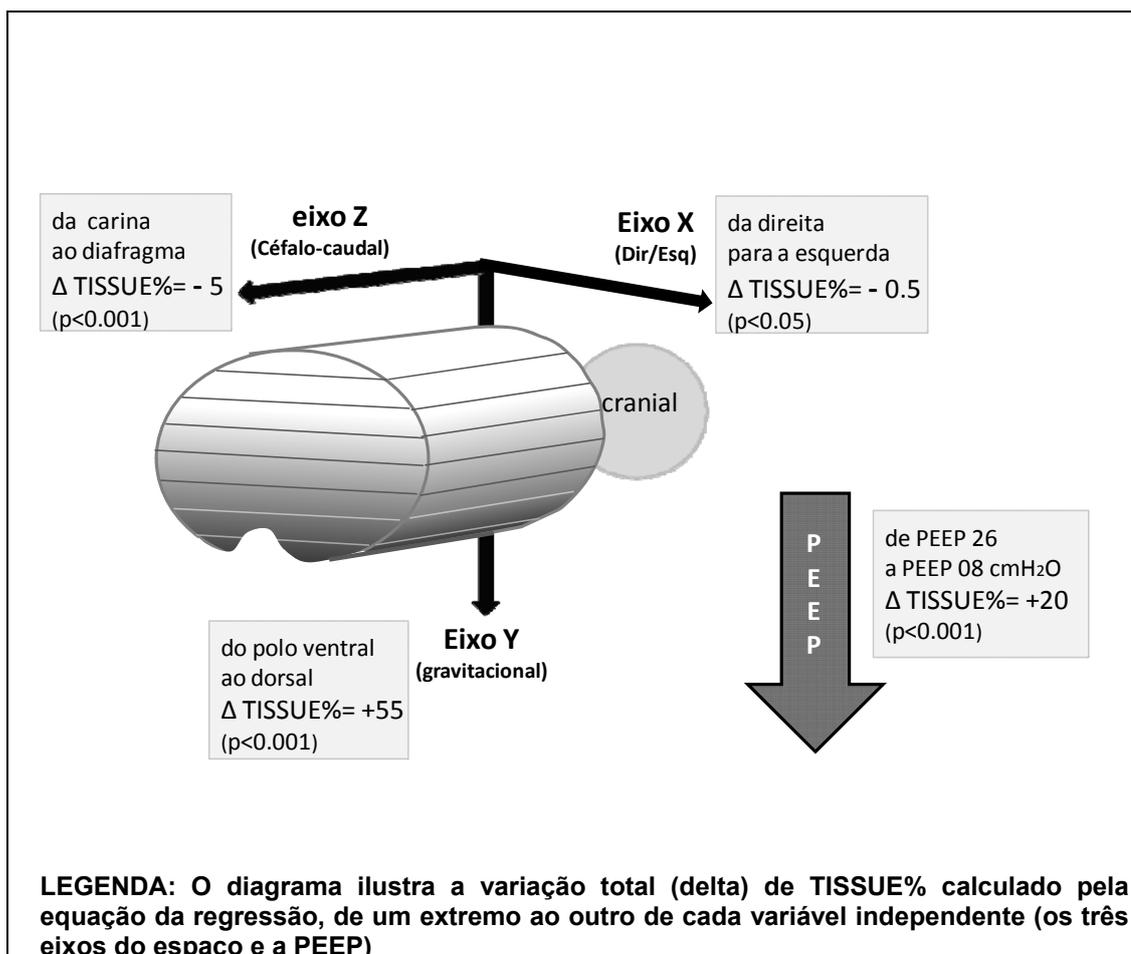


FIGURA 5. DENSIDADE DOS NÍVEIS ISOGRAVITACIONAIS TO TECIDO PULMONAR NOS EXTREMOS OPOSTOS DOS EIXOS CÉFALO-CAUDAL E DIREITO-ESQUERDO

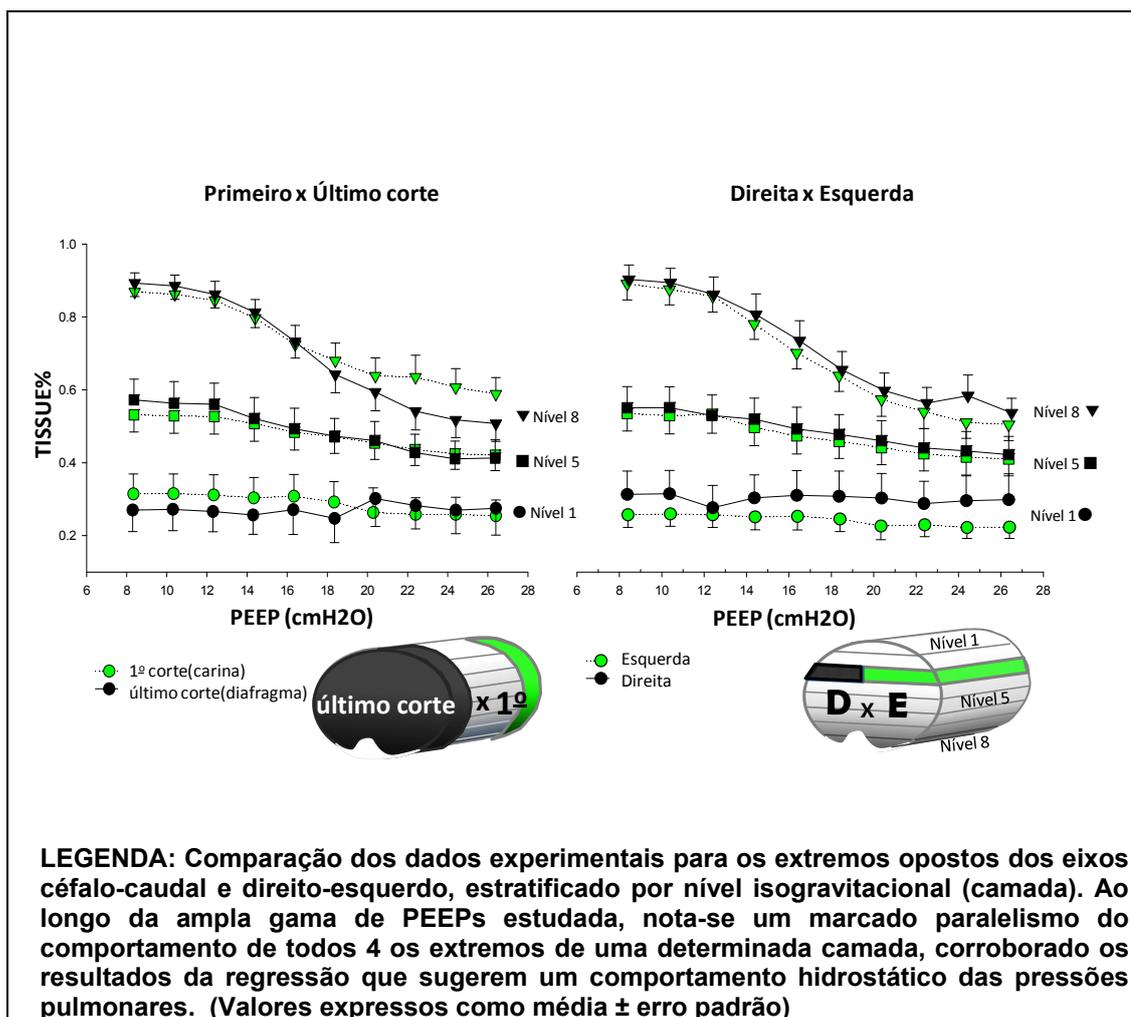
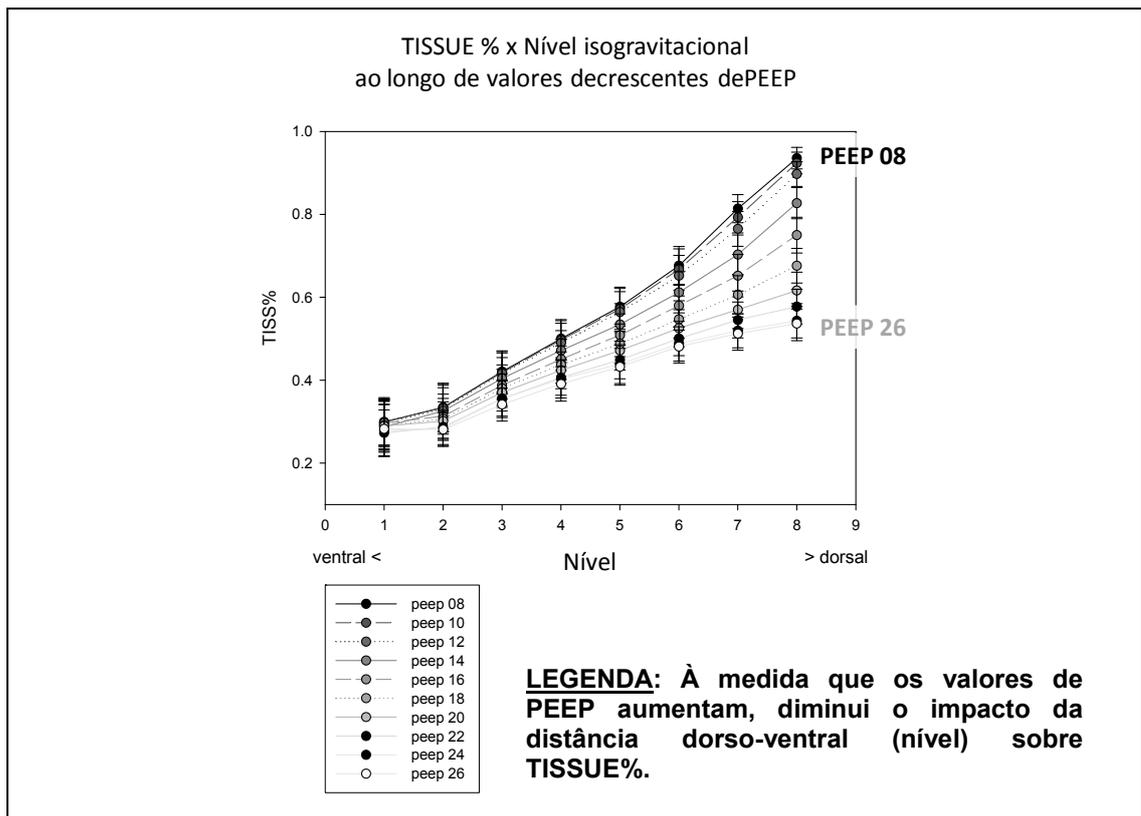


