Roberta **R**ibeiro **D**e **S**antis **S**antiago

Quantificação à beira do leito do potencial de recrutamento alveolar através da tomografia de impedância elétrica em modelo experimental síndrome do desconforto respiratório agudo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências.
Programa de Pneumologia
Orientador: Marcelo Britto Passos Amato

Versão corrigida, a original se encontra disponível na FMUSP.

SÃO PAULO
2015

Roberta **R**ibeiro **D**e **S**antis **S**antiago

Quantificação à beira do leito do potencial de recrutamento alveolar através da tomografia de impedância elétrica em modelo experimental síndrome do desconforto respiratório agudo

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em Ciências.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Versão corrigida, a original se encontra disponível na FMUSP.

SÃO PAULO
2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

De Santis Santiago, Roberta Ribeiro

Quantificação à beira do leito do potencial de recrutamento alveolar através da tomografia de impedância elétrica em modelo experimental síndrome do desconforto respiratório agudo / Roberta Ribeiro De Santis Santiago. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Pneumologia.

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Pneumologia 2.Unidades de terapia intensiva 3.Síndrome do desconforto respiratório do adulto 4.Suínos 5.Experimentação animal 6.Respiração artificial 7.Impedância elétrica 8.Tomografia computadorizada por raios X

Dedicatória

Aos meus amados pais: Denise e Roberto
Aos meus amados segundos pais: Helena e Francisco Amigo
Aos meus amados irmãos e sobrinhos: Anginha & Daniel e Dudu & Soraia; Alícia & Mateus
Ao meu amado: Fernando

Esta tese de Doutorado contou com apoio financeiro da FAPESP

Agradecimentos

A lista de pessoas a agradecer é enorme.

Gostaria de agradecer a meus pais pelo simples fato de existirem. Eles me ensinam todos os dias, o tempo todo, o que fazer e muitas vezes o que não fazer também. Amo vocês infinitamente.

Aos meus irmãos Ângela e Eduardo, ou seriam aos meus amigos Ângela e Eduardo? Para nós, as 2 palavras significam a mesma coisa. Amo vocês infinitamente.

Aos meus avós paternos, Lola e Nelson, exemplos de longevidade e amor, eles ensinam a como amar a vida e não temer a velhice.

A Tia Lena e Tio Amigo que participaram da minha vida em momentos muito importantes. Eles me acolheram e me ajudaram como pais fazem com filhos. Muito obrigada!

As amigas de infância (Suzi, Renata e Helga): pela alegria, pelo carinho, pela torcida.

Aos amigos da Faculdade, das residências que sempre torceram e apoiaram.

Ao amigo Paulo, um outro irmão que a vida me deu, pelo carinho de sempre.

A Dr Odin Barbosa por me fazer adorar terapia intensiva.

A Martinha por me fazer adorar Pneumologia e foi o primeiro empurrão que recebi nesta aventura. Obrigada, muito obrigada!

Ao LIM, que não é apenas uma sala, é uma filosofia de vida. Preenchido de pessoas brilhantes nos mais diversos aspectos.

Obrigada: Neidinha, Otília e Silvinha, por toda ajuda, informações, risadas, carinho, cafés.

Obrigada: Vini, Marcelinho, Miyuki, Rollin, Takeshi, “os alemães”, Bruno, Cristiano, Alcino, Jessica.

Obrigada Carolzita (Nappi) e Shari, pelas reflexões e histórias de vida.

Obrigada Elena e Otávio, vocês fazem bem à alma.

Obrigada Erick, por traduzir para português os programas que usamos e por toda ajuda de sempre.

Obrigada Dri, por tudo que você me ensinou desde a usar a Impedância até a pesquisa clínica.

Obrigada: Toufen, melhor colega de trabalho não há!

Obrigada Raquel Belmino, pelas risadas, pela companhia, pela ajuda e pelos conselhos.

Obrigada Dr Paulo Cardoso, pela paixão pela pesquisa.

Obrigada Edu e Mauro, vocês realmente são pessoas incríveis, de uma inteligência e generosidade fora do comum.

Obrigada Ozires, você para mim é um exemplo de alegria e determinação, além de uma mãe maravilhosa.

Obrigada Tatita, por ser essa doçura de pessoa, de levar sempre calma e tranquilidade para perto de nós.

Obrigada Susi Gomes, por tudo, tudo, tudo, tudo....que você me ensina desde que entrei no LIM pela primeira vez, meu anjo da guarda, amiga de todas as horas e desabafos.

Obrigada Dr Marcelo, por ser o nosso Cientista, trazer perguntas e depois respostas, vibrar com cada resultado, apostar nas pessoas que mal conhece. Fazer ciência é um ato de fé, e o senhor faz isso todos os dias.

Obrigada Dr Carlos Carvalho, pela oportunidade de vir para cá e por todas as outras que se seguiram. O senhor é um grande líder.

Obrigada Fernando, pelo amor, pela companhia, pela torcida, pela ajuda, pelos conselhos. Obrigada por existir e estar na minha vida neste momento.

São muitas pessoas, é muito difícil colocar todas aqui, recebam o meu obrigada!!!

Eu mudei a minha vida para esta tese, mas esta tese me mudou muito mais através de todos vocês.

Sejam felizes e muito obrigada mais uma vez!

Sumário

Lista de siglas / abreviaturas
Resumo
Abstract
1.INTRODUÇÃO 5
1.1.MANOBRA DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR (MRA) 8
1.1.1.Definição 8
1.1.2. Objetivos 9
1.1.3. Técnicas de recrutamento alveolar 10
1.1.3.1 Insuflação sustentada 10
1.1.3.2. A manobra de recrutamento prolongada (cíclica) 10
1.1.3.3. Modo PCV com ΔP fixo e escalada de PEEP (cíclica) 11
1.1.4 Complicações 13
1.1.5 Limitações 14
1.2.POTENCIAL DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR (PRA) 14
1.2.1.Tomografia computadorizada de tórax 15
1.2.2. Mistura venosa (*shunt*) 16
1.2.3 Mecânica pulmonar 18
1.2.3.1 Modelo exponencial de curva pressão volume (curva P-V) 18
1.2.3.2. Modelo sigmoide de curva P-V 22
1.2.3.3 Volume pulmonar ao final da expiração (em inglês EELV) 25
2. HIPÓTESE 32
3.OBJETIVOS 34

4. MATERIAL E MÉTODO 37

4.1. Comitê de ética..... 37

4.2. Sujeito do estudo..... 37

4.3. Locais do estudo 37

4.3.1 Equipamentos..... 37

4.4. Preparo do animal..... 38

4.5. Tomografia por impedância elétrica de tórax 40

4.6. Modelo experimental de SDRA..... 40

4.6.1.Manobra de homogeneização pulmonar e gasometria arterial de exclusão 41

4.6.2. Lavagem total pulmonar 41

4.6.3. Ventilação mecânica lesiva 42

4.6.4. Gasometria arterial padrão..... 43

4.7. Tomografia computadorizada 44

4.8. Protocolo de recrutamentos alveolares 45

4.8.1. Manobras de recrutamento alveolar de rastreio 45

4.8.2. Manobra de homogeneização 48

4.8.3. Manobra de recrutamento alveolar máxima 48

4.9.Variáveis 50

4.9.1.Medida de shunt..... 50

4.9.2.Medida de complacência global 50

4.9.3.Tomografia computadorizada 51

4.9.4.Tomografia por impedância elétrica 54

4.9.4.1 Conteúdo de gás 55

4.9.4.2 Complacência regional 56

4.9.4.3 Deslocamento vertical 57

4.9.4.5. Banco de dados do laboratório (LIM 09) 59

4.9.5. Método estatístico 61

5. RESULTADOS 64

5.1.Medidas iniciais e homogeneização 64

5.2.Escolha do intervalo de densidade para avaliação da massa (%) de tecido pulmonar aerado 69

5.4 Regressões lineares e correlações entre Z_{sum} e conteúdo de gás 70

5.5 Índice de recrutamento alveolar (TIE) pela complacência regional 74

5.5 Índice de recrutamento alveolar (TIE) pela complacência regional combinada com o deslocamento vertical 75

5.3.Manobras de recrutamento de rastreio e de recrutamento máximo 76

6.DISCUSSÃO 82

6.1.Limitações 86

7.CONCLUSÕES 89

8.PERSPECTIVAS 91

9. BIBLIOGRAFIA 93

Resumo

De Santis Santiago, RR. Quantificação à beira do leito do potencial de recrutamento alveolar através da tomografia de impedância elétrica em modelo experimental síndrome do desconforto respiratório agudo [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2015.
Título: Quantificação à beira do leito do potencial de recrutamento alveolar através da tomografia de impedância elétrica em modelo experimental síndrome do desconforto respiratório agudo

Introdução: A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) tem como parte do seu tratamento uma ventilação mecânica adequada. A manobra de recrutamento alveolar (MRA) faz parte de um grupo de estratégias empregadas nos quadros moderados e graves. A MRA consiste na aplicação de um aumento de pressão transitório e controlado nas vias aéreas no intuito de abrir alvéolos previamente colapsados. A Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) é capaz de avaliar o potencial de recrutamento alveolar (PRA) a beira leito. **Objetivos:**1) Comparar o PRA calculado pela TIE (através do ganho de complacência regional) com a TC. 2) Avaliar o "deslocamento vertical de volume" como índice de recrutamento alveolar.3) Estimar precocemente o PRA, através das manobras de recrutamento de rastreio propostas, utilizando a TIE. **Método**: Avaliamos o PRA em um modelo experimental de SDRA. Utilizamos 15 suínos da raça Landrace. Os animais foram sedados e intubados, em seguida, submetidos ao modelo experimental de SDRA desenvolvido na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM-09). Ao término da lesão, um grupo de 7 animais recebeu uma sequência randomizada de manobras de recrutamento de rastreio propostas (Pressões inspiratórias de 30, 35 e 40 cmH_2O) seguidas da manobra de recrutamento máxima (Pressão inspiratória de 60 cmH_2O). Os animais foram monitorados com TIE e Tomografia computadorizada por raio X (TC) durante todas as manobras de recrutamento. Outro grupo de 8 animais ,submetidos a mesma lesão e com medidas de TC e TIE, foi retirado do banco de dados do LIM-09 e também analisados. Utilizamos o programa IBM® SPSS® Statistics 9.0 e 20.0.**Resultados:**1) PRA calculado pela TIE atráves do ganho de complacência regional corrigido para hiperdistensão, comparado com TC, apresentou um R^2=0,76. 2) PRA calculado pelo ganho de complacência regional corrigido para hiperdistensão combinado com o deslocamento vertical apresentou R^2 = 0,91 comparado a TC .3) As manobras de rastreio não conseguiram predizer quantitativamente o PRA mas auxiliariam na correção da hiperdistensão. **Conclusões:** A TIE é capaz de avaliar o recrutamento alveolar a beira leito. O deslocamento vertical combinado com o ganho de complacência regional corrigida para hiperdistensão representam de forma semelhante a TC o comportamento pulmonar durante uma MRA. A aplicação de uma manobra de recrutamento de rastreio pode ser útil para uma manobra de recrutamento máxima mais segura.

Descritores: Pneumologia; Unidade de terapia intensiva; Síndrome do desconforto respiratório agudo; Experimentação animal; suínos, Respiração artificial; Impedância elétrica; Tomografia computadorizada por raio X.

Abstract

De Santis Santiago, RR. Bedside quantification of alveolar recruitment potential using electrical impedance tomography in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo” ;2015.

Title: Bedside quantification of alveolar recruitment potential using electrical impedance tomography in an experimental model of acute respiratory distress syndrome.

Introduction: The acute respiratory distress syndrome (ARDS) treatment demands a proper mechanical ventilation strategy. The alveolar recruitment maneuver (ARM) is an intervention applied in moderate and severe cases of ARDS. ARM is a transitory and controlled increase in mechanical ventilator pressure delivered to the lungs aiming to open previously collapsed alveoli. The electrical impedance tomography (EIT) is a valuable tool at bedside; it is able to monitor and to help during an ARM performance through the estimation of the alveolar recruitment potential (ARP). **Objectives:** 1) To compare the ARP with the EIT as a regional compliance improvement quantification adjusted for lung hyperdistention with CT. 2) To evaluate the “volume vertical displacement” at the same pressure as alveolar recruitment index using EIT and CT. 3) To estimate earlier the ARP using the EIT through a screening recruitment maneuver. **Methods:** We evaluated the ARP in an experimental model of ARDS. We studied 15 Landrace race pigs. Subjects were sedated, intubated and submitted to the ARDS experimental model developed at Medical investigation laboratory n ° 09, University of São Paulo. In the end of the lung injury, a group of 7 pigs received a randomized sequence of screening recruitment maneuvers (inspiratory pressures of 30, 35 and 40 cmH_2O) followed by a maximum recruitment maneuver (inspiratory pressure of 60 cmH_2O).EIT and x-ray computed tomography (CT) monitored the steps of each recruitment maneuver. Another group of 8 pigs, submitted to the same lesion and with measures of EIT and CT, were extracted from our data bank. Analysis was performed at IBM® SPSS® Statistics 20.0. **Results:** 1) ARP calculated by EIT (regional compliance improvement quantification) reached a R^2=0,76 when compared to CT. 2) The combination of regional compliance improvement and volume vertical displacement obtained R^2 = 0,91 when compared to CT 3) The screening recruitment maneuvers were not able to predict quantitatively the ARP, but they helped in the lung hyperdistension adjustment. **Conclusions:** EIT is able to evaluate the ARP at bedside. The combination of regional compliance improvement and volume vertical displacement give information similar to CT about the lung behavior during a ARM. The application of a recruitment screening maneuver might be useful for more safe ARM.

Descriptors: Pulmonary medicine; Intensive care unit; Acute respiratory distress syndrome; Animal experimentation; pigs; artificial ventilation; Electric impedance; Tomography, X-ray computed.

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

TIE	Tomografia por Impedância Elétrica
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
VM	Ventilação Mecânica
cmH_2O	Centímetros de água
TC	Tomografia computadorizada
PaO_2	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
FiO_2	Fração Inspirada de Oxigênio
Pplatô	Pressão de Platô
PEEP	do inglês Positive End-Expiratory Pressure- pressão positiva ao final da expiração
MRA	Manobra de Recrutamento Alveolar
P	Pressão
γ	Tensão superficial interface ar-líquido
r	Raio
VILI	do inglês *Ventilator Induced Lung Injury* –lesão induzida pelo ventilador mecânico
EELV	do inglês End-Expiratory Lung Volume –volume pulmonar ao final da expiração
$PaCO_2$	Pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
CPAP	do inglês Continuous Positive Airways Pressure – pressão positiva contínua na via aérea.

s	Segundo , medida de tempo
PCV	do inglês Pressure Controled Ventilation – modo ventilatório pressão controlada
h	Hora
ΔP	Diferença de pressão
PRA	Potencial de Recrutamento Alveolar
Curva P-V	Curva Pressão x Volume
mmHg	Milímetros de mercúrio
mL	Mililitros
ΔV	Variação de Volume
Cw	do inglês Chest Wall – caixa torácica
L	Litro
Z	Impedância elétrica
Vt	do inglês Tidal Volume -volume corrente
I:E	Relação Inspiração:Expiração
mA	Mili ampère
ΔZ	Variação de Impedância Elétrica
ELIC	do inglês End-expiratory Lung Impedance Change –mudança de impedância pulmonar ao final da expiração.
MRS	Manobra de recrutamento de *screening*.(do inglês,rastreio)
Kg	Quilograma

mg	Miligrama
FR	Frequência respiratória
irpm	Incursões respiratórias por minuto
cm	Centímetros
I:E	Relação entre a inspiração e expiração

INTRODUÇÃO

1.INTRODUÇÃO

O conceito de SRDA evoluiu desde sua primeira descrição em 1967.[1] e em 2012 foi publicada sua definição mais recente.[2]

A fisiopatologia em sua essência permanece a mesma: lesão pulmonar aguda, difusa e inflamatória levando a um aumento da permeabilidade vascular, aumento do peso pulmonar e perda de aeração do tecido pulmonar sem evidencia de hipertensão atrial esquerda. Clinicamente, os achados são hipoxemia e opacidades radiológicas bilaterais (melhor caracterizadas na TC por aumento de peso pulmonar e diminuição da aeração[3] associados a aumento de *shunt* e de espaço morto com redução de complacência. Histologicamente, dano alveolar difuso (edema, inflamação, membrana hialina ou hemorragia).[2]

Por outro lado, a SDRA foi dividida em 3 categorias de hipoxemia: leve (200mmHg < P/F ≤ 300 com PEEP ou CPAP≥ 5 cmH_2O), moderada (100mmHg < P/F ≤ 200 com PEEP ≥ 5 cmH_2O) e grave (P/F ≤ 100 com PEEP ≥ 5 cmH_2O). A nova definição estipulou um critério mais exato de tempo (7 dias), reclassificou a oxigenação, incluiu uma PEEP mínima e simplificou a avaliação do edema hidrostástico. [2, 3]

A ventilação mecânica, como parte do tratamento da SDRA, é capaz de desempenhar um papel terapêutico fundamental (transporte de oxigênio aos órgãos e tecidos, eliminação de CO_2, alívio de sobrecarga na musculatura respiratória, estabilidade alveolar) ou lesivo (grandes volumes absolutos

gerando hiperdistensão regional de alvéolos abertos ou pequenos volumes levando a abertura e fechamento cíclicos de alvéolos colapsados).Logo, a VM também é capaz de perpetuar ou gerar lesão pulmonar.[4, 5]

Inicialmente, o alvo nos ajustes da ventilação mecânica era manter uma troca gasosa adequada independentemente do volume corrente utilizado, que poderia atingir até 10 a 15 mL/Kg. Na década de 70, um experimento sobre a elasticidade pulmonar descreveu o provável comportamento na fronteira entre os alvéolos normalmente ventilados (“abertos”) e os alvéolos colapsados. Há uma interdependência alveolar e as regiões com ventilação preservada podem ao longo do tempo também adoecer se submetida às pressões “destinadas” às regiões doentes. Por exemplo, uma pressão transpulmonar de 30 cmH_2O é capaz de gerar forças de até 140 cmH_2O no limite entre alvéolos sadios e doentes. [5-7]

À medida que os estudos em SDRA progrediram, evidências sobre a VILI se acumularam e influenciaram novas estratégias de ventilação. Então, uma ventilação cuja proposta terapêutica era uma troca gasosa idealizada migrou para uma ventilação disposta a reduzir a resposta inflamatória e onde a troca gasosa garantisse a manutenção da vida. [4, 5, 8, 9]

A estratégia protetora de ventilação compreende um grupo de ajustes na VM em constante aprimoramento.