FIGURA 6. EFEITO DA INTERAÇÃO PRIMÁRIA ENTRE PEEP E DISTÂNCIA



2. TCs HELICOIDAIS

Para testar se os resultados da regressão se mantinham os mesmos ao longo de um intervalo maior de valores do eixo céfalo-caudal (eixo Z) aplicamos o mesmo modelo aos dados provenientes das TCs helicoidais. Os valores obtidos foram semelhantes àqueles obtidos a partir das TCs semi-completas, à exceção apenas da variável “slice”, cujo coeficiente foi menor. No entanto, a redução correspondente de TISSUE% do primeiro ao último corte permaneceu similar, sugerindo uma “diluição” do mesmo efeito total ao longo de um número maior de cortes. (A Tabela 3)

Tabela 3. Dados da regressão para as TCs Helicoidais (incluindo comparação com os coeficientes de regressão das TCs semi-completas)

R=0.926 R²=0.857

Variável (independente)	Intervalo	Coeficiente p/ TCs HELICOIDAIS	COMPARATIVO:		Signif. (α)	Δ TISSUE% da regressão†	Significado Clínico
			Coeficiente p/ TCs SEMI-COMPLETAS				
Constant		0.704722	0.651		P<0.001	-	-
Distância (m)	0.0094 a 0.2009	+1.889	+1.998		P<0.001	0.519295	Um deslocamento de 26cm ao longo do eixo gravitacional, da região menos em direção à mais dependente, corresponde a um aumento do TISSUE% médio de 29 para 81%
PEEP (cmH ₂ O)	0 a 26	-0.008	-0.008		P<0.001	-0.30851	A redução da PEEP de 26 para 0(zero) cmH ₂ O, corresponde a um aumento do TISSUE% médio de 37 para 68%
"Slice" (m)	0.01 a 0.25	-0.220	-0.642		P<0.001	-0.07406	Um deslocamento de 25 cm ao longo eixo céfalo-caudal (do ápice pulmonar ao diafragma) corresponde a uma queda média do TISSUE% médio de 53 para 46%
L(-)/R(+)	-1 a +1	+0.001	+0.002		P=0.17	0.003914	O deslocamento do pulmão esquerdo ao direito corresponde a um aumento do TISSUE% médio de 0.4%

†DELTA de TISSUE% da equação da regressão: é a diferença (delta) entre o valor de TISSUE% obtido pela equação da regressão quando nela se substituem os valores extremos máximo e mínimo de cada variável independente. Corresponde ao impacto do intervalo máximo da variável sobre TISSUE%.

B. PRESSÕES DE COLAPSO ALVEOLAR (Pclosing)

Ao longo dos diversos valores de PEEP, analisamos a porcentagem de colapso (massa) em cada um dos níveis isogravitacionais. Para explicitar que se trata de porcentagem da massa e não do volume, utilizamos a unidade grama-porcento (G%).

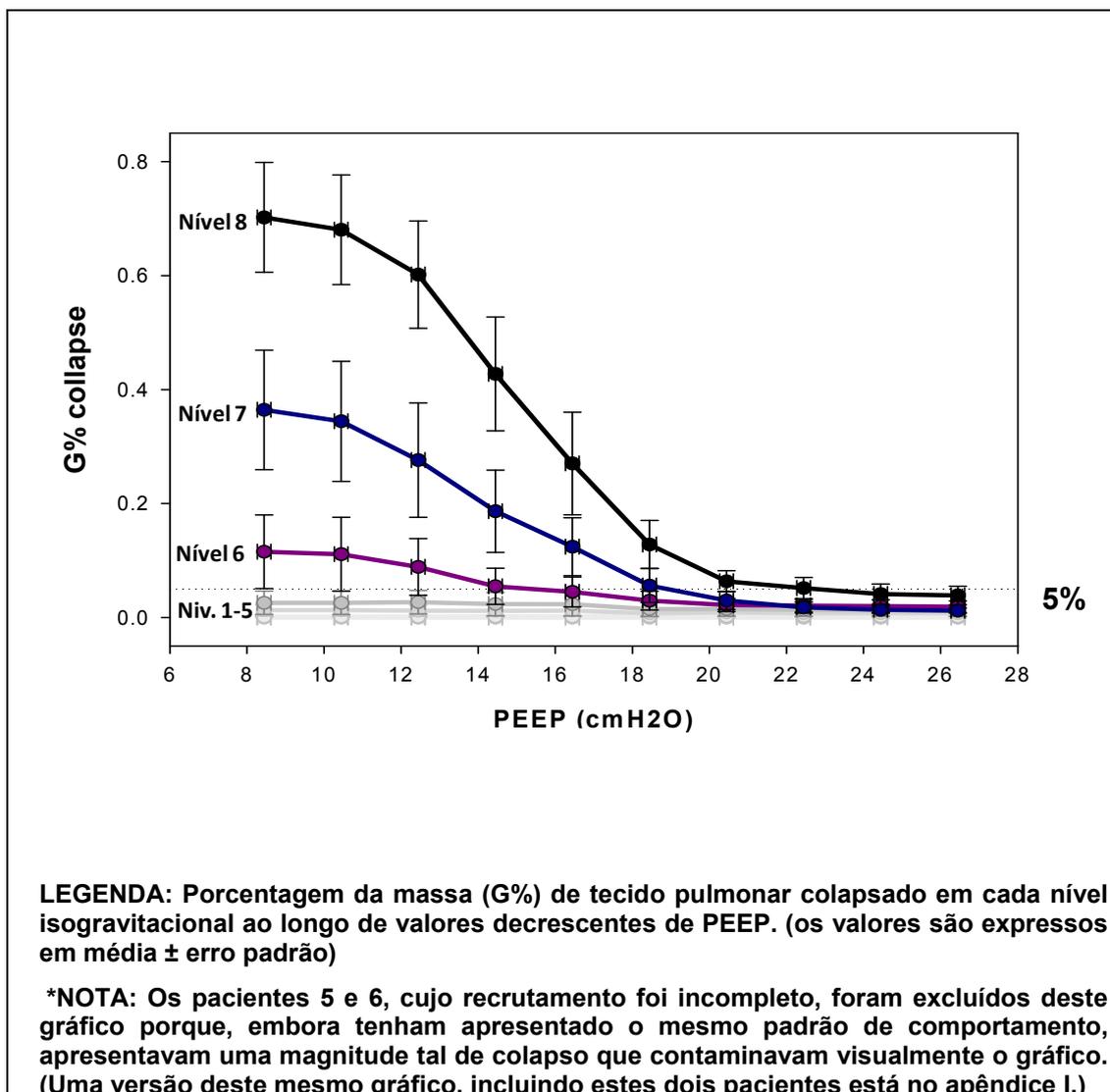
O colapso alveolar apresentou um padrão de comportamento marcadamente gravitacional, partindo das camadas mais dorsais (dependentes). para as mais ventrais (menos dependentes).