Amato et al. estudou a aplicação de Vt limitado a 6 mL/kg, modos ventilatórios com menores pressões finais inspiratórias e o ajuste da PEEP acima do ponto de inflexão inferior da curva PV estática. Os primeiros resultados foram: melhora de complacência pulmonar, melhora na relação

P/F, redução da fração de shunt, menos tempo com FiO_2 elevadas traduzidos em uma melhor função pulmonar e maior incidência de desmame da VM.[8] Ao atingir 53 pacientes, as mudanças propostas pelo grupo levaram uma redução significativa na mortalidade em 28 dias com grande repercussão no meio científico. [10]

Em seguida, o grupo ARDSnet avaliou 861 pacientes divididos em 2 grupos, aqueles ventilados com Vt convencional na época (12 mL/kg) ou com Vt baixo (6 mL/kg) refletindo em uma redução de 22% na mortalidade.[11]

Por um lado, Amato et al[10] e Villar et al[12] observaram redução de mortalidade com a combinação baixo Vt e maiores PEEPs (ajustadas pela curva PV) quando comparados à estratégia convencional da época. Por outro lado, 2 estudos comparando a ventilação protetora com diferentes valores de PEEP (ajustadas pela tabela PEEP x FiO_2), não encontraram diferença entre os grupos nos desfechos: dias livres de VM, dias livres de UTI ou mortalidade por todas as causas. [13, 14]

Além disso, Terragni et al[15] demonstraram que uma ventilação protetora baseada em um Vt próximo a 6mL/kg e pressão de platô limitada a 30 cmH_2O não foram suficientes para evitar VILI, principalmente em pacientes com maiores áreas de colapso.

Apesar de um grande progresso nos ajustes da ventilação protetora, questões como o ajuste do Vt e o real papel de maiores PEEPs estimularam uma melhor investigação de um outro aspecto da VM: o delta de pressão (ΔP = Pplato - PEEP). O ΔP ("*driving pressure*") representa a quantidade de deformação cíclica do parênquima pulmonar imposta pela ventilação

mecânica em unidades pulmonares preservadas. Sendo assim, o aumento de ΔP foi associado a uma maior mortalidade com risco relativo de 1,41 (IC 95%; 1,31 – 1,51, p<0,001) como demonstrado por Amato et al.[16] Na discussão, a publicação discorre sobre os resultados de estudos onde o efeito de maiores PEEPs foi negativo quanto à sobrevida dos pacientes.[13, 14] Provavelmente, incrementos de PEEP serão protetores apenas quando levarem a uma melhora da mecânica pulmonar representados por um menor ΔP para o mesmo Vt fornecido.[16]

Dentro da discussão sobre escolha da PEEP ideal há um espaço para as manobras de recrutamento alveolar. A combinação PEEP maiores após manobra de recrutamento alveolar é proposta como uma estratégia para redução de regiões pulmonares não aeradas.

1.1.MANOBRA DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR (MRA)

1.1.1.Definição

A MRA consiste na aplicação de um aumento de pressão transitório e controlado nas vias aéreas no intuito de abrir alvéolos previamente colapsados. [17-20]

Pela lei de Laplace, a pressão (P) necessária para estabilizar um alvéolo é inversamente proporcional ao raio (r) deste alvéolo e diretamente proporcional a duas vezes a tensão superficial (2γ) da interface ar-líquido ($P=2\gamma/r$). Assim, uma vez vencida a pressão de abertura dos menores raios, uma pressão menor é capaz de manter o mesmo alvéolo estável – princípio

da histerese pulmonar. Portanto um pulmão “aberto” significaria que uma pressão mínima aplicada é capaz de garantir o mínimo de atelectasia e uma troca gasosa ótima. [17-19, 21]

A MRA se divide em três momentos: 1) Aumento de pressão inspiratória (Pinsp) para determinar a pressão de abertura crítica e abrir os alvéolos colapsados; 2) Diminuição da pressão para determinar a pressão mínima capaz manter aqueles alvéolos abertos; 3) Nova manobra de abertura e instalação de PEEP mínima necessária. [18] (Figura 1)

1.1.2. Objetivos

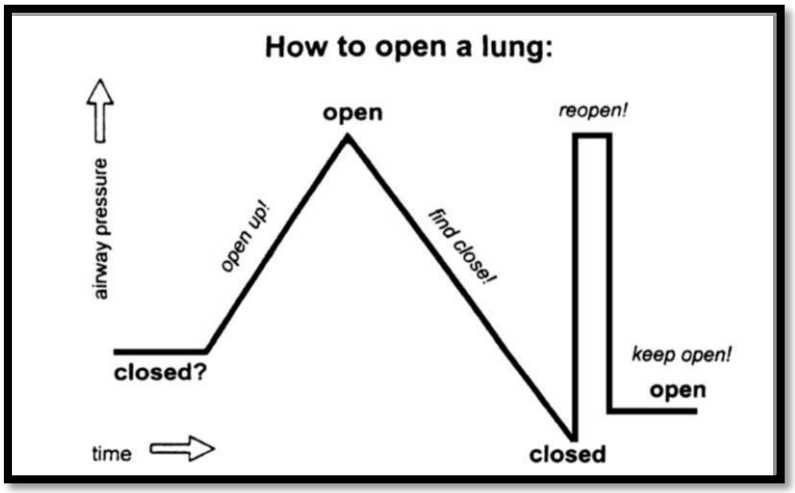


Figura 1: Conceito“ Open Lung. Approach”. Lachmann B, 2002.

Os principais objetivos da MRA são: melhorar oxigenação e reduzir shunt, através da estabilização da abertura alveolar reduzindo a perda de volume pulmonar. [20, 22]

1.1.3. Técnicas de recrutamento alveolar

De maneira geral, as técnicas de recrutamento são divididas em 2 grandes grupos: insuflações sustentadas ou insuflações cíclicas.

1.1.3.1 Insuflação sustentada

Método mais conhecido e corresponde a aplicação de um CPAP variável e são mantidos por 15 a 60 s. O CPAP aplicado costuma variar de 20 e 45 cmH_2O , sendo mais frequente a pressão positiva de 40 cm H_2O aplicada por 40 s.[10, 22-25] (Figura 2)

Entretanto, a sua eficácia é questionada, picos de pressão são liberados de forma rápida causando uma distribuição desigual e podendo levar a hiperdistensão com piora dos marcadores de potencial lesão epitelial. [23, 26]

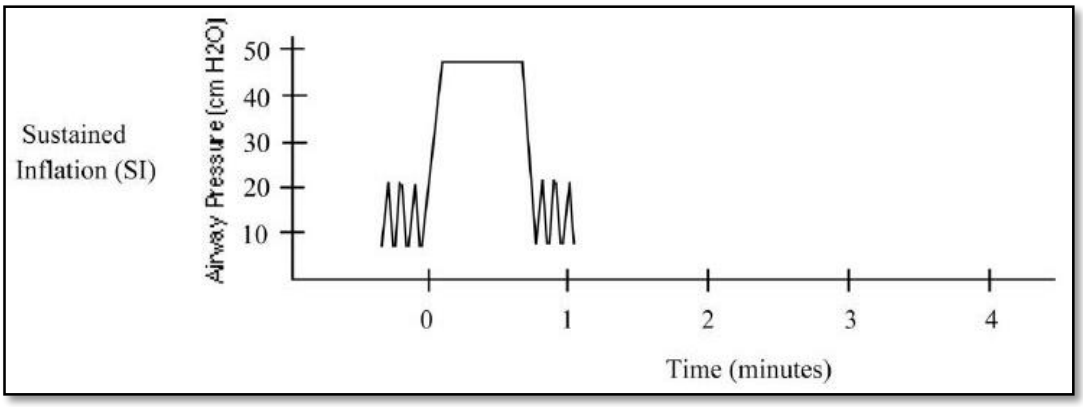


Figura 2: Exemplo de manobra de inflação sustentada. Lim SC, 2004.

1.1.3.2. A manobra de recrutamento prolongada (cíclica)

Consiste em uma PEEP fixa e aumento da pressão inspiratória de forma limitada. Nesta técnica houve uma melhora da função pulmonar com menos dano ao epitélio pulmonar. [27] (Figura 3)

1.1.3.3. Modo PCV com ΔP fixo e escalada de PEEP (cíclica)

Os incrementos de PEEP já foram realizados de 2 formas: intercalando períodos de estresse (onde ocorrem os aumentos de PEEP) e repouso[28] (Figura 4) ou aumento da PEEP em crescente até pressão inspiratória máxima (Figura 5). [29, 30]

A técnica cíclica apresenta um aumento mais pronunciado na oxigenação e uma maior reversão da atelectasia quando comparada a insuflação sustentada. [28, 29, 31]

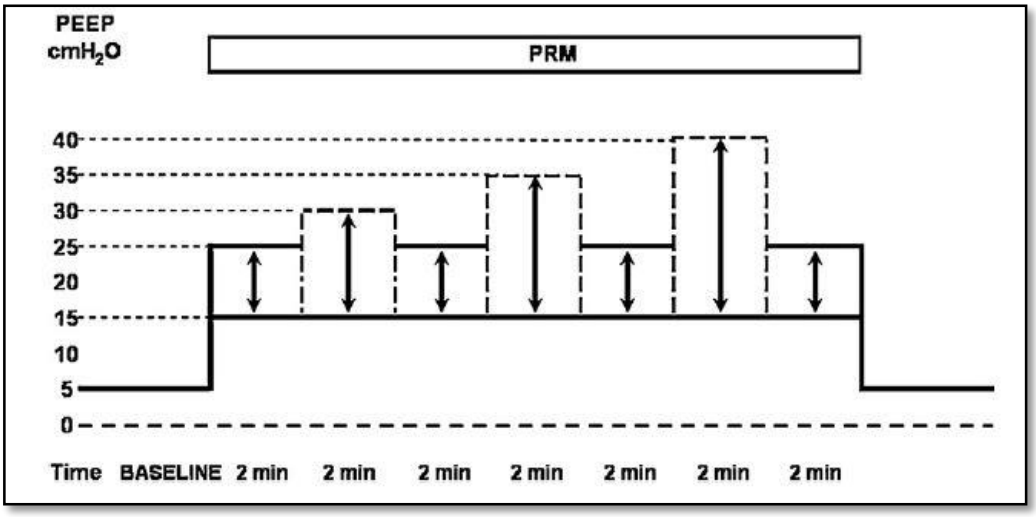


Figura 3: Exemplo de manobra de recrutamento prolongada, onde a PEEP é mantida estável com aumentos de delta de pressão. Rzezinski A, 2009.

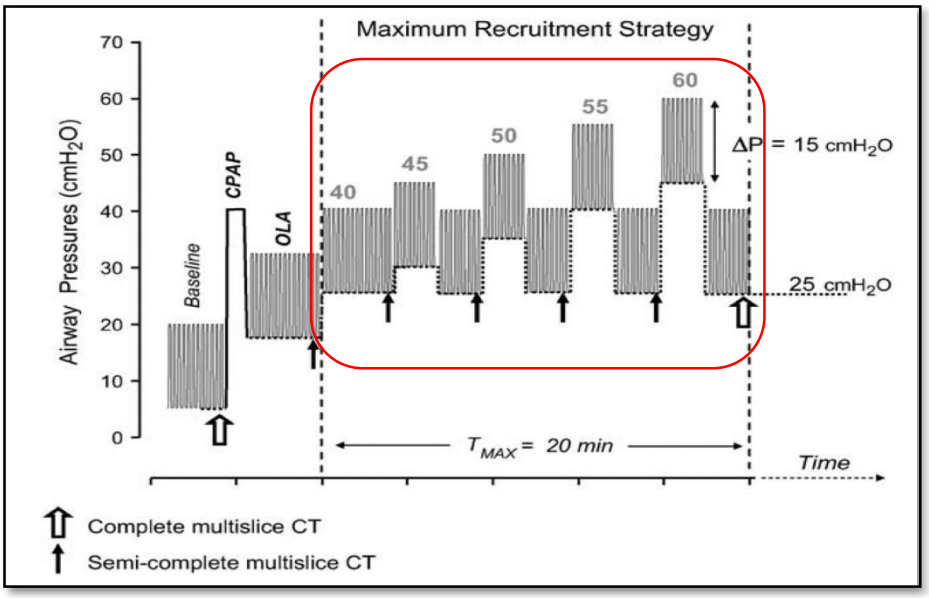


Figura 4: Destacado em vermelho, exemplo de manobra de recrutamento alveolar com delta de pressão fixo e PEEPs crescentes. Manobra de recrutamento máxima demarcada em vermelho realizada em PCV, FR 10 ipm, períodos de 2 minutos de estresse com valores crescentes de PEEP se alternam com períodos de descanso. Borges JB , 2006.

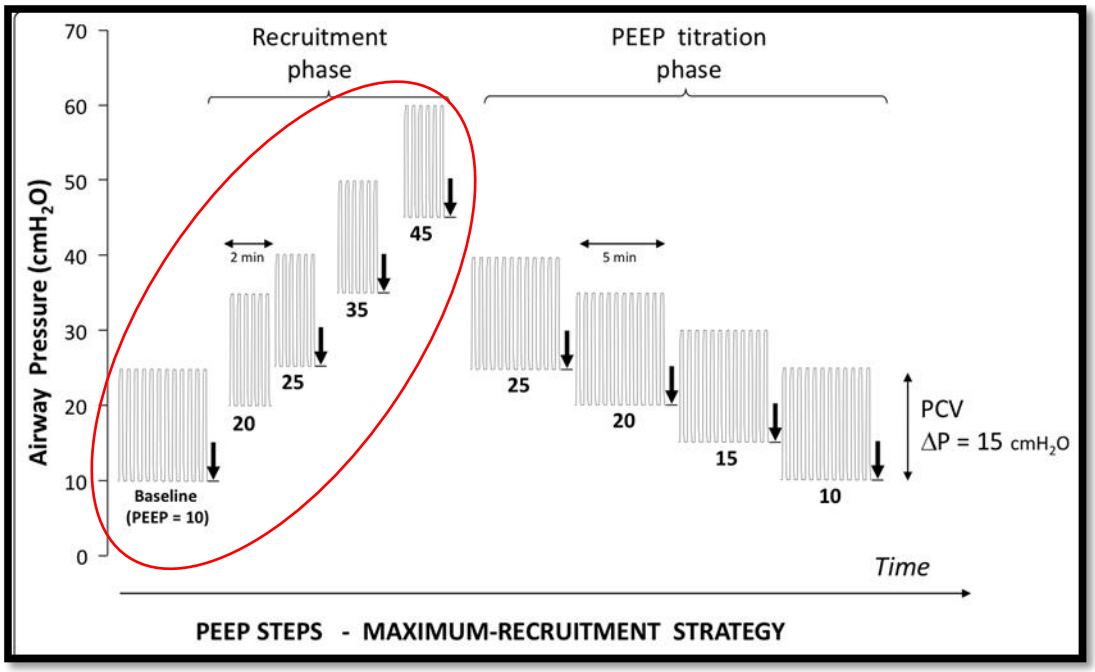


Figura 5: Manobra de recrutamento com Delta de pressão fixo e PEEPs crescentes, neste exemplo não ocorre o "descanso" entre as etapas. Destaca-se em vermelho a etapa de recrutamento que parte de uma medida basal na PEEP =10 cmH_2O subindo até a PEEP máxima = 45 cmH_2O gerando uma pressão inspiratória de platô de 60 cmH_2O. Matos, GFJ, 2012.

1.1.4 Complicações

Em relação às complicações atribuídas à MRA, Fan *et al*[20], em sua revisão sistemática, avaliaram 31 estudos (985 pacientes). As complicações mais frequentes foram: hipotensão (12%) e dessaturação (8%). Outros eventos mais graves como barotrauma (1%) e arritmias (1%) foram incomuns.

No estudo de Hodgson et al[32],8 pacientes apresentaram dessaturação e hipotensão transitórios (apenas durante o momento de recrutamento máximo) seguidos de melhora na fração de shunt, oxigenação e complacência ao término da manobra de recrutamento máxima.

De qualquer forma alguns cuidados podem minimizar as complicações de uma MRA: 1. Otimização de volume vascular 2. Uso de vasopressores 3. Preferência por manobras de recrutamento cíclicas uma vez que apresentam menor impacto hemodinâmico. [25, 28]

1.1.5 Limitações

A variabilidade metodológica dos estudos, a gravidade e o momento (precoce x tardio) da lesão dificultam a comparação dos vários estudos quanto ao impacto da MRA nos casos de SDRA. [33]

Portanto, a quantificação alvéolos potencialmente recrutáveis ajudaria a avaliar melhor a resposta a MRA. [34-37]

1.2.POTENCIAL DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR (PRA)

O recrutamento foi definido com a diferença de tecido não aerado entre duas condições ventilatórias distintas. [38-40]

A TC é o padrão-ouro na avaliação do PRA. Contudo, existem limitações para seu uso corriqueiro: imagem estática da situação pulmonar em pacientes com quadro clínico instável, além do risco de se transportar pacientes graves até a sala do exame. [41]

Desse modo, um método capaz de avaliar o PRA à beira leito é de grande utilidade e ser comparado a TC fará parte de sua validação.

1.2.1.Tomografia computadorizada de tórax

O uso da TC de tórax revelou a heterogeneidade da lesão pulmonar, sendo capaz de diferenciar recrutamento de insuflação, e colaborou intensamente para a compreensão da SDRA. [39, 42]

A TC permite uma análise quantitativa do tecido pulmonar. A atenuação do raio X no tecido é representada em UH (unidade Hounsfield). Este número é obtido em um dado voxel (menor elemento de volume utilizado para construção da imagem) através da porcentagem de radiação absorvida por aquele volume pulmonar. [39]

Apesar de garantir uma quantificação do tecido pulmonar, os métodos de cálculo do recrutamento utilizando a TC variam entre os estudos.

Gattinoni et al[34] e Caironi et al[40] classificaram os pacientes com SDRA em 2 grupos (baixo x alto PRA). Eles aplicaram uma MRA com Pinsp final de 45 cmH_2O e 2 valores de PEEP (5 ou 15 cmH_2O) e calcularam o PRA. Através de TC, os pesquisadores mediram a recrutabilidade como a porcentagem de peso pulmonar atribuído a tecido não aerado que teve sua aeração restabelecida ao receber uma Pinsp de 45 cmH_2O partindo de uma pressão de via aérea de 5 cmH_2O. Por fim, concluíram que PRA é muito variável e o seu valor médio foi de 13±11 % do peso total do pulmão. [34]

Em contrapartida, Borges et al[28] conseguiram recrutar o pulmão da maioria dos pacientes estudados (24/26) utilizando Pinsp maior (até 60 cmH_2O) com posterior titulação da PEEP e uma estratégia anti derecrutamento onde uma

PEEP mínima de 25 cmH_2O foi mantida durante as manobras de recrutamento (Figura 4). Além disso, o cálculo do colapso utilizando a massa de tecido não-aerado (fração correspondente à massa de tecido não-aerado, dividido pela massa pulmonar total) apresentou uma melhor correlação com a fração de shunt calculada, quando comparado ao uso do volume percentual de pulmão não aerado.

Do mesmo modo, de Matos et al [29]realizaram MRA (Pressão inspiratória de até 60 cmH_2O) seguida de titulação da PEEP guiados por TC em 51 pacientes e obtiveram um potencial de recrutamento alveolar médio de 45%. O PRA foi calculado como a massa de tecido colapsado que pode ser reaerado ao se partir da PEEP basal (10 cmH_2O) até a PEEP máxima (45 cmH_2O) dividida pelo total de massa pulmonar da seção tomografada.

Os resultados apresentados por Borges et al [28] e de Matos et al[29] confrontam os de Gattinoni et al.[34]. Uma possível explicação para a diferença nos resultados pode estar nas pressões utilizadas. Assim, a Pinsp de 45 cmH_2O e a PEEP de 5 cmH_2O estariam fora do intervalo das pressões de abertura e fechamento apresentadas pela maioria dos pacientes com SDRA.

1.2.2. Mistura venosa (*shunt*)

A variável fisiológica *shunt* é uma alternativa interessante para se tentar estimar o recrutamento pulmonar funcional à beira leito. [43]

O *shunt* fisiológico corresponde a mistura venosa calculada pela fórmula padrão (figura 6) quando se dispõe de amostras de sangue venoso misto e arterial. Na falta da amostra venosa mista, o método de Riley pode ser utilizado para calcular um *shunt* fisiológico aproximado, desde que se assuma um valor fixo de $C_{a\text{-}v}O_2$ =4,3 mL /dL.[44, 45]. Esta aproximação já se mostrou razoável em condições onde o débito cardíaco e o consumo de oxigênio não variam substancialmente.

$$Shunt = (CcO_2 - CaO_2)/(CcO_2 - CvO_2)$$

Onde:

CcO_2=conteúdo capilar de O_2

CaO_2=conteúdo arterial de O_2

CvO_2=conteúdo venoso de O_2

Figura 6: Fórmula de cálculo do shunt

Reske et al[45] avaliaram dados teóricos e experimentais e demonstraram uma boa correlação entre o shunt fisiológico e o shunt aproximado pela fórmula de Riley. Depois, descreveram em pacientes uma forte correlação linear entre o shunt aproximado (fórmula de Riley) e o pulmão não aerado calculado pela TC. A correlação ficou ainda mais forte quando o valor de massa percentual de pulmão não-aerado considerou o intervalo [-200 a 100] UH em sua quantificação. Algumas condições foram fundamentais para que esta análise tivesse êxito: a ventilação foi realizada com FiO_2=1 e a vasoconstrição hipóxica foi muito provavelmente atenuada pela inflamação sistêmica.

1.2.3 Mecânica pulmonar

As medidas de mecânica pulmonar são um método à beira leito por essência. Em modelos matemáticos do parênquima pulmonar, já validados em estudos experimentais, uma das propriedades que se atribui como invariante no parênquima pulmonar é a complacência/elastância específica, ou seja, a complacência/elastância por unidade pulmonar aerada, unidade esta que pode ser definida de diversas maneiras como: múltiplos alvéolos em paralelo, unidades funcionais (um conjunto teórico de ductos e alvéolos), ou uma quantidade unitária de parênquima, por exemplo uma grama de tecido pulmonar humano.

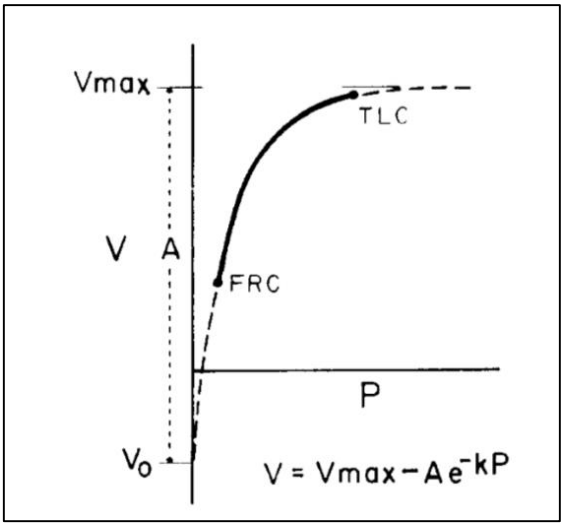
Como a complacência específica do tecido pulmonar é relativamente invariante numa mesma espécie, e mesmo durante a doença (ocorre muito mais uma perda de unidades em paralelo, devido à doença, do que uma deterioração de cada unidade), isto implica que a complacência do pulmão como um todo é proporcional ao número de unidades funcionantes: quanto mais alvéolos em paralelo, maior a complacência do pulmão como um todo. Assim, para uma mesma PEEP, se a quantidade de alvéolos colapsados diminui de 50% para 25% (a porcentagem de alvéolos aerados aumenta de 50 para 75%), a complacência pulmonar deve se elevar em 50 para 75% do valor esperado (aumento relativo de 50%).

1.2.3.1 Modelo exponencial de curva pressão volume (curva P-V)

Salazar[46] propôs uma função exponencial para ajustar os dados de uma curva P-V pulmonar, o que permitiria avaliar a perda da elasticidade pulmonar em altas pressões. O modelo de Salazar foi aperfeiçoado por diversos outros pesquisadores, trazendo mais informações sobre formato e

posição da curva nos eixos. [35, 47] A modelagem exponencial, com concavidade voltada ao eixo X, evidenciava o comportamento não linear (exponencial) da elastância pulmonar. Este comportamento exponencial se mostrou válido para unidades pulmonares isoladas e patentes, refletindo também o comportamento do pulmão como um todo, quando trabalhando acima de 50% do volume pulmonar total.

Pacientes com diferentes patologias também preservam este comportamento exponencial, onde a constante K (apresentada na fórmula abaixo) pode variar e sugerir patologias específicas como enfisema, asma, fibrose e sarcoidose.[35]



Vmáx: volume máximo quando a pressão tende ao infinito.

Vo: volume extrapolado para uma pressão =0.

P: pressão.

TLC: capacidade pulmonar total em inglês.

FRC: capacidade residual funcional em inglês.

A: constante que representa o eixo de volume (Vmáx – V0)

K: índice do formato da curva,

Figura 7: Modelagem exponencial da curva PV. Kaltenborn, 1981.[47]

Na figura abaixo, podemos observar a influência dos diferentes valores de K na caracterização dos formatos das curvas pressão-volume. Valores mais elevados de K representam uma curva com concavidade mais acentuada.

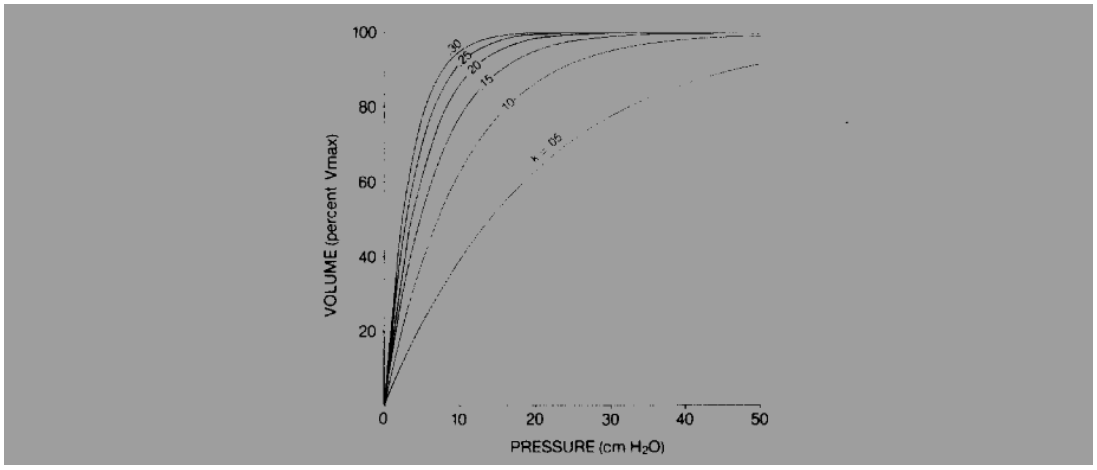


Figura 8: Curvas P-V exponenciais hipotéticas demonstrando a influência do valor K na concavidade da curva. Valores de K entre 0,05 e 0,30. O eixo do volume é expresso em porcentagem de Vmax e Vo.Ka Kaltenborn, 1981.

O ajuste da curva pressão-volume do pulmão a uma função exponencial apresenta algumas vantagens interessantes, uma vez que esta função possui algumas simetrias e propriedades que podem ser exploradas ao nosso favor.

Por exemplo, pode-se descrever o comportamento de dois pulmões diferentes, onde um tem o dobro do tamanho do outro, por uma simples mudança no valor de Vmax, que é o equivalente ao valor da CPT (capacidade pulmonar total) num pulmão normal:

Outra propriedade interessante destas curvas é o comportamento previsível da complacência. Sabendo-se o Vmax de um pulmão (e o valor de K ajustado) e conhecendo-se a complacência medida a uma certa pressão, fica fácil calcular a complacência prevista a qualquer valor de pressão (PEEP) diferente daquela empregada durante a medida original:

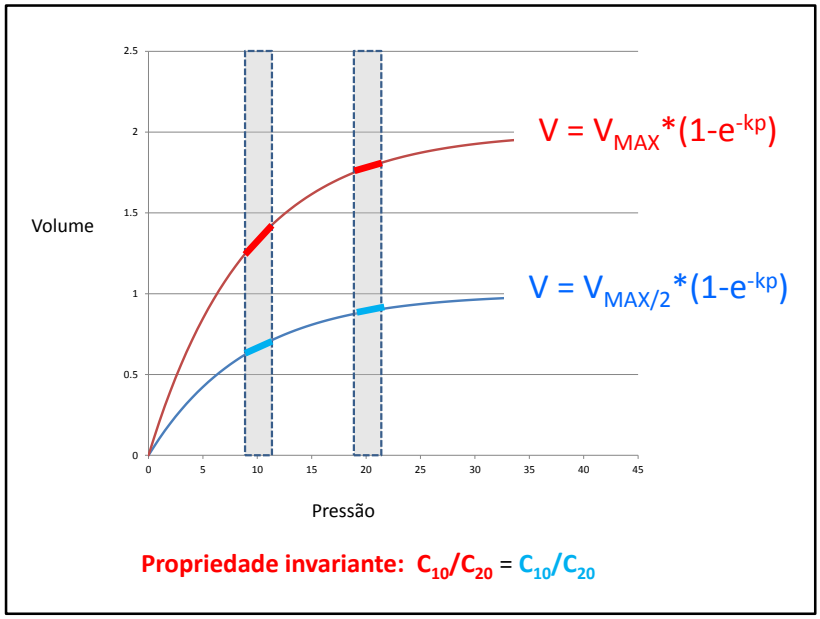


Figura 9: cedida gentilmente pelo Prof Marcelo Amato.

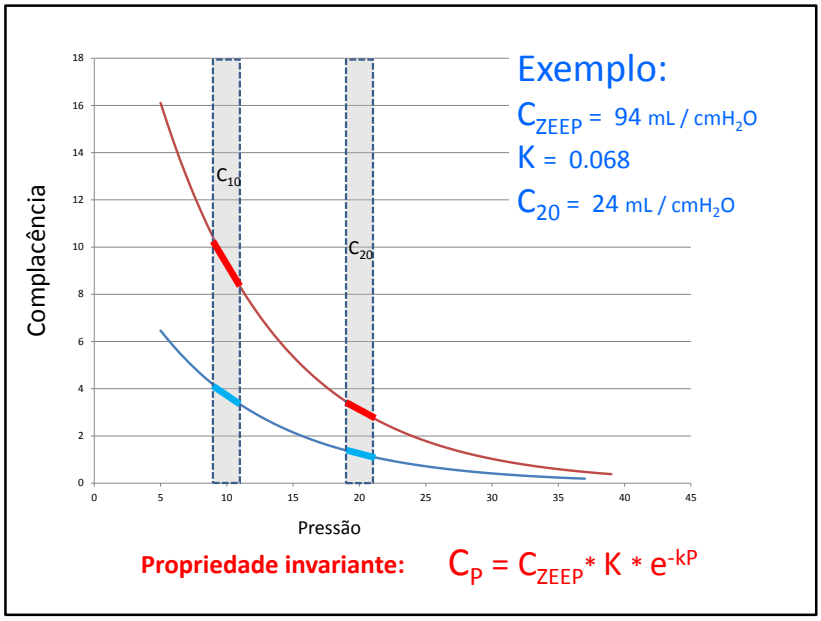


Figura 10: cedida gentilmente pelo Prof Marcelo Amato.

Para o propósito desta tese, esta propriedade é muito conveniente para se comparar valores de complacência em diferentes PEEPs e assim estimar se houve melhora ou piora do recrutamento pulmonar.