Considerando como pressão crítica de fechamento (Pclosing) aquela à qual se atinge 5% de colapso, notamos que o Pclosing da camada 8 (a mais dorsal, dependente) foi de 22 cmH₂O, o da camada 7 foi pouco acima de 18 cmH₂O e o da camada 6 foi de 16 cmH₂O. (Figura.7)

Também notamos à medida que a PEEP cai há uma progressão exponencial do colapso em cada camada.

Calculamos, ainda, a pressão superimposta para cada camada (a diversos PEEPs) e observamos valores consistentemente abaixo da Pclosing observada, com uma diferença entre as duas sempre ao redor de. 9(±1) cmH₂O.

FIGURA 7. COLAPSO ALVEOLAR POR NÍVEL AO LONGO DE PEEPs DECRESCENTES*



C. PFLEX, PaO₂ E COMPLACÊNCIA

Nós analisamos correlação do grau de colapso (em G%) documentado tomograficamente no “bloco” todo de pulmão capturado em cada TC semi-completa com três parâmetros obteníveis à beira leito e freqüentemente utilizados na prática clínica para estimar o colapso pulmonar: Pflex, PaO₂ e a complacência pulmonar (Figura 8).

A curva de PaO₂ x PEEP espelha a curva de colapso x PEEP, notando-se uma queda próxima a 10% da PaO₂ ao valor de PEEP em que o colapso atinge 5% (Pclosing).

Embora a curva de Complacência x PEEP caia a valores mais altos de PEEP, o que lhe confere um formato bastante diferente das outras duas, o ponto de complacência máxima ainda guarda relativa proximidade com o valor da Pclosing.

FIGURA 8. RELAÇÃO ENTRE COLAPSO, PAO2 E COMPLACÊNCIA PULMONAR

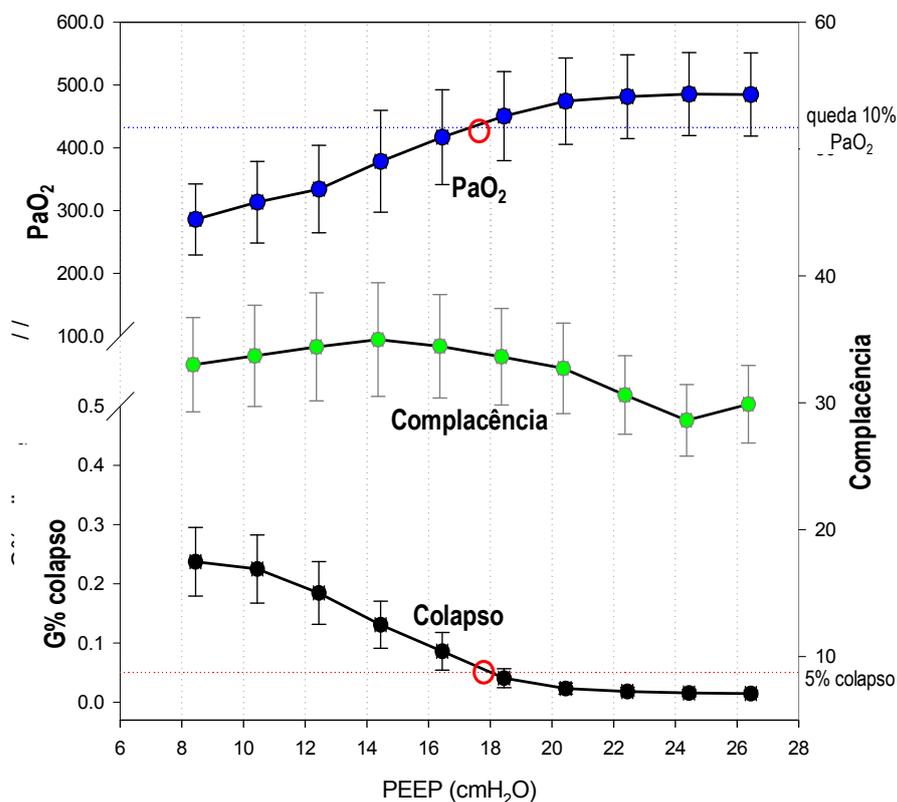


Figura 8. Relação entre a porcentagem da massa do tecido pulmonar (G%) colapsada em todo o “bloco” de pulmão capturado em cada TC semi-completa (em PRETO) e os valores de PaO₂ (em AZUL) e de complacência (em VERDE), ao longo de valores decrescentes de PEEP. As linha tracejada azul indica queda de 10% na PaO₂ e a linha tracejada vermelha indica o limiar de 5% de colapso. (Valores expressos em média ± erro padrão)

* *NOTA: Os pacientes 5 e 6, cujo recrutamento foi incompleto, foram excluídos deste gráfico porque, embora tenham apresentado o mesmo padrão de comportamento, apresentavam uma magnitude tal de colapso que contaminavam visualmente o gráfico. (Uma versão deste mesmo gráfico, incluindo estes dois pacientes está no apêndice I.)

Além da comparação das médias populacionais descrita acima, realizamos ainda uma comparação caso a caso dos valores obtidos para cada paciente. Os resultados obtidos para estas variáveis foram comparados tanto com a PEEP à qual se atingiu o valor absoluto de 5% de colapso (Pclosing absoluta) quanto com a PEEP à qual colapsou 5% do tecido pulmonar que foi efetivamente recrutado (Pclosing relativa). Esta análise da Pclosing relativa permitiu a avaliação de colapso progressivo também naqueles pacientes que não atingiram recrutamento pulmonar pleno com a manobra realizada. (Tabela 4)

Tabela 4. Comparação dos parâmetros clínicos (PaO₂ e mecânica pulmonar) com as pressões críticas de fechamento (Pclosing) documentadas.

Paciente	Pclosing ABSOLUTO	Pclosing RELATIVO	PEEP de 10%↓PaO ₂	PEEP de Complacência _{max}	Pflex	Diferença entre a PEEP crítica definida p/ cada método e o valor de PclosingRELATIVO		
						PaO ₂	Compl.	Pflex
1	12	12	<12	12?	14.3	--	--	--
2	17	15	19	19	17.3	4	4	2.3
3	21	17	19	17	17	2	0	0
4	12	12	12	14	18.5	0	2	6.5
5	26	24	18	24	22	-6	0	-2
6	26	24	24	22	24	0	-2	0
7	15	15	15	15	15	0	0	0
8	10	10	12	14	16	2	4	6
9	19	17	21	13	17	4	-4	0
10	14	14	14	14	16	0	0	2
11	24	18	18	14	10	0	-4	-8
Diferença média ("erro")						0.6	0	0.68
Desvio padrão						2.836273	2.828427	4.094929