Finalmente, estas propriedades também permitem que o valor de K seja obtido experimentalmente (e facilmente), através do cálculo da complacência medida durante dois valores diferentes de PEEP:

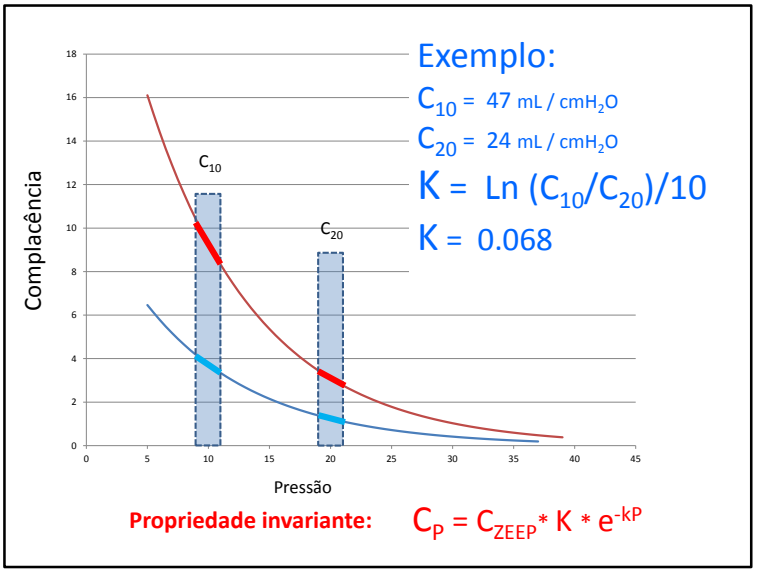


Figura 11: cedida gentilmente pelo Prof Marcelo Amato.

1.2.3.2. Modelo sigmoide de curva P-V

O modelo sigmoide de curva PV ganhou destaque na avaliação e ajustes da VM em pacientes com SDRA e foi proposto por Venegas[48]. Como relatado em vários trabalhos recentes [49], o comportamento sigmoide, em oposição ao comportamento exponencial, é o comportamento que melhor descreve o formato real da curva pressão-volume em pacientes críticos, principalmente quando se inicia a insuflação pulmonar a partir da CRF (capacidade residual funcional), em pacientes com maciço colapso alveolar. Em contraposição, o comportamento exponencial se aplica apenas a pacientes com pulmões normais, e apenas quando a insuflação se inicia a volumes pulmonares relativamente altos, evitando-se o colapso de vias aéreas ao início da curva. Apenas com o ajuste exponencial, fica impossível explicar e descrever o

comportamento inicial da curva pressão volume, com um frequente “joelho” (erroneamente chamado de P_{FLEX}) e acentuada concavidade em direção ao eixo do volume.

Usando-se uma simples modelagem matemática, entretanto, torna-se possível conciliar este comportamento sigmoidal com os trabalhos originais de Salazar, desde que se considere o pulmão como uma somatória de várias exponenciais “em potencial”. (ver figura abaixo). Ou seja, se todas as unidades pulmonares estivessem patentes ao início da insuflação, a curva P-V descrita pelo pulmão global seria o de uma exponencial com assíntota em Vmax (CPT para um pulmão normal). Entretanto, devido à distribuição Gaussiana (normal) das pressões críticas de abertura das diferentes unidades pulmonares, estas unidades só exercem o seu pleno “volume potencial” (descrito por função exponencial com K e Vmax) quando a pressão nas vias aéreas excede sua pressão crítica de abertura. Assim, a progressiva escalada ao longo das exponenciais “potenciais” (quando P_{AW} excede Pcrit) acaba por produzir uma função perfeitamente sigmoidal:

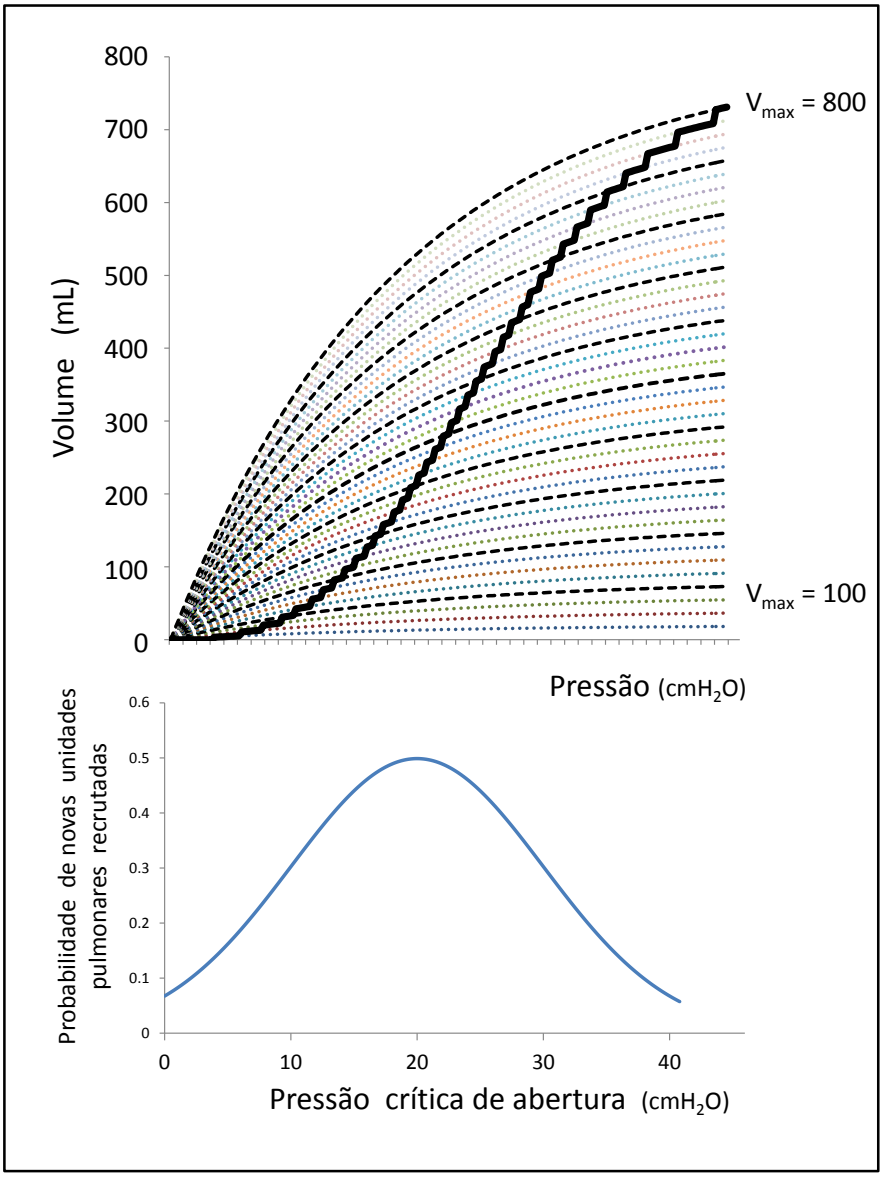


*Figura 12: Painel superior – modelo pulmonar de múltiplos compartimentos, onde cada compartimento tem um curva pressão-volume definida por uma função exponencial do tipo: Volume = Vmax (1 – e(-K*Paw)), onde k simulado = 0.06, e Paw = pressão de vias aéreas.*

No painel de baixo vemos a função normal que define a probabilidade de que uma nova unidade seja recrutada a cada intervalo de pressão de 1 cmH2O.

Observe que a curva sigmóide decorre de uma composição destas curvas exponenciais, onde o tamanho do pulmão a uma determinada pressão é proporcional ao número de unidades que já foram recrutadas desde zero até a pressão atual.

A probabilidade baixa de recrutamento em pressões muito baixas ou muito altas (pico de probabilidade em 20 cmH2O) é justamente o que produz o aspecto sigmóide da curva.

A maior inclinação da sigmóide numa pressão de 20 cmH2O é justamente o resultado de um recrutamento maciço de unidades ao redor desta pressão.

Ou seja: cada compartimento é regido por uma função exponencial; mas o comportamento do pulmão como um todo acaba seguindo uma função sigmoide.

1.2.3.3 Volume pulmonar ao final da expiração (em inglês EELV)

Além de resultar num aumento da complacência pulmonar (complacência tidal, isto é, medida durante o volume corrente), o aumento do recrutamento pulmonar está associado ao aumento do EELV. Assim, a medida do EELV pode contribuir na avaliação do PRA. [50]

Katz et al [51] descreveram o método ΔEELV onde uma mudança progressiva de volume ocorre no primeiro ciclo após uma mudança de PEEP. Esta mudança de volume esperada está atrelada a complacência do sistema respiratório, portanto um volume predito mínimo pode ser estimado ao se multiplicar a complacência total do sistema respiratório pela ΔPEEP. Por este método, qualquer variação de volume quando aplicada uma mudança de PEEP que fique acima do mínimo predito é considerado recrutamento.

Por fim, Dellamonica et al[37] combinaram os 2 métodos: mediram o valor de volume recrutado pela técnica da curva P-V e calcularam o volume estimado de recrutamento alveolar induzido pela PEEP pela técnica de ΔEELV. A correlação encontrada entre estes 2 métodos foi de 0,68 (p=0,002). O valor de ΔEELV/CRF diferenciou os pacientes entre maior e menor recrutabilidade. O ponto de corte (ΔEELV/CRF) com maior acurária, entre maiores e menores recrutadores foi 73%.

Contudo, alguns estudos discutem se o deslocamento vertical da curva P-V na mesma pressão seja totalmente causado pelo recrutamento alveolar. [49, 52]

Stahl et al[53] questionaram o PRA avaliado pelo método ΔEELV, uma vez que os pacientes de melhor condição clínica tinham um maior volume de recrutamento estimado[37]. Então, decidiram comparar o método de ΔEELV entre pulmões saudáveis e com SDRA. O estudo descreveu um volume de recrutamento (Vrec) 2 vezes maior no grupo com pulmão normal. Além disso, uma forte correlação entre o Vrec e a capacidade inspiratória foi encontrada para os pulmões normais e com SDRA. Provavelmente, esta medida de Vrec também leva em consideração a inflação de unidades alveolares já abertas o que por definição não representaria recrutamento. Os valores extraídos de uma curva P-V pulmonar podem levar a conclusões erradas dependendo da pressão ou volume eleitos como referência para as comparações.[48]

Um estudo utilizando microscopia em alvéolos sub pleurais in vivo registrou o comportamento individual de um grupo de alvéolos durante a realização de uma curva PV. Schiller *et al* [54] sugeriu 3 tipos de comportamento alveolar durante o aumento de pressão. Assim, o alvéolo tipo I não mudou sua área durante manobra de insuflação pulmonar; o tipo II aumento de tamanho precoce, mas sem um ganho significativo posteriormente e o tipo III que abriu precoce e abruptamente com aumento de área consistente. (Figura 8)

Portanto, a escolha e interpretação adequadas da função matemática que ajustará os valores da curva P-V são fundamentais.

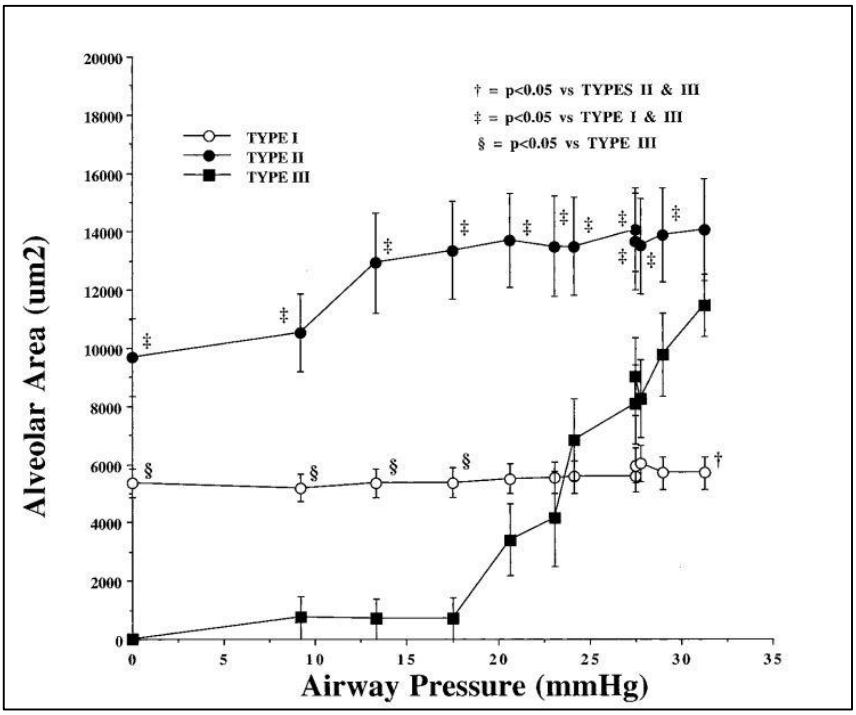


Figura 13: Área alveolar x pressão de cada um dos 3 tipos alveolar após instilação de detergente. Os 3 tipos alveolares foram visualizados no mesmo campo microscópico. Schiller,2003. [54]

1.2.4 Tomografia por impedância elétrica

Bioimpedância contempla as propriedades elétricas dos tecidos biológicos e é medida quando uma corrente os atravessa. As 2 principais propriedades da Impedância são resistência e capacitância. Resistência é a medida de quanto um elemento se opões à passagem de elétrons, e, nos tecidos vivos, à passagem de íons entre as células. Assim, as 3 propriedades que regem o fluxo da eletricidade são: potencial elétrico, corrente e resistência.[55]

Dentro do tórax, a variação de impedância elétrica é fortemente relacionada a eventos cardíacos e pulmonares. A Impedância é expressa em ohms e designada pela letra Z. [55-57]

Assim, a TIE é uma tecnologia sem radiação, não invasiva, a beira-leito, capaz de monitorar ventilação pulmonar[58, 59]. O equipamento pode ser

composto de um número variável de eletrodos, aderidos a superfície torácica de forma circunferencial, igualmente espaçados e em topografia do 4° espaço intercostal, onde correntes elétricas inócuas (5-12 mA) são injetadas em um par de eletrodos, enquanto os demais medem a diferença de potencial gerada pela passagem de corrente. Em seguida, esta informação elétrica é transformada em imagem bidimensional sensível a variações regionais de ventilação. O equipamento Enlight® (Timpel, São Paulo, Brasil) é capaz de gerar 50 imagens por segundo utilizando 32 eletrodos. [58]

A TIE pode quantificar a distribuição do volume corrente em pacientes em ventilação mecânica[59-61] quando comparada a medidas de TC. Experimentos em animais[61] e em pacientes[59] apresentaram forte correlação entre as mudanças de conteúdo de ar medidas por TC e TIE.

Assim, o valor de impedância (Z) de cada pixel medido pode ser somado para estimar mudanças no conteúdo de ar semelhantes às detectadas pela TC. (Figura 14)

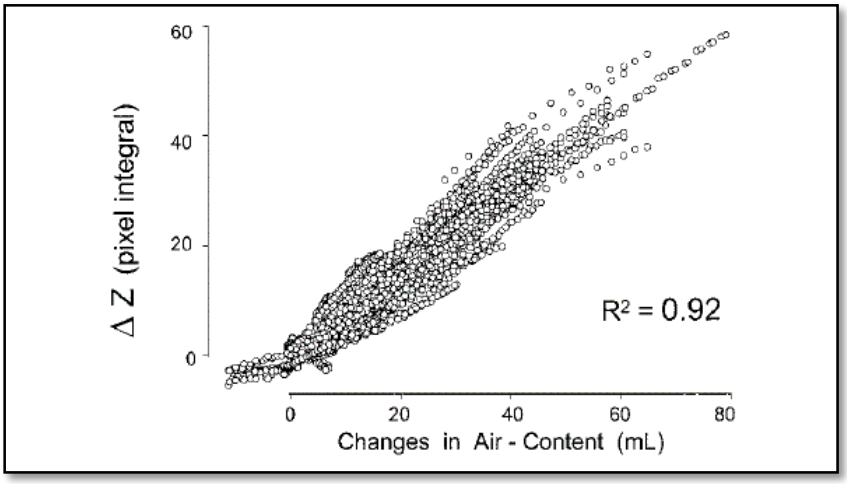


Figura 14: Forte correlação entre as mudanças no conteúdo de gás medido pela TC e a variação de impedância. Victorino JA, 2004.