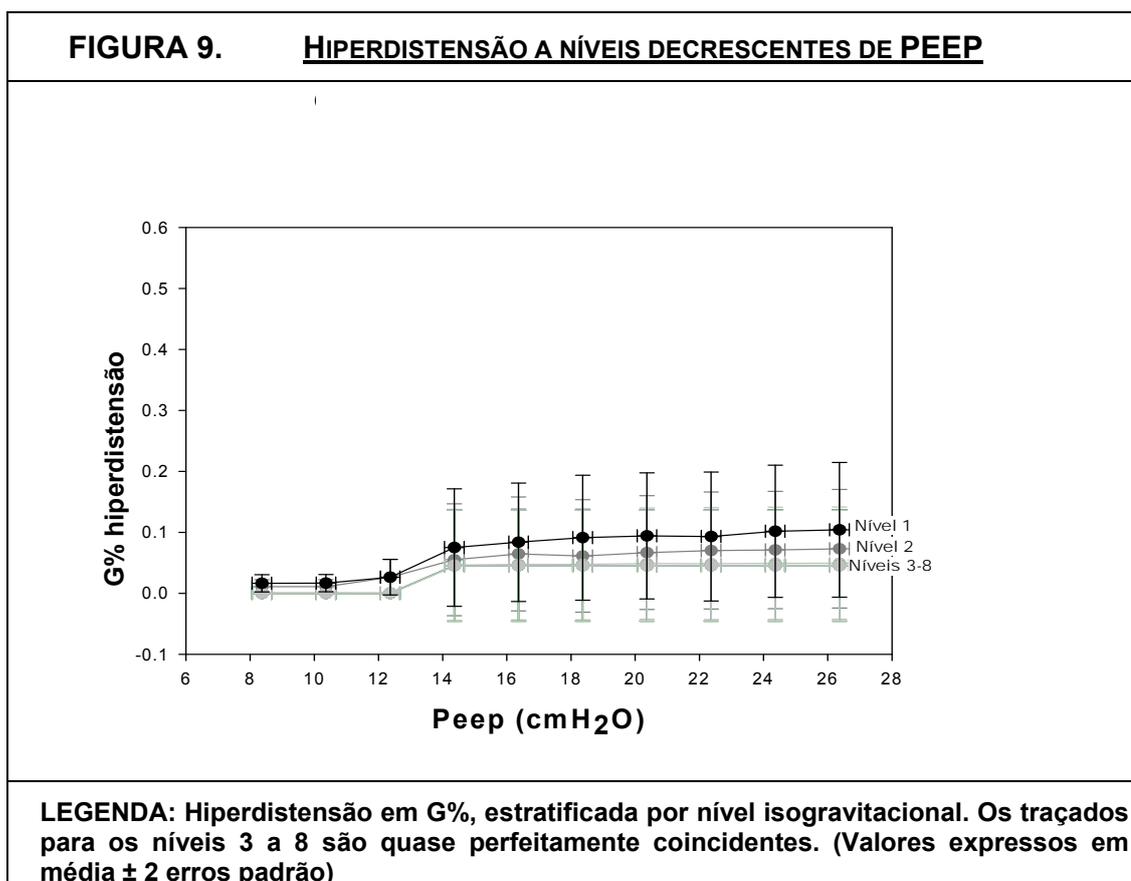
A despeito do fato de que a curva das médias populacionais de PaO₂ x PEEP espelhe aquela de colapso x PEEP, para cada paciente ainda houve um “erro” considerável no uso da pressão à qual se observa uma queda de 10% na PaO₂ para estimar a P_{closing} de cada indivíduo. Este “erro” variou de -6,0 a +4,0 cmH₂O (média de 0,6 cmH₂O), mas o desvio padrão foi mais baixo (2,8 cmH₂O) do que para P_{flex}.

Por outro lado, embora a curva de Complacência x PEEP tenha um formato bastante diferente da curva de colapso x PEEP, o ponto de complacência máxima ainda guardou uma boa correlação com o valor de PEEP à qual colapso atinge 5%. Para este parâmetro, o “erro” da estimativa variou de -4,0 a +4,0 cmH₂O, com uma média de 0,0 cmH₂O e um desvio padrão de 2,8 cm H₂O.

Por fim, a P_{flex}, além do maior “erro” de estimativa (-8,0 a +6,5 cmH₂O, com média de 0,68 cmH₂O) apresentou também um desvio padrão muito maior que os outros dois (>4,0 cmH₂O).

D. HIPERDISTENSÃO

Também realizamos uma análise da porcentagem da massa do tecido pulmonar (em G%) que se apresentava hiperinsuflada (entre -900 e -1000 HU) a cada valor da PEEP e notamos níveis relativamente estáveis de hiperdistensão desde os valores mais altos de PEEP até o valor de 14 cmH₂O. (Na Camada 1, por volta de 7%, na camada 2 por volta de 5% e em todas as demais camadas, de 3 a 8, por volta de 3%). Entre as PEEPs de 14 e 12 cmH₂O, a porcentagem de hiperdistensão cai abruptamente para valores próximos a zero. (vide Figura 9)



IV. DISCUSSÃO

Os dados coletados dos nossos pacientes com SDRA e LPA sugerem fortemente um comportamento “líquido” do pulmão, com as densidades teciduais e o colapso alveolar distribuídos em camadas isogravitacionais homogêneas. Nós observamos um marcado e progressivo aumento das densidades pulmonares partindo das áreas não-dependentes em direção às mais dependentes, com praticamente nenhuma variação ao longo de uma mesma camada (ou nível) isogravitacional. Não encontramos nenhum gradiente de densidades significativo no sentido crânio-caudal nem no eixo direito-esquerdo (a despeito de haver uma maior área do pulmão esquerdo situada sob o coração na posição supina). Isto sugere que a influência exercida pelo diafragma, parede torácica e peso do coração seja distribuída difusamente por todo o pulmão, ao invés de localizada.

Também observamos um efeito homogeneizador da PEEP na densidade pulmonar, sem acarretar distensão progressiva a PEEPs acima de 14 cmH₂O.

Entre os três parâmetros clínicos preditores de colapso avaliados, Pflex, PaO₂ e complacência, a Pflex se mostrou a menos confiável enquanto os outros dois foram equivalentes.

Três aspectos do desenho do protocolo estudo contribuem para a relevância deste estudo:

- 1- O uso de níveis de PEEP decrescentes (partindo de pulmões

recrutados) ao invés de valores crescentes, uma vez que nosso intuito era estudar o colapso alveolar e não o seu recrutamento,[43]

- 2- O uso de volumes correntes baixos para minimizar os efeitos do recrutamento inspiratório (“tidal recruitment”), assim focando só nos efeitos efetivamente atribuíveis à PEEP.[35, 36]
- 3- A instituição do período de estabilização de 4 minutos a cada degrau pressórico, antes da captura das imagens, assim permitindo tempo para a redistribuição e reabsorção gasosa.[44]

1. EIXOS ESPACIAIS

Os resultados da regressão linear múltipla realizada com os dados das TCs semi-completas das fase de desrecrutamento (Tabela 2 e figura 4) confirmam a existência de um claro gradiente gravitacional ao longo de eixo ventro-dorsal do pulmão (eixo espacial Y), como já visto na literatura. [5, 6, 30, 31]

Os resultados para o eixo direito-esquerdo (eixo espacial X) mostram uma mínima diferença de magnitude clínica irrelevante (0,5% de variação de TISSUE%, $p= 0.05$). Interessantemente, o lado esquerdo revelou-se menos denso que o direito, contradizendo um suposto efeito localizado do coração[32]. Isto vai ao encontro de estudo experimentais que mostraram que

o efeito do aumento do peso do coração pode ser detectado à distância, na forma de um aumento do gradiente gravitacional [8].

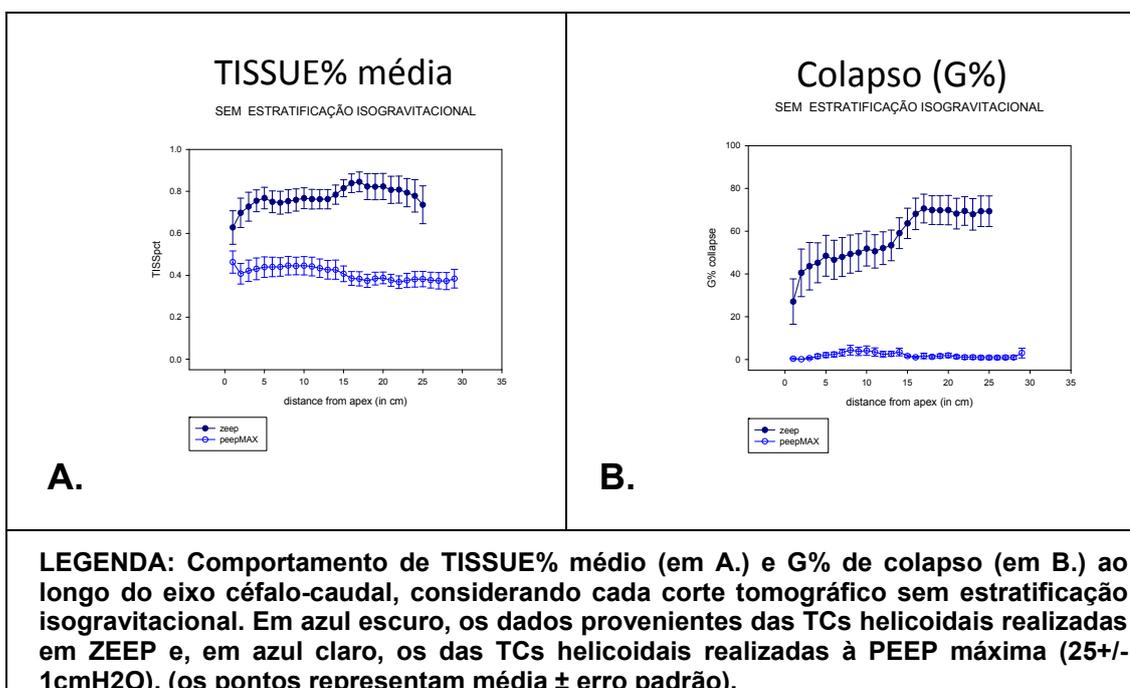
Finalmente, nós não encontramos nenhum gradiente crescente ao longo do eixo céfalo-caudal (eixo espacial Z), o que foi reforçado pela análise dos dados das TCs helicoidais.

Observamos, porém, uma pequena redução de densidades em direção ao diafragma, muito discreta, da ordem de 5%, concentrada entre a carina e o diafragma. Isto se deve, provavelmente, à rarefação vascular nas porções mais caudais do pulmão[45]. A comparação dos coeficientes da regressão realizada com os dados das TCs semi-completas com os da regressão baseada nas TCs helicoidais, mostrou que este efeito se concentra entre a carina e o diafragma, pois a variação total encontrada (de um extremo ao outro do eixo) continuou a mesma, enquanto o coeficiente para a variável “slice” diminuiu na mesma proporção em que aumentou o número de cortes tomográficos. Isto sugere uma “diluição” do mesmo efeito “bruto” ao longo de uma distância maior.

Embora isto pareça uma contradição direta aos achados de Rouby et al, que descreveu um gradiente de colapso entre os lobos superior e inferior[31], esta diferença de interpretações provavelmente se deve ao fato de o pulmão não ser um cilindro perfeito, fazendo com que as regiões mais dependentes do pulmão sejam “sub-representadas” no seu lobo superior. A estratificação gravitacional evita, portanto, que atribuamos efeitos do eixo

ventro-dorsal (gravitacional) ao eixo céfalo-caudal. Este conceito é reforçado pelo fato de que, analisando os nossos dados de uma forma não isogravitacional, nós também encontramos um pseudo-gradiente céfalo-caudal. (Figura 10).

FIGURA 10. TISSUE% E COLAPSO ALVEOLAR AO LONGO DO EIXO CÉFALO-CAUDAL DESCONSIDERANDO-SE A ISOGRAVITACIONALIDADE



Concluimos, portanto, que enquanto o parênquima pulmonar for analisado de forma isogravitacional[28], não há gradiente de densidade dentro de cada “camada” horizontal, quer ao longo do eixo céfalo-caudal, quer ao longo do eixo direito-esquerdo. (Figura 5).

Há evidências experimentais da existência de uma pletora vascular anatomicamente fixa das porções dorsais 'do pulmão[45], levando à existência de uma porção não- gravitacional do gradiente observado neste eixo ventro-dorsal [28]. Isto poderia explicar, em parte, porque na posição prona, quando este componente vascular do gradiente de densidade está na orientação espacial oposta ao componente do gradiente atribuível ao colapso alveolar, observa-se uma atenuação ou abolição do gradiente final resultante. Ao contrário, na posição supina quando os dois componentes do gradiente têm a mesma orientação espacial, existe uma somação dos seus efeitos. Como nós estudamos os pacientes apenas na posição supina, acreditamos que uma parcela do gradiente ventro-dorsal que encontramos seja atribuível a este gradiente perfusional anatomicamente "fixo".

Existe, ainda, evidência experimental de que a discrepância entre o formato do pulmão e da caixa torácica pode interferir em modelos matemáticos para predição do comportamento do tecido pulmonar[23, 46]. Acreditamos que isto pode explicar, ao menos em parte, os resíduos (matemáticos) da nossa regressão.

2. COLAPSO ISOGRAVITACIONAL

A observação empírica do colapso pulmonar confirmou o padrão isogravitacional proposto por Gattinoni et al. (Figura 7). O colapso seguiu um

distinto padrão de camadas horizontais, iniciando pelas mais dependentes e se alastrando àquelas menos dependentes à medida que a PEEP foi reduzida. Para cada camada foi possível definir uma pressão crítica de colapso, ou fechamento ($P_{closing}$). Ademais, à medida que cada camada colapsou, ela potencializou o colapso nas camadas a ela subjacentes.

No entanto, como o desenho deste estudo não chegou a níveis suficientemente baixos de PEEP, nós só pudemos observar diretamente este fenômeno nas regiões mais dependentes do pulmão.

3. DIFERENÇA ENTRE PRESSÃO SUPERIMPOSTA E $P_{closing}$

A constância da diferença entre o valor de $P_{closing}$ observado e valor da pressão superimposta (SP_L) calculada[6, 7] oferece evidência suplementar a favor do caráter difuso da transmissão das pressões exercidas pela parede torácica, diafragma e estruturas mediastinais. Esta diferença constante (“offset”) corresponderia justamente à pressão “resultante”.

4. PEEP

Como esperado, os dados da regressão também ofereceram uma confirmação matemática do efeito homogeneizador da PEEP sobre o

parênquima pulmonar (Figura 6), além de reiterar a já sabida relação linear (inversa) entre PEEP e colapso.

Também encontramos evidências para atenuar em parte a freqüente preocupação quanto à possível existência de uma hiperdistensão progressiva a níveis mais elevados de PEEP, uma vez que nossos dados demonstram que, em pulmões previamente recrutados, parece haver um “efeito de teto” do fenômeno.

5. PARÂMETROS CLÍNICOS

Parâmetros gasométricos e/ou de mecânica pulmonar são freqüentemente utilizados na prática clínica para ajudar na escolha do valor da PEEP, daí a importância de estabelecer o quão bem eles estimam o colapso anatômico. Dentre os três parâmetros analisados: PaO₂, complacência máxima e P_{flex} da curva P-V inspiratória, este último se revelou o menos confiável para estimar P_{closing} e os dois primeiros foram equivalentes.

Podemos concluir que a comparação entre o colapso anatômico documentado nas imagens tomográficas e os parâmetros clínicos estudados estabeleceu que, embora longe da perfeição, enquanto não se desenvolvem melhores técnicas de monitorização de colapso, oxigenação e complacência ainda podem ser ferramentas úteis.

V. CONCLUSÃO

Este estudo conclui que a densidade e colapso pulmonares seguem, efetivamente, um padrão isogravitacional. O pulmão na SDRA se comporta como um corpo líquido, ao longo do qual se transmite, hidrosticamente, a resultante de todas as pressões sobre ele aplicadas.

Além de reafirmar o sabido efeito “anti-colapso” da PEEP, também comprovamos matematicamente o seu efeito homogeneizador sobre o parênquima pulmonar.

Oferecemos, por fim, evidências quanto à utilidade da PaO_2 e da complacência máxima como ferramentas clínicas para estimar pressões críticas de colapso, enquanto “desrecomendamos” o uso da Pflex para esta finalidade.