A TIE também oferece informações sobre colapso e hiperdistensão pulmonares regionais. Costa et al descreveram um método de calcular colapso e hiperdistensão através da medida de complacência do pixel. Entretanto, o algoritmo está vinculado a uma manobra de titulação da PEEP decremental para realização destas medidas. [58] (Figura 15)

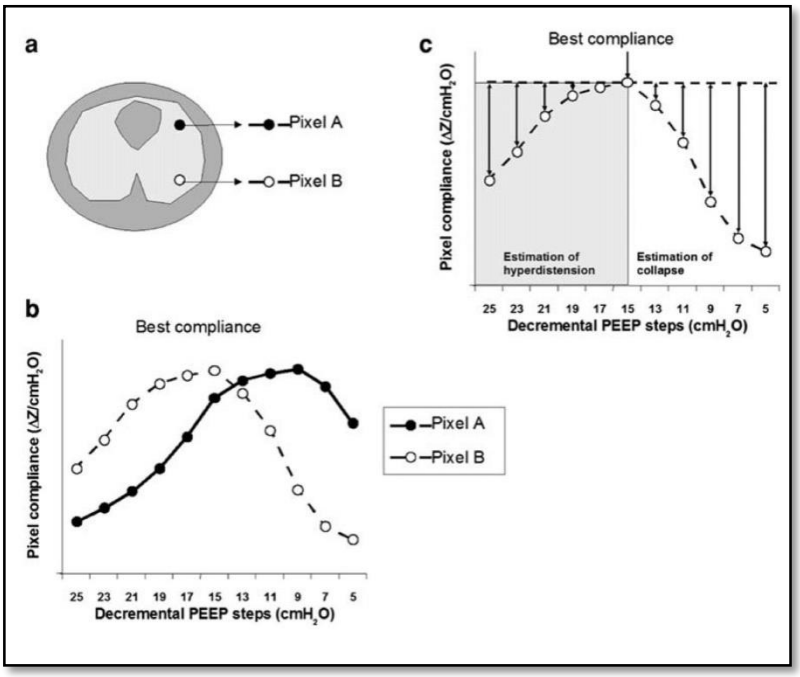


Figura 15: Estimativa de colapso em regiões gravidade dependentes ou não, baseado na complacência regional através da TIE. Costa ELV, 2009.

Quando comparada a TC, a TIE apresenta melhor resolução funcional e temporal; e menor resolução espacial. Mas, tanto a propriedade dielétrica (avaliada pela TIE) dos tecidos pulmonares quanto a densidade pulmonar (avaliada pela TC) são uma função do volume de ar. [61]

Dentre as técnicas de avaliar PRA, a TIE é uma boa opção por ser viável a beira leito e fornecer medidas confiáveis de mudanças na ventilação mecânica em tempo real. Para tal, a TIE é capaz de calcular volumes

pulmonares e complacências regionais e permite identificar mais rapidamente hiperdistensão e colapso ao longo da sua monitoração.

Acreditamos que a TIE pode avaliar o PRA após MRA máxima e, mais ainda, pode estimar precocemente o PRA mediante uma manobra de recrutamento de rastreio com pressões submáximas.

Por fim, a proposta deste estudo é comparar o recrutamento alveolar (TIE x TC) em condições pulmonares diversas (desde pressões inspiratórias extremas a colapsos extensos) e fornecer evidência suficiente para o desenvolvimento de uma ferramenta de impedância elétrica capaz de avaliar o PRA em tempo real e à beira leito.

HIPÓTESE

2. HIPÓTESE

A tomografia por impedância elétrica quantifica, à beira leito, o potencial de recrutamento alveolar através do ganho de complacência regional após uma manobra de recrutamento genérica (máxima ou não).

OBJETIVOS

3.OBJETIVOS

1.Comparar o PRA calculado pela TIE, através do ganho de complacência regional (pixel a pixel, e corrigido para hiperdistensão pulmonar), tendo como padrão ouro a TC.

2.Avaliar o valor do "*deslocamento vertical de volume*" pulmonar numa mesma pressão (através da TC e da TIE) como índice de recrutamento alveolar.

3.Estimar precocemente o PRA, através das manobras de recrutamento de rastreio (submáximas) propostas, utilizando a TIE.

MATERIAL E MÉTODO

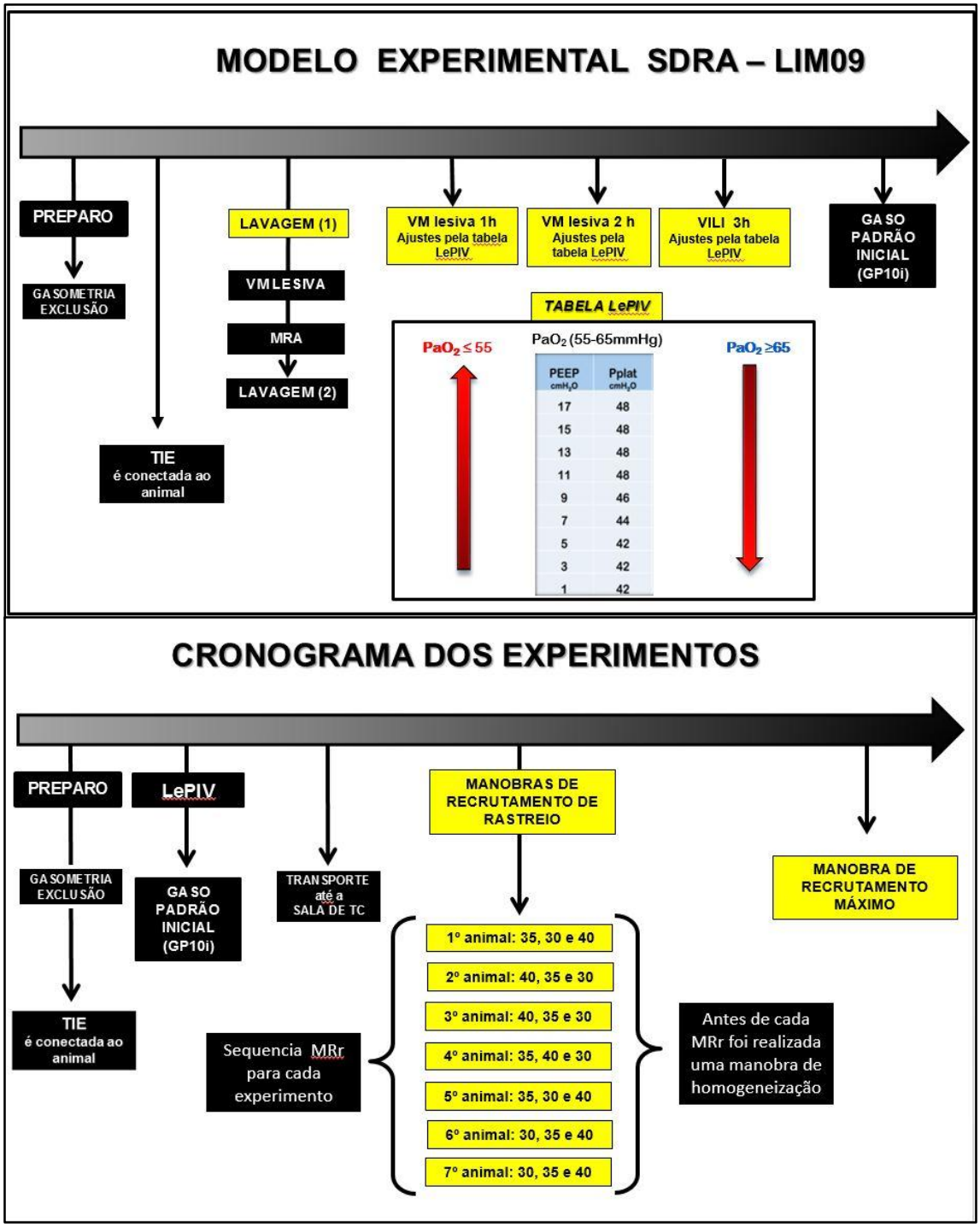


Figura 16: Fluxograma do modelo experimental de SDRA (acima) e Protocolo de recrutamentos com a randomização (abaixo).TIE: tomografia de impedância elétrica. LePIV: lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica, MRr: manobra de recrutamento de rastreio.

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1. Comitê de ética

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo aprovou em 10/08/2011 este projeto de pesquisa sob o número 268/11.

4.2. Sujeito do estudo

Utilizamos suínos da raça Landrace do sexo feminino. Os animais foram adquiridos da Granja RG (Mogi das Cruzes) que fez a entrega do animal no dia do experimento, sendo os animais sacrificados ao final do mesmo conforme Lei Municipal (N° 10.309, de 22 de abril de 1987) e Lei Estadual (Nº 11.977, de 25 de agosto de 2005).

4.3. Locais do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Médica em Pneumologia Experimental - LIM 09 - na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e na plataforma de imagens situada na sala de autópsia PISA-FMUSP parte integrante do Programa de Equipamentos Multiusuários (EMU) da FAPESP (http://pisa.hc.fm.usp.br/).

4.3.1 Equipamentos

Monitor Dixtal ® Portal DX 2020 (Dixtal, São Paulo, Brasil) conectado ao porco através de eletrodos em região anterior do tórax, exibindo

continuamente: SPO_2, frequência e ritmo cardíacos, curvas de pressão arterial invasiva e de artéria pulmonar.

Gasometrias arteriais foram coletadas em seringas previamente heparinizadas e processadas no ABL800FLEX™ (©Radiometer Medical Aps, Dinamarca).

Monitoração de mecânica pulmonar através de sensor proximal do monitor NICO® (Respironics™, Inc, Murrysville, EUA) conectado entre o tubo traqueal e circuito do ventilador mecânico.

Ventilador mecânico: Ventilador Pulmonar Servo^{i} (Maquet Critical Care AB, Solna, Suécia).

Tomografia computadorizada: Siemens Somatom® Emotion 16 slices (Siemens AG®, Alemanha).

Tomografia por impedância elétrica: Enlight® (Timpel, São Paulo, Brasil), composto por 32 eletrodos, um sensor de fluxo e um cabo de ECG.

4.4. Preparo do animal

Na chegada ao laboratório, os animais receberam medicação pré-anestésica intramuscular: acepromazina (0,1 mg/Kg), cloridrato de cetamina (5,0 mg/Kg) e midazolam (0,5 mg/kg). Após medicação inicial, o animal foi transferido para mesa cirúrgica e instalado em decúbito dorsal. No momento seguinte, acesso venoso periférico bilateral- punção de veias auriculares direita e esquerda- foi confeccionado.

A intubação orotraqueal foi realizada depois de administrado propofol endovenoso (0,3 mg /kg). Os animais são ventilados e é iniciada a anestesia de manutenção com: cloridrato de cetamina (2mg/Kg/h), midazolam (0,4mg/Kg/h), pancurônio (0,2mg/kg/h) e tiopental (2,5mg/Kg/h).

A traqueostomia foi realizada garantindo uma via aérea estável para posterior mobilização e transporte do animal.

Antibiótico profilático endovenoso (ampicilina 1g) foi administrado em dose única.

Amiodarona endovenosa (150 mg) foi administrada antes da punção dos acessos venosos centrais.

Acesso venoso central (jugular interna) foi puncionado bilateralmente, para devida administração de sedação, droga vasoativa (quando necessária) e fluidos.

Hidratação endovenosa (hidroxietilamido a 6%, Voluven®) foi considerada quando a medida da variação da pressão de pulso foi superior a 10%. [62]

Artéria femoral foi puncionada para coleta de gasometria arterial e medida contínua de pressão arterial invasiva.

Cistostomia foi confeccionada e sonda vesical instalada para quantificação da diurese.

Durante todo preparo e experimento, os sinais de dor ou desconforto respiratório dos animais foram rigorosamente vigiados para seu imediato controle.

4.5. Tomografia por impedância elétrica de tórax

Antes de iniciarmos a lesão pulmonar, a TIE é conectada ao animal. (Figura 17).

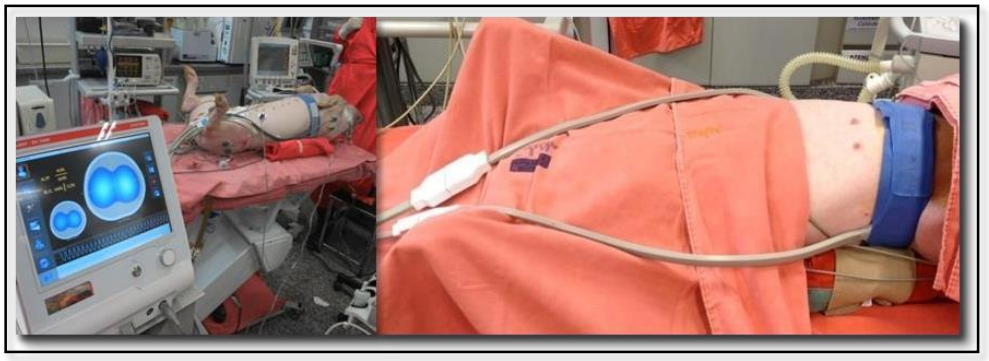


Figura 17: Equipamento de TIE DX 1800 (Timpel®, São Paulo, Brasil) instalado em protocolo experimental. Imagem cedida pelo LIM09 – FMUSP.

4.6. Modelo experimental de SDRA

Após preparo dos animais iniciamos a lesão pulmonar.

O modelo experimental de SDRA utilizado neste estudo foi desenvolvido pelo LIM09. A lesão é desenvolvida nas seguintes etapas: manobra de homogeneização com gasometria arterial de exclusão, lavagem total pulmonar e ventilação mecânica lesiva.[63]

4.6.1.Manobra de homogeneização pulmonar e gasometria arterial de exclusão

O objetivo deste primeiro passo do modelo de lesão pulmonar foi garantir o início do protocolo em uma condição basal semelhante a todos os animais.

A manobra de homogeneização foi aplicada durante 2 min nos seguintes parâmetros ventilatórios: PCV; ΔP =20 cmH_2O; PEEP =15 cmH_2O e FR=25 irpm.

Após homogeneização, os animais seguiram em modo PCV e os valores de ΔP e PEEP foram reduzidos ambos para10 cmH_2O mantidos assim por 10 min. Em seguida, coletamos a chamada " gasometria arterial de exclusão". Os animais que apresentaram a soma PaO_2 + $PaCO_2$ ≥ 400 mmHg [28]na gasometria arterial de exclusão foram considerados sem lesão pulmonar prévia significativa e prosseguimos com o protocolo de lesão experimental.

4.6.2. Lavagem total pulmonar

O objetivo da lavagem é remover o surfactante pulmonar. Antes de iniciarmos a lavagem, ajustamos os parâmetros ventilatórios para: PCV; ΔP=23 cmH_2O; PEEP=7 cmH_2O e FR=25 irpm.

Em seguida, o animal foi colocado na posição de Trendelenburg. Nesta posição, o tubo traqueal foi desconectado do ventilador e instilamos soro

fisiológico (aquecido a 37°C). O volume de soro fisiológico a ser instilado corresponde a 30mL / Kg de peso do animal.

Uma mangueira de látex (35 cm de comprimento) é conectada ao tubo traqueal em uma de suas extremidades e a outra extremidade em um coletor que é posicionado abaixo do nível do leito. Logo depois de ser instilado, o soro fisiológico é retirado em 2 tempos, inicialmente é drenado pela gravidade (retornando pela mangueira de látex), e o resíduo é aspirado pelo tubo traqueal com uma sonda de aspiração traqueal n° 14.

O soro fisiológico é instilado e drenado repetidas vezes até se atingir uma PaO_2< 100 mmHg mantida por 10 min. (Figura 18).

Figura 18: Técnica de lavagem pulmonar: a) Instilação do soro fisiológico aquecido b) Drenagem do soro fisiológico instilado, primeiro momento. Imagem cedida pelo LIM09 -FMUSP.

4.6.3. Ventilação mecânica lesiva

Após lavagem, iniciamos a ventilação lesiva mantida nestes parâmetros por 30 minutos: PCV; ΔP=35 cmH_2O; PEEP=7 cmH_2O e FR=20 irpm.

Em seguida, uma MRA é realizada por 2 min (PCV: ΔP=15 cmH_2O; PEEP=35 cmH_2O e FR=20 irpm).

Após a MRA, instilamos mais uma única vez a solução salina aquecida para remover o surfactante residual, no mesmo volume já calculado.

Na sequência, o animal foi mantido sob ventilação mecânica lesiva por mais 3h, com ajustes de volume corrente entre 20 e 30mL/Kg de peso, guiados por uma tabela que padroniza e permite controlar cada ajuste. Ela é chamada de “Tabela de Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação Mecânica” (Tabela LePIV). Para tal, gasometrias arteriais são coletadas a cada 30 min e os parâmetros de ventilação foram ajustados de acordo com o valor de PaO_2. (Figura 11)

O objetivo de uma ventilação mecânica lesiva (altos volumes correntes e baixos valores de PEEP) após remoção do surfactante pulmonar foi perpetuar a agressão pulmonar garantindo um modelo estável de SDRA.

4.6.4. Gasometria arterial padrão

A gasometria arterial “padrão” foi instituída como etapa final do modelo experimental de SDRA para confirmar a lesão pulmonar nos mesmos parâmetros ventilatórios para todos os animais. Pois cada animal terminou o período de ventilação lesiva em pontos distintos da tabela guia. (Figura 11).

Ao final da etapa de ventilação lesiva, uma nova MRA foi aplicada por 2 min (PCV: ΔP=15 cmH_2O; PEEP=35 cmH_2O e FR=20 irpm) para homogeneização e o ventilador foi novamente ajustado e mantido por 10 minutos em: PCV; ΔP=15 cmH_2O; PEEP =10 cmH_2O e FR=20 irpm. Depois

deste período de 10 minutos, uma gasometria arterial foi coletada e o animal foi considerado lesado quando atingiu PaO_2< 150mmHg.