VI. BIBLIOGRAFIA

1. Artigas, A., et al., *The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(4 Pt 1): p. 1332-47.
2. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults.* Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.
3. Bernard, G.R., et al., *The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination.* Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(3 Pt 1): p. 818-24.
4. Zambon, M. and J.L. Vincent, *Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time.* Chest, 2008. **133**(5): p. 1120-7.
5. Hopkins, S.R., et al., *Vertical gradients in regional lung density and perfusion in the supine human lung: the Slinky effect.* J Appl Physiol, 2007. **103**(1): p. 240-8.
6. Gattinoni, L., et al., *Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome.* JAMA, 1993. **269**(16): p. 2122-7.
7. Gattinoni, L., et al., *Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure.* Anesthesiology, 1991. **74**(1): p. 15-23.
8. Hyatt, R.E., E. Bar-Yishay, and M.D. Abel, *Influence of the heart on the vertical gradient of transpulmonary pressure in dogs.* J Appl Physiol, 1985. **58**(1): p. 52-7.
9. Gattinoni, L., et al., *Physiologic rationale for ventilator setting in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients.* Crit Care Med, 2003. **31**(4 Suppl): p. S300-4.
10. Dreyfuss, D. and G. Saumon, *Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. **157**(1): p. 294-323.
11. Lachmann, B., *Open up the lung and keep the lung open.* Intensive Care Med, 1992. **18**(6): p. 319-21.

12. Amato, M.B., et al., *Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation.* Am J Respir Crit Care Med, 1995. **152**(6 Pt 1): p. 1835-46.
13. Hall, J.B., *Respiratory system mechanics in adult respiratory distress syndrome. Stretching our understanding.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(1): p. 1-2.
14. Krueger, J.J., T. Bain, and J.L. Patterson, Jr., *Elevation gradient of intrathoracic pressure.* J Appl Physiol, 1961. **16**: p. 465-8.
15. Ambrose, J. and G. Hounsfield, *Computerized transverse axial tomography.* Br J Radiol, 1973. **46**(542): p. 148-9.
16. Hounsfield, G.N., *Computerized transverse axial scanning (tomography). 1. Description of system.* Br J Radiol, 1973. **46**(552): p. 1016-22.
17. Bone, R.C., *The ARDS lung. New insights from computed tomography.* JAMA, 1993. **269**(16): p. 2134-5.
18. Drummond, G.B., *Computed tomography and pulmonary measurements.* Br J Anaesth, 1998. **80**(5): p. 665-71.
19. Gattinoni, L., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(6): p. 1807-14.
20. Gattinoni, L., et al., *Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure.* Anesthesiology, 1988. **69**(6): p. 824-32.
21. Gattinoni, L., et al., *Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography.* J Thorac Imaging, 1986. **1**(3): p. 25-30.
22. Hachenberg, T., et al., *Analysis of lung density by computed tomography before and during general anaesthesia.* Acta Anaesthesiol Scand, 1993. **37**(6): p. 549-55.
23. Hubmayr, R.D., et al., *Topographical distribution of regional lung volume in anesthetized dogs.* J Appl Physiol, 1983. **54**(4): p. 1048-56.
24. Reber, A., et al., *Volumetric analysis of aeration in the lungs during general anaesthesia.* Br J Anaesth, 1996. **76**(6): p. 760-6.
25. Rothen, H.U., et al., *Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study.* Br J Anaesth, 1993. **71**(6): p. 788-95.
26. Gattinoni, L., et al., *What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(9): p. 1701-11.
27. Albert, R.K. and R.D. Hubmayr, *The prone position eliminates compression of the lungs by the heart.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(5): p. 1660-5.
28. Hoffman, E.A., *Effect of body orientation on regional lung expansion: a computed tomographic approach.* J Appl Physiol, 1985. **59**(2): p. 468-80.

29. Lu, Q., et al., *Assessment of PEEP-induced reopening of collapsed lung regions in acute lung injury: are one or three CT sections representative of the entire lung?* Intensive Care Med, 2001. **27**(9): p. 1504-10.
30. Pelosi, P., et al., *Vertical gradient of regional lung inflation in adult respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 1994. **149**(1): p. 8-13.
31. Puybasset, L., et al., *A computed tomography scan assessment of regional lung volume in acute lung injury. The CT Scan ARDS Study Group.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(5 Pt 1): p. 1644-55.
32. Malbouisson, L.M., et al., *Role of the heart in the loss of aeration characterizing lower lobes in acute respiratory distress syndrome. CT Scan ARDS Study Group.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(6): p. 2005-12.
33. Servillo, G., et al., *Pressure-volume curves in acute respiratory failure: automated low flow inflation versus occlusion.* Am J Respir Crit Care Med, 1997. **155**(5): p. 1629-36.
34. Borges, J.B., et al., *Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome.* Am J Respir Crit Care Med, 2006. **174**(3): p. 268-78.
35. Richard, J.C., et al., *Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **163**(7): p. 1609-13.
36. Brochard, L., et al., *Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS.* Am J Respir Crit Care Med, 1998. **158**(6): p. 1831-8.
37. Crotti, S., et al., *Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study.* Am J Respir Crit Care Med, 2001. **164**(1): p. 131-40.
38. Gigerenzer, G., *Mindless Statistics.* The Journal of Socio-Economics, 2004. **33**: p. 587-606.
39. Slinker, B.K. and S.A. Glantz, *Multiple linear regression is a useful alternative to traditional analyses of variance.* Am J Physiol, 1988. **255**(3 Pt 2): p. R353-67.
40. Slinker, B.K. and S.A. Glantz, *Multiple regression for physiological data analysis: the problem of multicollinearity.* Am J Physiol, 1985. **249**(1 Pt 2): p. R1-12.
41. Glantz, S.A., *Primer of Biostatistics.* 6th edition ed. 2005.
42. Glantz, S.A.S., B. K., *Primer of Applied Regression & Analysis of Variance.* 2nd edition ed. 2001: McGraw-Hill, Inc.
43. Hickling, K.G., *Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs.* Am J Respir Crit Care Med, 2001.

- 163**(1): p. 69-78.
44. Joyce, C.J., A.B. Baker, and R.R. Kennedy, *Gas uptake from an unventilated area of lung: computer model of absorption atelectasis*. J Appl Physiol, 1993. **74**(3): p. 1107-16.
 45. Glenny, R.W., et al., *Gravity is a minor determinant of pulmonary blood flow distribution*. J Appl Physiol, 1991. **71**(2): p. 620-9.
 46. Liu, S., S.S. Margulies, and T.A. Wilson, *Deformation of the dog lung in the chest wall*. J Appl Physiol, 1990. **68**(5): p. 1979-87.

APÊNDICE I

Os pacientes 5 e 6 atingiram recrutamento incompleto com a manobra realizada e, portanto, tinham níveis de colapso muito mais altos do que os demais. Foram incluídos normalmente em todas as análises estatísticas mas, nos gráficos das figuras 7 e 8, esta magnitude de colapso “diluía” visualmente o efeito dos outros pacientes. Por essa razão eles foram excluídos dos gráficos que figuram no corpo principal do texto, mas aqui apresentamos os dois gráficos sem excluí-los.

FIGURA 11. COLAPSO ALVEOLAR POR NÍVEL AO LONGO DE PEEPs DECRESCENTES*

(Versão do gráfico da FIGURA 7 incluindo também os pacientes 5 e 6.)