4.7. Tomografia computadorizada

No final da lesão, os animais foram transportados da UTI de animais do LIM-09 para a sala de autópsia PISA-FMUSP onde o animal é posicionado no tomógrafo de raio X. Em seguida, a posição dos eletrodos do tomógrafo de impedância elétrica é checada com a TC. (Figura 19).

Figura 19: Comparação entre a posição dos eletrodos da TIE e sua imagem na TC em um dos animais deste estudo.

As aquisições de imagem de TIE e TC foram realizadas praticamente ao mesmo tempo e durante o protocolo de recrutamento.

Os momentos de cada aquisição simultânea serão detalhados a seguir.

4.8. Protocolo de recrutamentos alveolares

Depois de instalados e checados os tomógrafos (TC e TIE), as manobras de recrutamento alveolar foram iniciadas. Dividimos os recrutamentos em 2 grupos:

Manobras de recrutamento de rastreio (MRr).

Manobra de recrutamento máxima ($MR_{máx}$).

4.8.1. Manobras de recrutamento alveolar de rastreio

As “manobras de recrutamento de rastreio” propostas neste estudo foram chamadas de “ manobra 30”, “ manobra 35” e “ manobra 40” de acordo com a pressão inspiratória máxima atingida em cada uma.

Elas antecederam a manobra de recrutamento máxima.

Cada manobra foi executada em 3 fases: pressões inspiratórias crescentes, um pico e descida das pressões (como os degraus de uma escada). Variações na PEEP (de 5 / 5 cmH_2O) determinaram a mudança de degrau. Tentamos manter a duração de cada passo de PEEP em 10 ciclos. Os demais parâmetros ventilatórios foram fixados em: ΔP= 10 cmH_2O, FR 15irpm, relação I:E de 1:1.

Os degraus de pressão inspiratória de cada manobra foram:

“30”: 20→25→30→25→20 cmH_2O (Figura 20).

“35”: 20→25→30→35→30→25→20 cmH_2O (Figura 21).

“40”: 20→25→30→35→40→35→30→25→20 cmH_2O (Figura 22).

Uma randomização simples determinou a sequência das manobras. (Figura 23).

Amostras de sangue para gasometrias arterial e venosa foram coletadas no primeiro e último passos de cada MRr.

A TIE foi registrada em todos os passos.

As TCs foram helicoidais e dinâmicas. As tomografias dinâmicas foram realizadas sem pausas na ventilação. Durante cada TC volumétrica, uma pausa expiratória foi aplicada com a PEEP vigente. As TCs volumétricas foram realizadas no primeiro degrau e no ápice de cada MRr e as TCs dinâmicas nos demais passos. (Figuras 20,21 e 22)

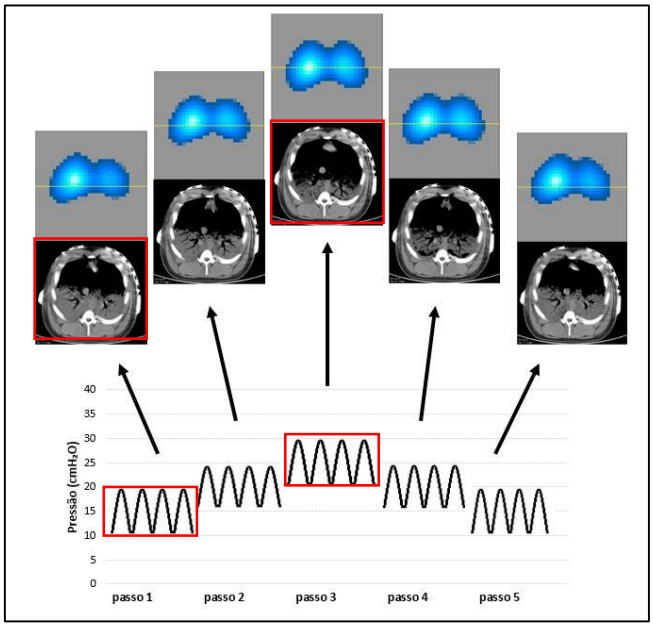


*Figura 20: Manobra **30** -TIE e TC, os exames marcados em vermelho são helicoidais, os demais dinâmicos.*

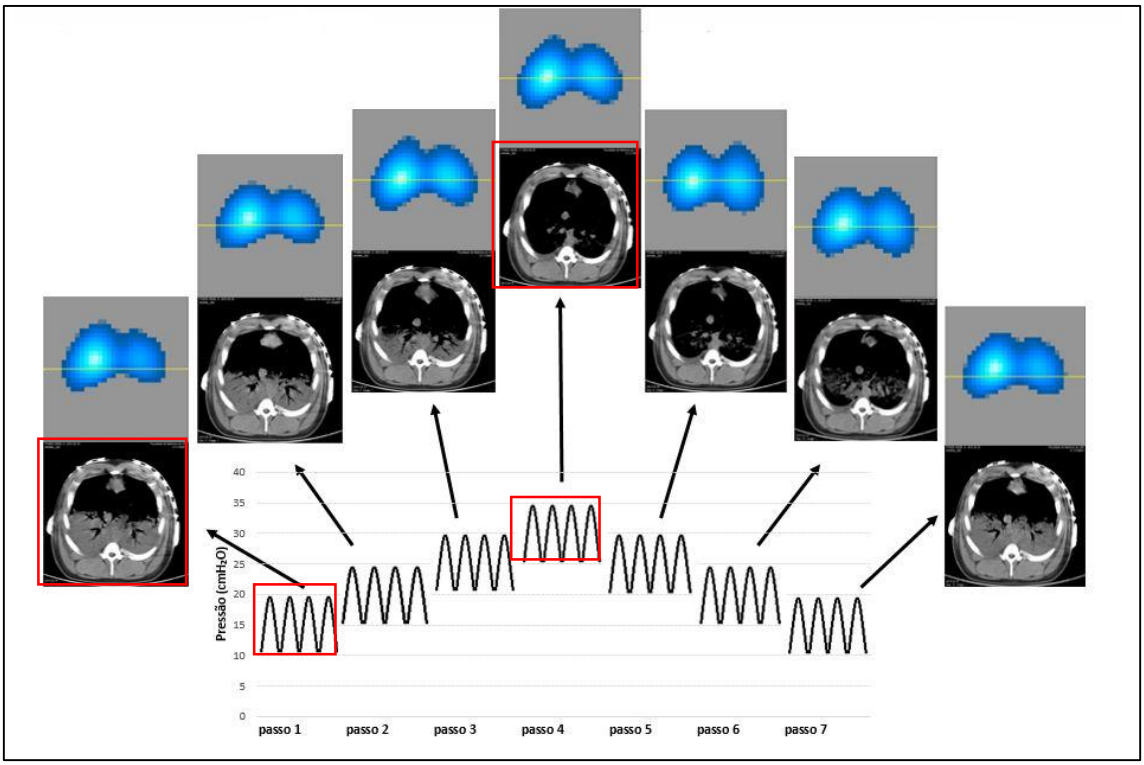


*Figura 21: **Manobra 35** -TIE e TC - os exames marcados em vermelho são helicoidais, os demais dinâmicos.*

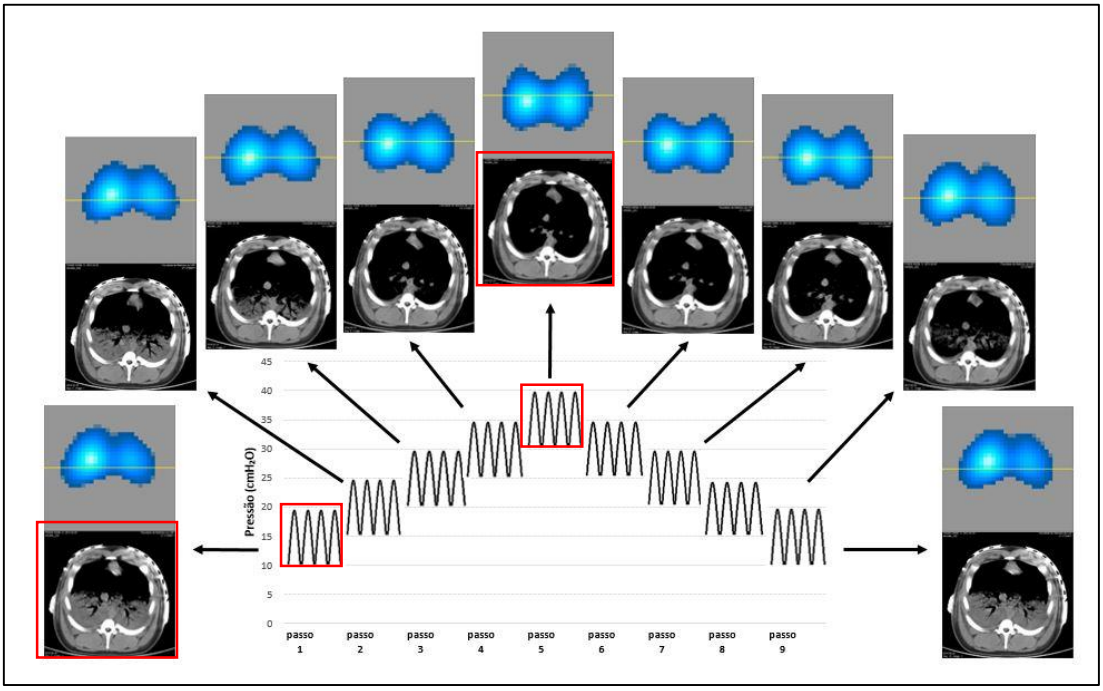


*Figura 22: **Manobra 40** -TIE e TC os exames marcados em vermelho são helicoidais, os demais dinâmicos.*

4.8.2. Manobra de homogeneização

Antes de cada MRr uma manobra de homogeneização foi aplicada. Os parâmetros foram: modo PCV; ΔP= 10 cmH_2O; FR 20 irpm; I:E de 1:1; e PEEP = 30 cmH_2O durante 1 minuto.

Lembramos que todos os animais iniciaram e terminaram cada manobra MRr com os mesmos parâmetros ventilatórios (destacando-se Pinsp = 20 cmH_2O e PEEP =10 cmH_2O) que também antecederam e sucederam a homogeneização. (Figura 23)

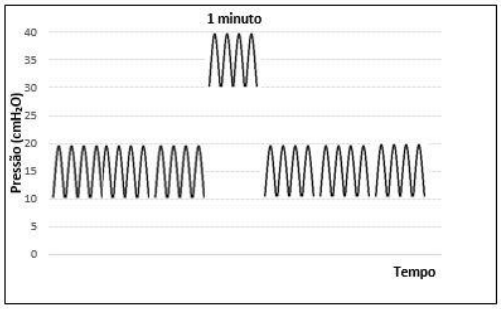


Figura 23: Manobra de homogeneização aplicada no início de cada MRr.

4.8.3. Manobra de recrutamento alveolar máxima

A $MRA_{máx}$ foi dividida em 3 etapas, cada uma com duração de 2 min entremeadas por intervalos ("descanso") com duração de 4 min. (Figura 24). As etapas do recrutamento aconteceram com ΔP= 15 cmH_2O, FR 20 irpm, I:E de 1:1 e a PEEP foi aumentada em cada etapa:

Primeira etapa: PEEP 25 cmH_2O

Segunda etapa: PEEP 40 cmH_2O

Terceira etapa: PEEP 45 cmH_2O

Entre cada uma das etapas do recrutamento máximo houve a fase de "descanso" onde deixamos ΔP= 10 cmH_2O, FR 20 irpm, I:E de 1:1 e PEEP 24 cmH_2O. Optamos por manter a PEEP do intervalo em 24 cmH_2O para evitar derecrutamento. [28]

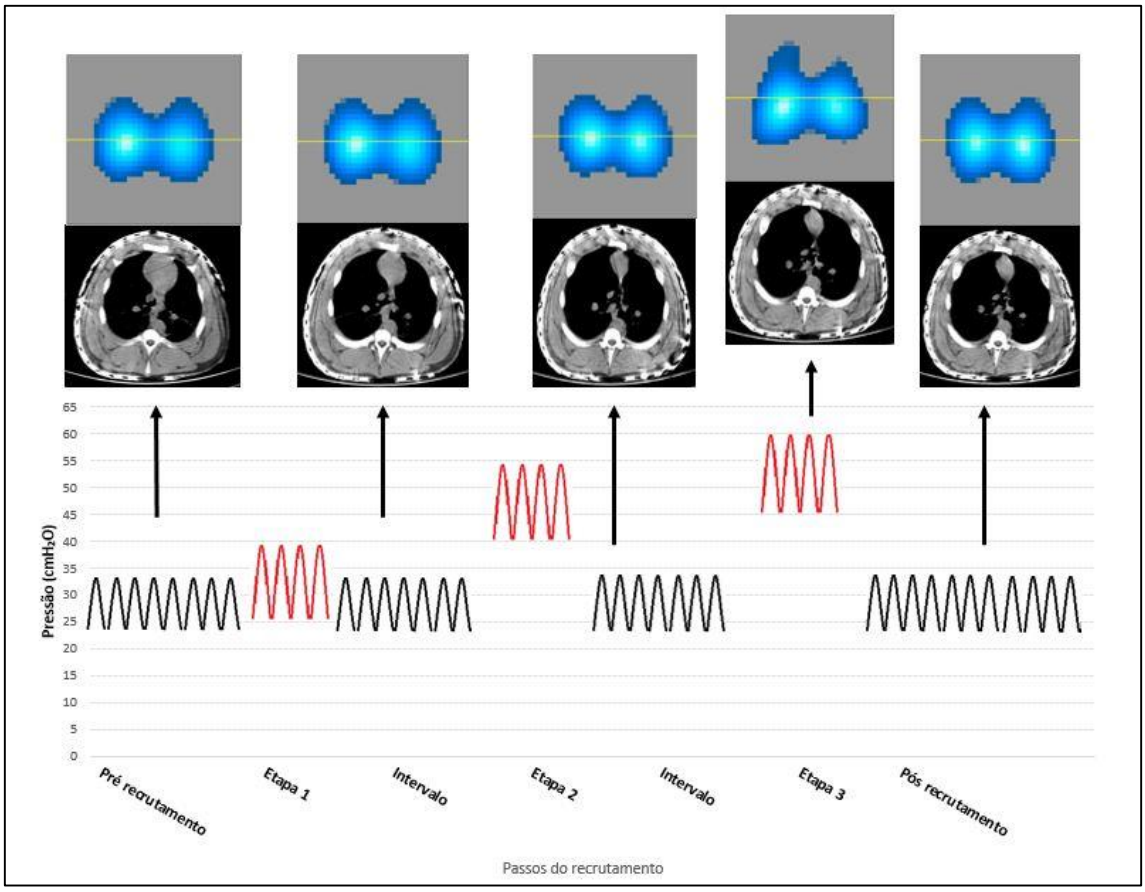


Figura 24: Manobra de recrutamento alveolar máximo, as etapas onde ocorreram as TCs estão marcadas com as setas. Nesta sequência todas as TC foram helicoidais.

Amostras de sangue para gasometrias arterial e venosa foram coletadas nos passos: pré recrutamento, nos intervalos e no passo pós recrutamento.

A TIE foi registrada em todas as etapas da $MRA_{máx}$.

As TCs executadas durante a $MRA_{máx}$ foram helicoidais e realizadas nos passos: Pré recrutamento, nos 2 intervalos, na terceira etapa do recrutamento (PEEP 45 cmH_2O), e no Pós recrutamento.

4.9.Variáveis

4.9.1.Medida de shunt

Utilizamos a fórmula de Riley para o cálculo do shunt através das amostras de gasometria arterial nas etapas onde não conseguimos a amostra venosa. [44, 45]

4.9.2.Medida de complacência global

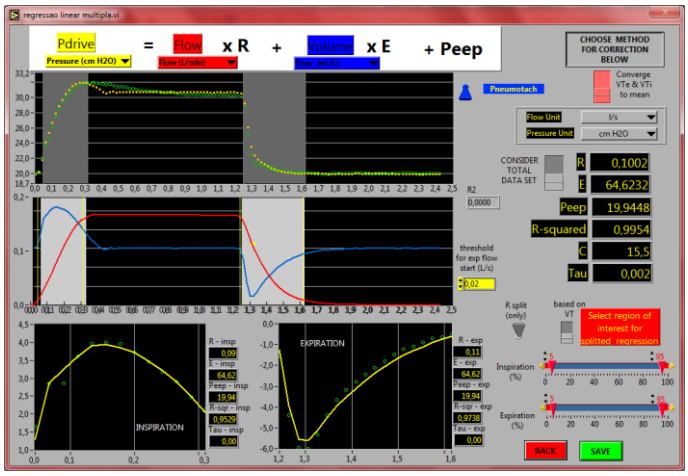


Figura 25: Tela do programa Pneumobench de onde foram extraídos os valores de complacência global.

Utilizamos o Pneumobench_Analysis 8.0.5 (desenvolvido no programa National Instruments LabVIEW™) para calcular a complacência global em cada etapa do protocolo. O programa extraiu os valores de pressão e fluxo

do sensor de ventilação acoplado a TIE. O valor do volume utilizado foi calculado pela integral do fluxo. (Figura 25)

4.9.3.Tomografia computadorizada

Em todas as tomografias (helicoidais e dinâmicas), a marcação das regiões de interesse para nossa analise foram feitas manualmente.

Nas TCs helicoidais, a marcação das regiões de interesse foi realizada em 10 fatias extrapoladas da TC original através de um método validado para porcos. [64]

As tomografias dinâmicas representam uma faixa do pulmão (2 cm) e a região selecionada tentou contemplar uma porção da faixa da TIE para uma maior aproximação do segmento pulmonar analisado pelos 2 métodos de imagem. (Figura 26)

Figura 26: Faixa de pulmão eleita para a TC dinâmica (vermelho) e imagem de eletrodos da TIE.

O programa Osiris®, versão 4.19 (University Hospital of Geneva, Switzerland) foi utilizado para abertura das imagens e marcação das regiões de interesse. Cada marcação feita foi comparada e ajustada em duas densidades diferentes: [30 a 300] UH e [-350 e 0] UH evitando ao máximo, incluir aorta, parede torácica e coração.(Figura 27)

As reconstruções utilizadas para análise foram as fatias de 9,6 mm para as TC dinâmicas e as fatias de 5 mm para as TCs helicoidais.

Figura 27: Imagem superior: Marcação da região de interesse (em inglês ROI) utilizando a janela [30 a 300] UH. Imagem inferior: Marcação da região de interesse (em inglês ROI) utilizando a janela [-350 a 0] UH. Imagens do experimento 7.

Em seguida, utilizamos o programa Luva©, versão 1.0 (2005, Nico Heller), para definirmos os limites de densidade e dividirmos as regiões demarcadas em: não aerada, pobremente aerada, normalmente aerada e hiperaerada. (Figura 28)

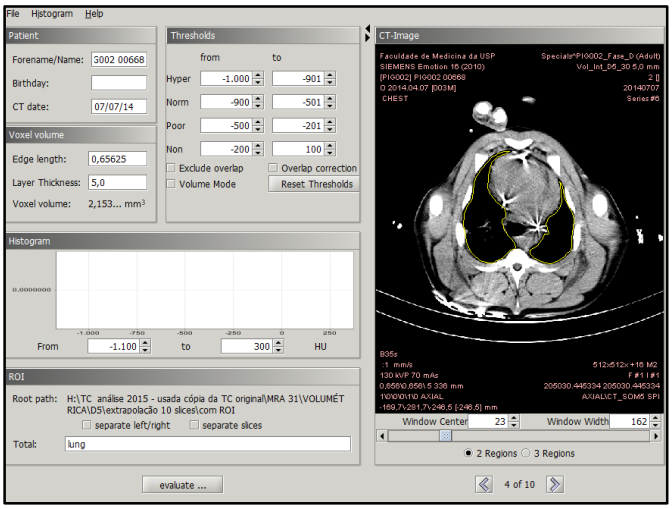


Figura 28: tela do programa Luva© onde definimos os pontos de corte das janelas de densidade.

Os resultados foram expressos pelo programa Luva© em valores relativos (%) e absolutos de volume (mL) e massa (g) para todos os intervalos de densidade: hiperareado, normalmente aerado, pobremente aerado e não aerado.

Utilizamos os valores de volume absoluto (mL) para medida de conteúdo de gás. A massa (%) de tecido aerado foi calculada utilizando a massa de colapso(massa de tecido não aerado).

massa (%) de tecido aerado =100 – massa (%) de tecido não aerado

Assim, a massa (%) de tecido aerado foi calculada em 4 intervalos de densidade: [-100 a +100]UH, [-200 a +100]UH, [-300 a +100]UH, [-400 a +100]UH e [-500 a +100]UH foram testados para se definir qual a janela que melhor representou a porcentagem de massa de tecido aerado.

O aumento da porcentagem de tecido aerado foi considerado a medida do potencial de recrutamento alveolar calculada na TC.

4.9.4.Tomografia por impedância elétrica

Todos os dados de TIE foram gravados e analisados posteriormente utilizando programa específico EIT_Main_8.08 (desenvolvido no National Instruments LabVIEW™ versão 2014).

Antes de iniciar análise, os arquivos brutos (terminação vol) foram submetidos a checagem automática e manual da marcação inspiratória e expiratória, etapa fundamental para análise fidedigna dos dados.(Figura 29)

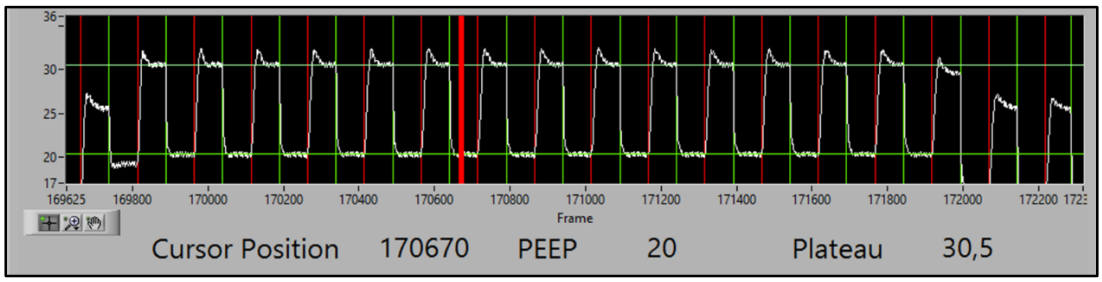


Figura 29: Exemplo de marcação inspiratória (vermelho) e expiratória (verde) em curva e pressão adquirida através da TIE.

Em seguida os arquivos de dados brutos são convertidos em arquivo de análise (terminação img). (Figura 30)

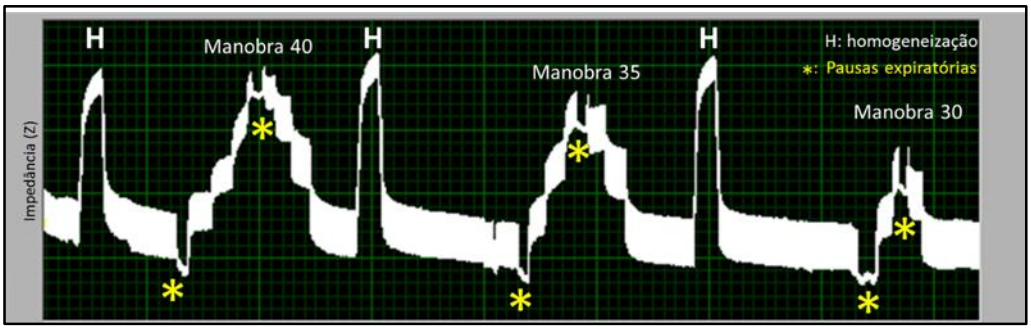


Figura 30: Manobra de homogeneização antecedendo cada MRr. Os pontos marcados em amarelo representam as pausas expiratórias durante as TCs helicoidais. (H): homogeneização. Dados do experimento 3.

4.9.4.1 Conteúdo de gás

A medida do conteúdo de gás feita pela TIE corresponde ao Z_{sum} (soma da impedância pixel a pixel). [59] Neste estudo, utilizamos uma medida de Z_{sum} média- calculada através da média do valor de Z_{sum} obtido em cada um dos 3 ciclos ventilatórios mais próximos do momento de aquisição das TCs. Portanto, as medidas de TC e TIE ficaram praticamente simultâneas. (Figura 31)

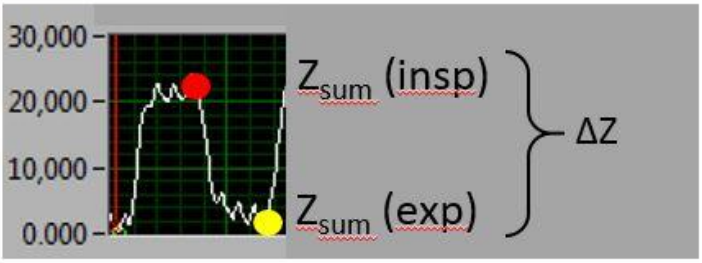


Figura 31: Medidas de Z (soma da impedância pixel a pixel, na inspiração e na expiração) e a representação do ΔZ.

4.9.4.2 Complacência regional

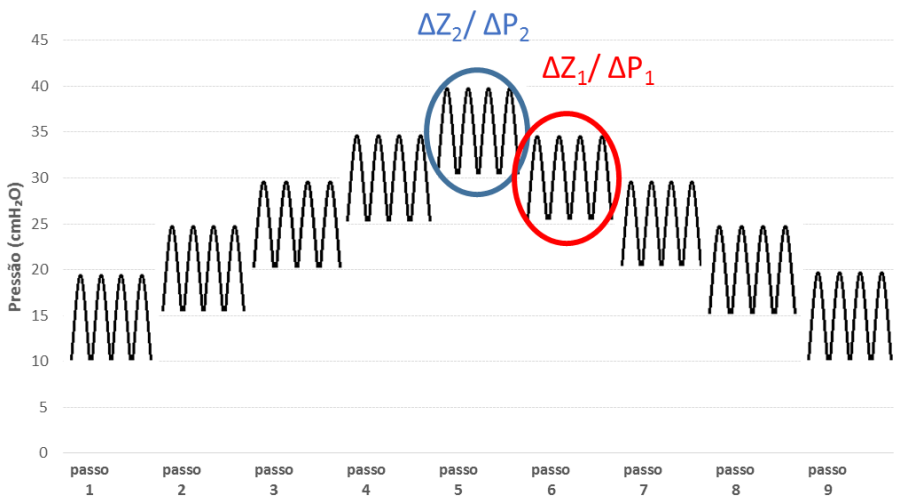
As variações de impedância (ΔZ) foram utilizadas no cálculo da complacência regional ($\Delta Z / \Delta P$).

O ganho de complacência regional medida pela TIE durante as MRr e $MRA_{máx}$ foi utilizado com medida de PRA após ser corrigido baseado em 2 informações: complacência global em ZEEP (denominado C_{ZEEP}) e hiperdistensão. (Figura 33)

A medida definida como C_{ZEEP} corresponde ao volume esperado para cada pulmão e foi normalizada para o peso de cada animal. O C_{ZEEP} foi calculado a partir da média de todos os valores de aeração no intervalo de densidade [-201 a + 100 UH] na etapa após o recrutamento máximo (PEEP = 24 cmH_2O) tomando como referência um valor encontrado em outros estudos de C_{ZEEP}=75 mL / cmH_2O.

Enquanto isso o ajuste para hiperdistensão foi calculado através de uma modelagem exponencial onde o formato da curva P-V foi baseado no valor de K calculado para cada animal.

O valor k (índice de perda de elasticidade) foi calculado para cada animal utilizando os maiores valores de impedância (ΔZ) obtidos entre os 2 valores de pressão inspiratória e PEEP mais elevados da MRr 40 (35 e 40 cmH_2O) garantindo volumes acima da CRF conforme descrito abaixo:



$k = -\ln((\Delta Z_1/\ \Delta P_1)\ /(\Delta Z_2/\ \Delta P_2)\ /\ (PEEP_1\text{-}PEEP_2))$, onde: ΔZ_1 e ΔZ_2 correspondem a variação de impedância entre 2 os passos de maior PEEP da MRr 40, ou seja, 30 e 25 cmH_2O.

Figura 32: Superior: Etapas da manobra 40 onde foram extraídos os valores para o cálculo do K. Inferior: fórmula utilizada para o cálculo do K.

4.9.4.3 Deslocamento vertical

O deslocamento vertical foi calculado como a distância vertical média entre dois segmentos de retas, como os mostrados na figura 34. Cada segmento de reta é constituído pela reta que liga os pontos correspondentes ao volume/pressão estática ao final da inspiração e expiração, respectivamente.

Quando os segmentos não apresentam qualquer sobreposição de pressão, a distância vertical é medida a partir da extrapolação retrógrada dos segmentos obtidos com pressões mais altas, como mostrado na figura abaixo.

Para corrigir os erros introduzidos por um deslocamento vertical obtido a pressões diferentes (quanto maior a pressão, maior o deslocamento vertical esperado para a mesma quantidade de unidades recrutadas), este deslocamento vertical foi “normalizado” para uma pressão de 20 cmH_2O.

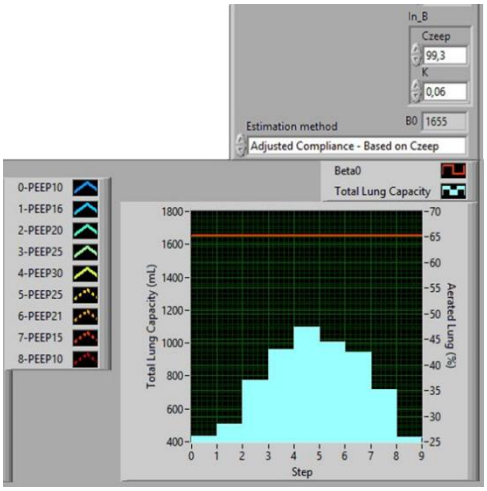


Figura 33: Comportamento da complacência regional corrigida para hiperdistensão e ajustada para o C_{ZEEP}*. Dados do experimento 1 durante MRr 40.*

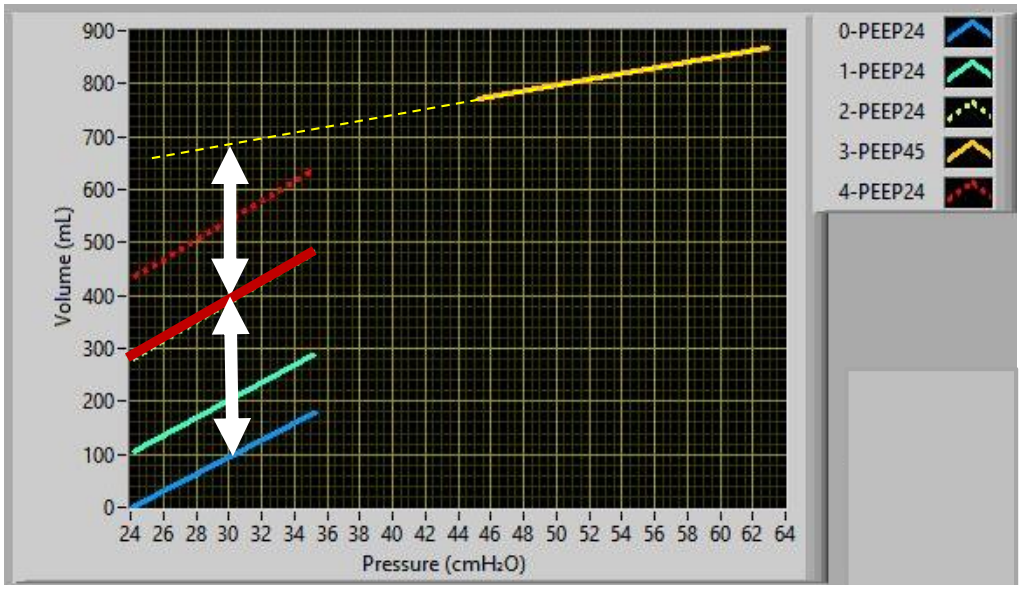


Figura 34: Deslocamento vertical observado durante manobra de recrutamento alveolar máxima. Dados do experimento 3. O deslocamento vertical foi computado como indicado pela seta branca inferior, entre o segmento representando a condição pulmonar logo após PEEP = 24 cmH_2O, (antes do recrutamento, segmento azul) e o segmento representando a condição pulmonar na mesma PEEP, após recrutamento com pressões de 50 cmH_2O. Finalmente, o segmento amarelo mais acima representa a condição pulmonar durante uma PEEP = 45 cmH_2O. A extrapolação deste segmento para pressões inferiores permite o cálculo do deslocamento vertical indicado pela segunda seta branca vertical.

4.9.4.4.Índice de recrutamento pela TIE

O índice de recrutamento pela TIE foi avaliado de 2 maneiras:

-Utilizando o ganho de complacência regional corrigido para hiperdistensão isoladamente.

-Utilizando o ganho de complacência regional corrigido para hiperdistensão combinado com o deslocamento vertical.

4.9.4.5. Banco de dados do laboratório (LIM 09)

Depois de realizados os experimentos descritos neste projeto consultamos o banco de dados do nosso laboratório e encontramos 8 experimentos onde dados simultâneos de TC e TIE foram adquiridos em animais expostos ao mesmo modelo experimental de SDRA. Os objetivos do projeto de origem são distintos do nosso o que nos estimulou a testar a aplicabilidade de nossa técnica de análise proposta aqui.