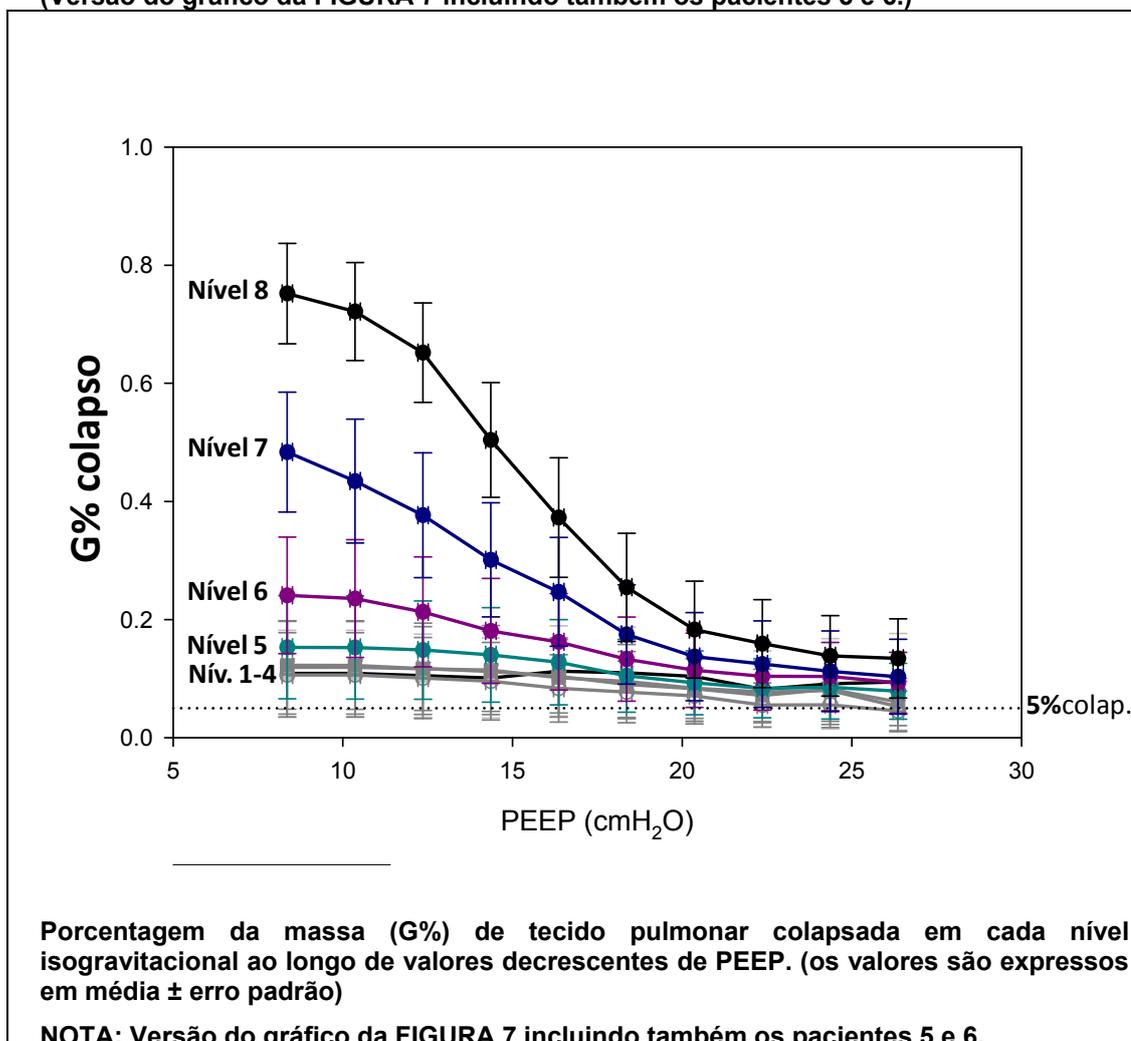
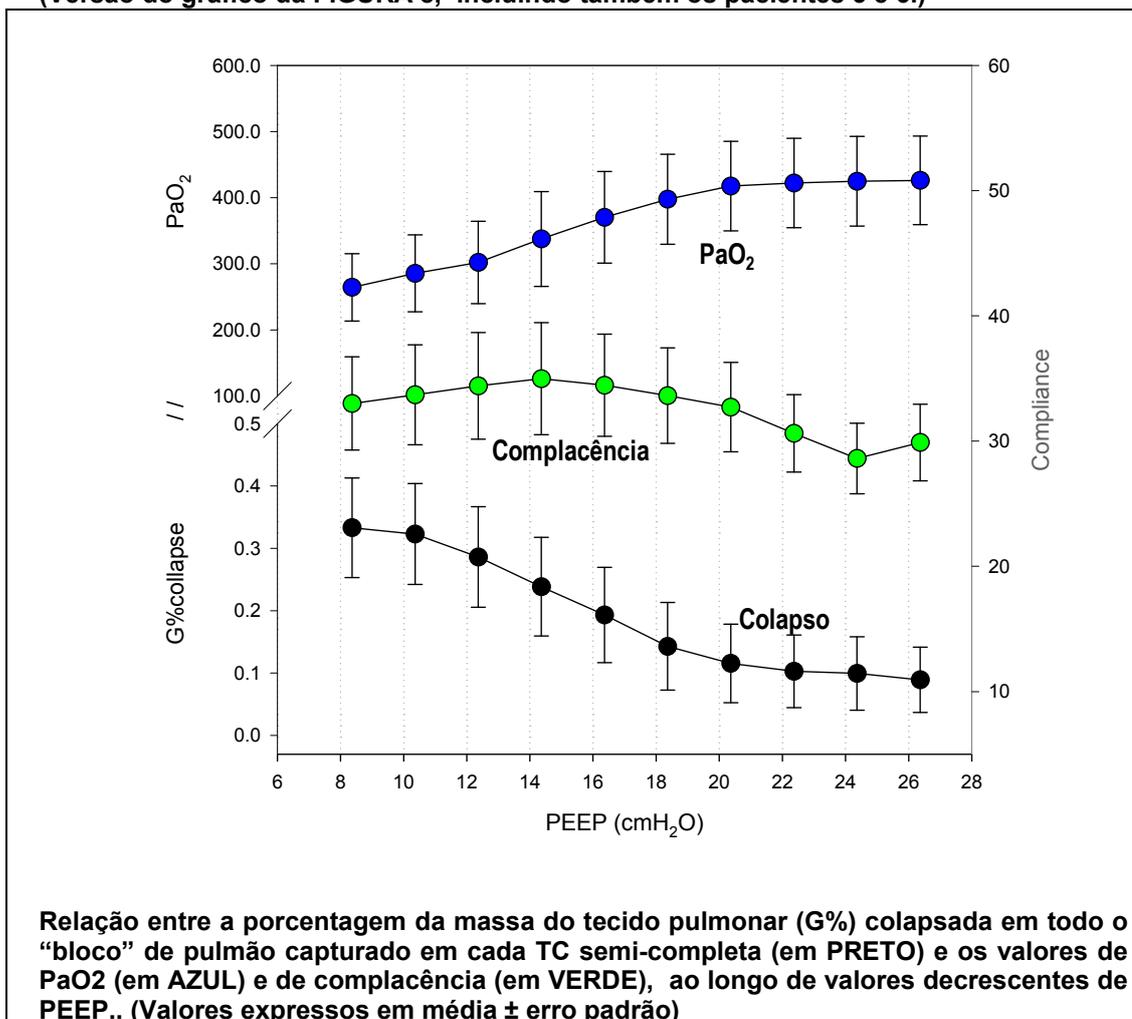
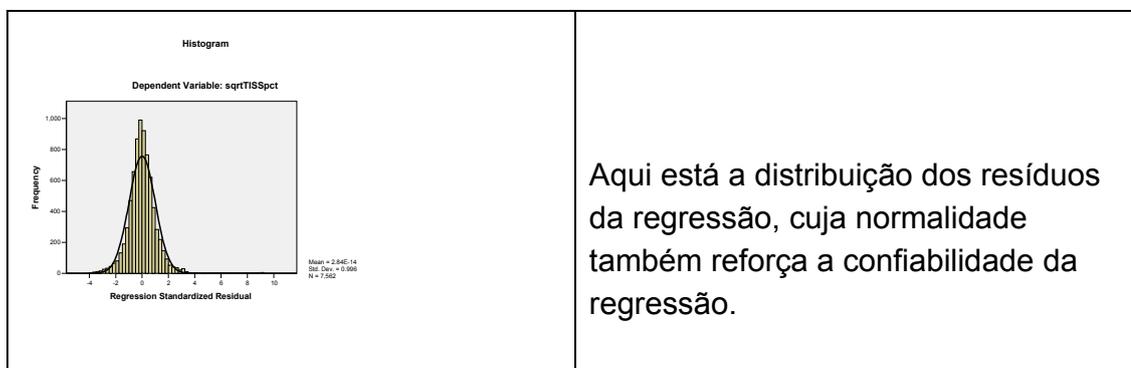
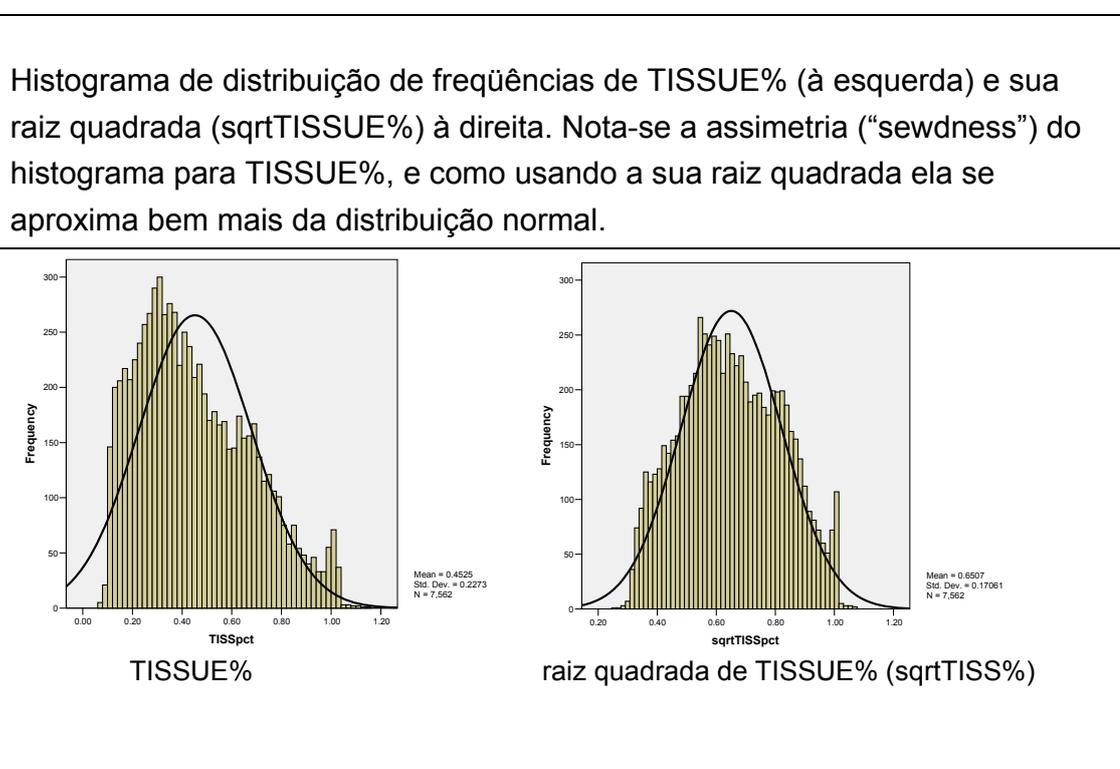


FIGURA 12. RELAÇÃO ENTRE COLAPSO, PAO2 E COMPLACÊNCIA PULMONAR
 (Versão do gráfico da FIGURA 8, incluindo também os pacientes 5 e 6.)



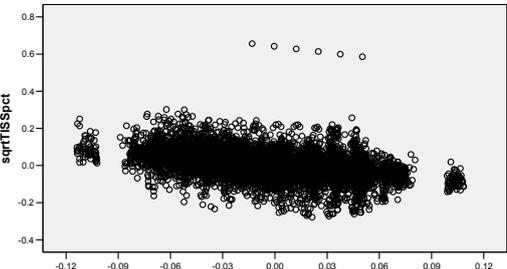
APÊNDICE I

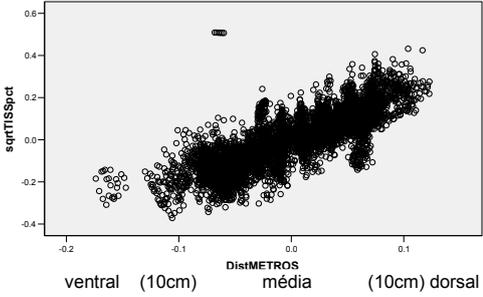
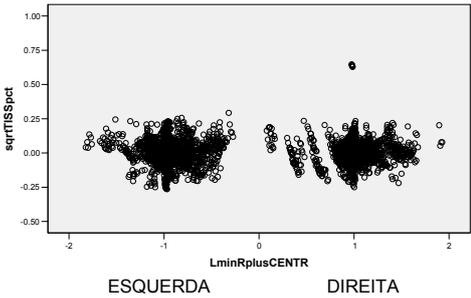
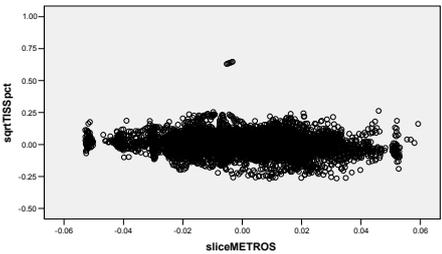
Para os interessados em detalhes dos bastidores estatísticos do estudo, incluímos aqui alguns gráficos preliminares. Em tom mais informal, uma vez que não compõe o corpo da tese, este apêndice foi incluído mais a título de curiosidade para os matematicamente “afins”.



A seguir estão os “plots” parciais para cada variável independente. Para a interpretação de todos eles valem os seguintes conceitos:

- Cada ponto (ou “bolinha”) corresponde a uma ROI.
- O valor de sqrtTISSUE% está no eixo Y.
- O fato de usarmos a raiz quadrada (sqrtTISSUE%), sempre “retifica” (lineariza) um pouco eventuais relações exponenciais e reduz os coeficientes angulares dos gráficos menores do que se fosse TISSUE%
- As variáveis foram todas “centralizadas”: isso quer dizer que cada valor é expresso em “intervalo acima ou abaixo da média”. Por exemplo: para uma variável com valor “3” e que tem uma média de “5”, será expressa como “-2”.
- Como as variáveis foram todas “centralizadas” o eixo X está sempre expresso como “zero” (a média) e valores acima (positivos) ou abaixo dela (negativos)

Gráfico	Comentários
<p style="text-align: center;">Partial Regression Plot</p> <p style="text-align: center;">Dependent Variable: sqrtTISSpct</p> 	<p>Aqui a variável plotada é a PEEP. O extremo inferior do eixo corresponde à PEEP de 08 e o extremo superior à PEEP de 26. Nota-se um gradiente, com valores de sqrtTISS% decrescentes a valores mais altos de PEEP. (Há “buracos” por volta das PEEPs de 9~10 e 24 porque coincidentemente houve poucas/nenhuma observações experimentais a estes exatos valores de PEEP.)</p>
Gráfico	Comentários

<p style="text-align: center;">Partial Regression Plot</p> <p style="text-align: center;">Dependent Variable: sqrtTISSpct</p>  <p style="text-align: center;">ventral (10cm) DistMETROS média (10cm) dorsal</p>	<p>Aqui está expressa a <u>distância ventro dorsal</u> (lembrar que está em metros). Nota-se nitidamente o gradiente ascendente de densidade pulmonar ao caminhar para as regiões dorsais (à direita do gráfico). Note como a variável contínua confere também um efeito homogêneo ao “dot plot”.</p>
<p style="text-align: center;">Partial Regression Plot</p> <p style="text-align: center;">Dependent Variable: sqrtTISSpct</p>  <p style="text-align: center;">ESQUERDA DIREITA</p>	<p>A variável “dummy” representando o <u>eixo esquerda-direita</u>. Como DIR-Esq é uma variável categórica, usamos (-1) para representar Esq e (+1) para representar Dir: note que as duas “nuvens” de pontos estão à mesma “altura”, mostrando que não há gradiente de densidade entre E e D que sugira efeito localizado do coração.</p>
<p style="text-align: center;">Partial Regression Plot</p> <p style="text-align: center;">Dependent Variable: sqrtTISSpct</p>  <p style="text-align: center;">CARINA média DIAFRAGMA</p>	<p>Aqui vemos o <u>eixo céfalo-caudal</u>. (em metros) Nota-se a horizontalidade do “plot”, contradizendo um gradiente céfalo-caudal. Insinua-se discreta tendência à queda da densidade em direção ao diafragma, conforme discutido no texto principal.</p>

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](#)