Os dados foram retirados de um estudo que compara e acompanha ao longo do tempo a PEEP escolhida ao longo do tempo por 2 métodos de titulação (decremental –OLA e incremental – guiado pela pressão esofágica).

Usamos 3 momentos onde TC helicoidais foram realizadas junto com aquisições de TIE: Basal (sempre PEEP=10 cmH_2O), PEEP ideal (elegida por cada método) após 15 e 60 minutos de ventilação.(Figura 35)

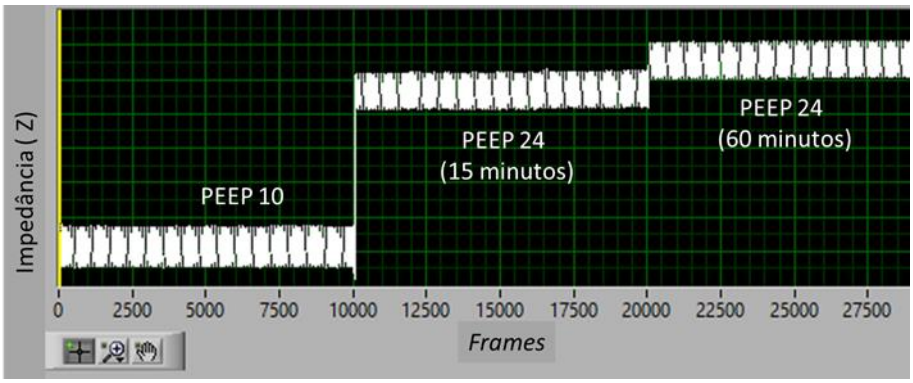


Figura 35: Etapas utilizadas para análise concomitante de TC e TIE em um dos animais do banco de dados do LIM-09.

Os valores de K para cada um desses animais foi calculado através das medidas da TIE entre 2 passos de maior pressão inspiratória, ou seja, durante o recrutamento alveolar máximo (Pinsp = 60 cmH_2O) aplicado a todos os animais. (Figura 36)

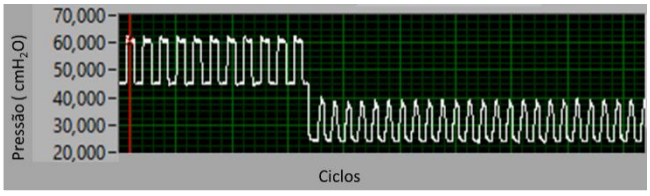


Figura 36: Cálculo do K partindo da pressão inspiratória máxima atingida (60 cmH_2O).

4.9.5. Método estatístico

A amostra foi de 10 animais, considerando as perdas. Trata-se de uma amostra de conveniência porque não encontramos experimento semelhante descrito na literatura.

10 experimentos foram realizados, 7 foram analisados e ocorreram 3 perdas (2 por instabilidade hemodinâmica durante o transporte até a sala de TC e 1 por problemas no elevador de acesso a sala de TC).

As análises de dados foram realizadas no software SPSS versões 19.0 e 20.0 (IBM®, EUA).

Os dados foram apresentados como média ± desvio/erro padrão da média ou mediana e intervalo interquartil conforme a distribuição das variáveis.

Comparações de médias foram feitas com ANOVA para medidas repetidas.

Regressão linear foi utilizada para as variáveis obtidas pela EIT (dependentes) com as variáveis tomográficas (independentes), durante $MRA_{máx}$ máxima e MRr. Variáveis dummies para os interceptos foram introduzidas nos modelos de regressão, de forma a calcular um único coeficiente de correlação “within-subjects”. [65]

Durante a regressão linear para o índice de recrutamento combinado (complacência regional corrigida para hiperdistensão, junto com deslocamento vertical) acrescentamos um termo de interação que permite verificar se o modelo pode ser melhor descrito por uma interação entre as

duas variáveis (por exemplo, permitindo fazer ajustes não lineares quando os valores das duas variáveis de recrutamento são respectivamente ou muito baixas ou muito altas).

Não se utilizou variáveis dummies para os diferentes slopes das MRr, uma vez que consideramos que este ajuste limitaria a aplicação clínica dos resultados obtidos.

Consideramos como significativo um $p < 0,05$.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1.Medidas iniciais e homogeneização

7 animais foram estudados com TC e TIE durante os protocolos: recrutamento alveolar de rastreio e máximo.

Tabela 1: Medidas de peso corporal, pulmonar e hemiperimetro torácico, gasometria, complacência, TC e TIE no momento basal e no início de cada MRr.

n=7	basal	Manobra 30	Manobra 35	Manobra 40
PEEP (cmH_2O)	10	10 início	10 início	10 início
Peso				
-Porco (kg)	34,7 ± 3,4	---	---	---
-Pulmão (g)	1015 ± 98	977 ± 127	1007 ± 108	970 ± 116
Hemiperímetro(cm)	71 ± 2	---	---	---
Gasometria				
PaO_2(mmHg)	84 ± 64	126 ± 65	102 ± 54	119 ± 65
$PaCO_2$ (mmHg)	105 ± 61	127 ± 60	116 ± 48	97 ± 31
Shunt (%)	47±25	48±15	55±14	56±14
Complacência				
Pneumobench (mL/cmH_2O)	12,8 ± 2,4	13,7 ± 2,8	13,2 ± 2,8	13,5 ± 2,7
Conteúdo de ar				
TC(mL)	438 ± 122	454 ± 115	440 ± 111	448 ± 93
TIE (Z_{soma})	-13,9 ± 35,9	-11,6 ± 38,0	-13,7 ± 38,4	-12,4 ± 42,4
Tecido aerado				
TC (massa %)	32,2 ± 13,2	35,1 ± 14,3	33,3 ± 13,8	35,1 ± 15,7

Valores apresentados em: média ± desvio padrão

Os valores de PaO_2, PCO_2, shunt, complacência global, conteúdo de gás e aeração nas medidas basais e após cada uma das 3 manobras de homogeneização não apresentaram diferença estatisticamente significante.(Figuras 37,38 e 39)

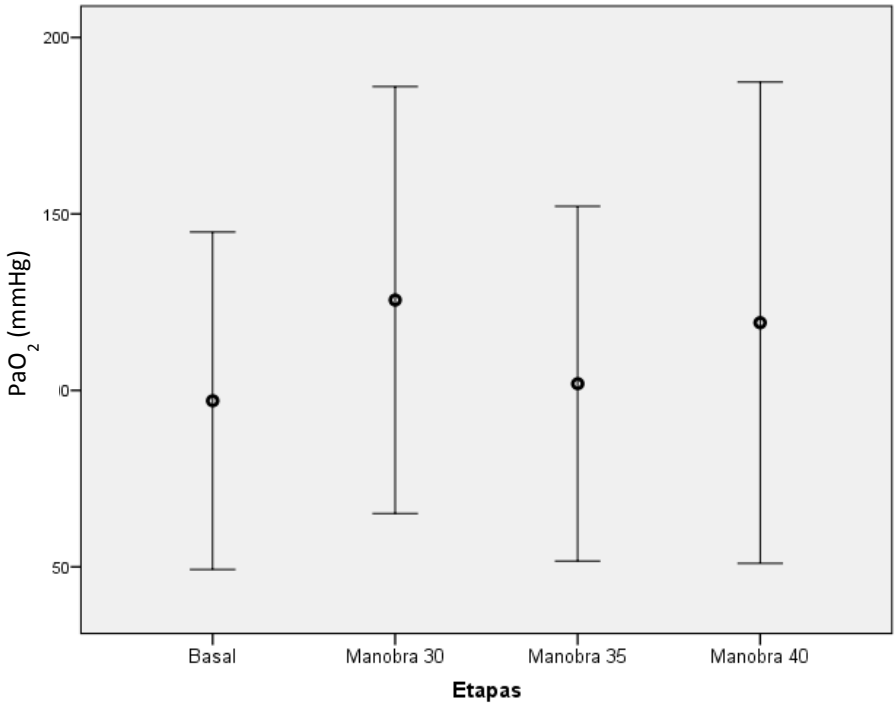


Figura 37: Medida de PaO_2mmHg (media e IC95%). Comparação entre os animais no momento basal e após manobra de homogeneização (p=0,079).

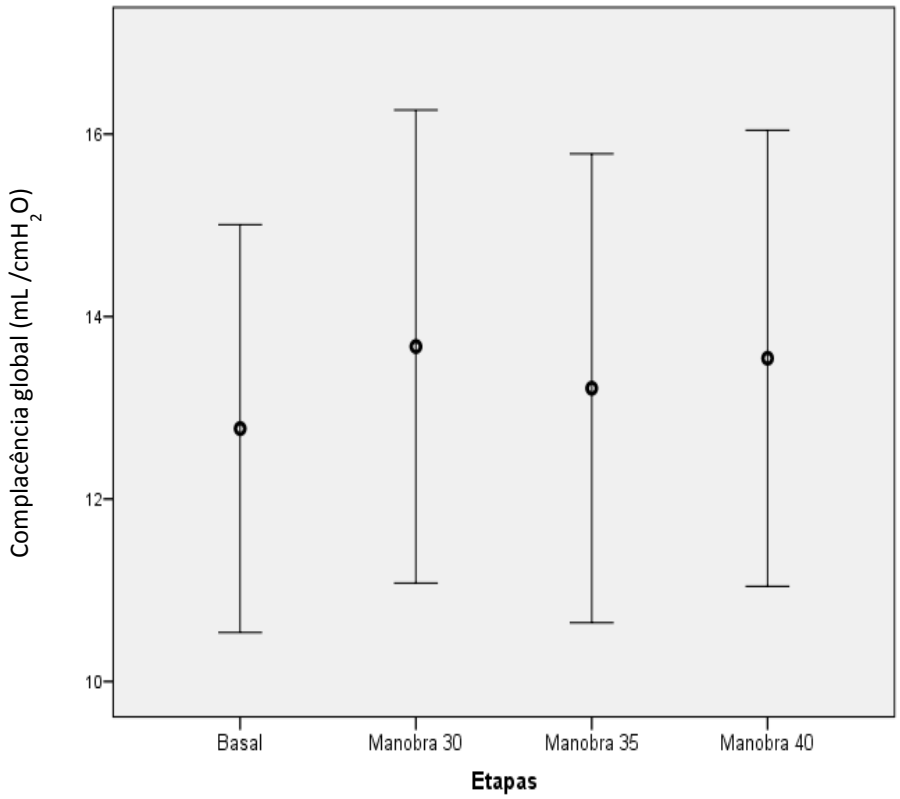


Figura 38.Medida de complacência global (media e IC95%). Comparação entre os animais no momento basal e após manobra de homogeneização (p=0,924).

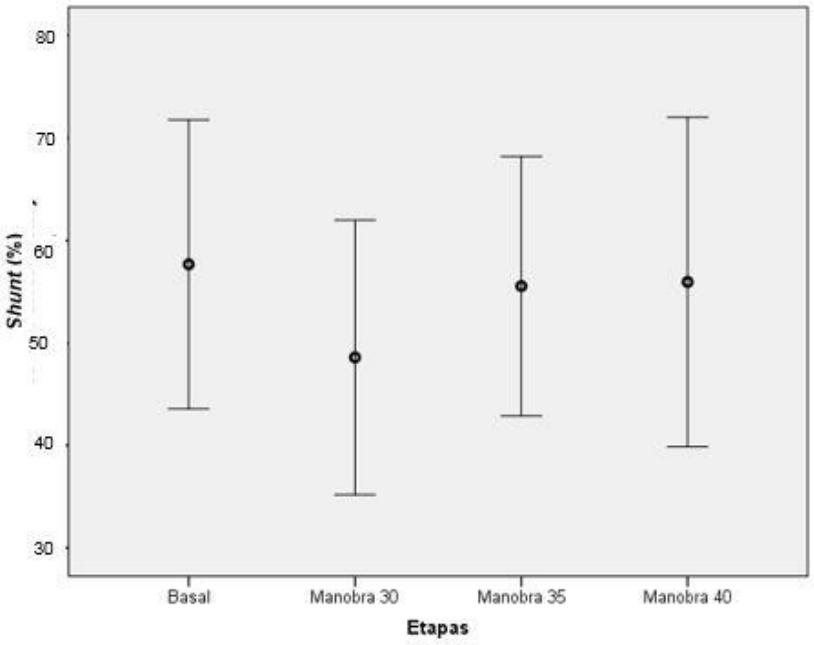


Figura 39: Medida de Shunt (media e IC95%). Comparação entre os animais no momento basal e após manobra de homogeneização (p=0,679).

Tabela 2: Valores de C_{ZEEP} e k utilizados nas análises. BD: corresponde aos animais provenientes do banco de dados do LIM-09.

ANIMAL	C_{ZEEP}	K $(cmH_20)^{-1}$
1	95,5	0,060
2	80,4	0,081
3	97,9	0,076
4	93,8	0,067
5	80,7	0,074
6	96,5	0,055
7	106,2	0,047
BD 1	101,7	0,051
BD 2	103,0	0,045
BD 3	111,1	0,053
BD 4	92,1	0,058
BD 5	101,8	0,052
BD 6	96,0	0,063
BD 7	74,5	0,050
BD 8	75,9	0,048
Média ±EPM	93,81 ± 2,88	0,058±0,002

5.2.Escolha do intervalo de densidade para avaliação da massa (%) de tecido pulmonar aerado

Uma regressão linear múltipla (*within subjects*) foi realizada tendo como variável dependente a medida de *shunt*; e, a variável independente a massa (%) de tecido pulmonar aerado, segundo diferentes janelas de densidades. (Tabela 3)

Tabela 3: Regressão linear múltipla entre as janelas de densidade na TC tendo shunt como variável dependente.

Janela de densidades	p	r(parcial)	r^2
[-100 a +100] UH	.000	-.779	0.61
[-200 a +100]UH	.000	-.963	0.93
[-300 a +100]UH	.000	-.907	0.82
[-400 a +100]UH	.000	-.782	0.61
[-500 a +100]UH	.000	-.649	0.42

A janela de correlação mais forte foi [-200 a +100].

5.4 Regressões lineares e correlações entre Z_{sum} e conteúdo de gás

Apresentadas a seguir as regressões (*within subjects*) sem e com ajuste de intercepto entre TIE e TC dinâmica e entre TIE e TC helicoidal. (Figura 40)

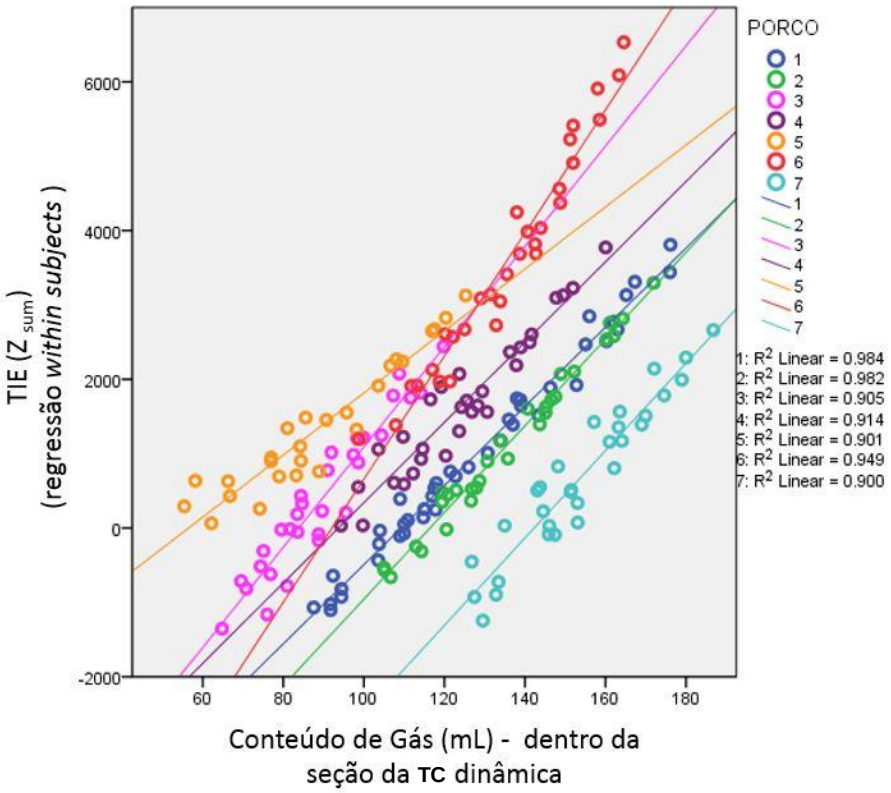


Figura 40: Regressão linear múltipla (within subjects) entre Zsum e o conteúdo de gás medido na TC dinâmica. TIE: Tomografia de Impedância Elétrica.

Todos os animais apresentaram uma forte correlação entre o valor Z_{sum} e o conteúdo de ar medido em mL pela TC dinâmica. (Figura 41)

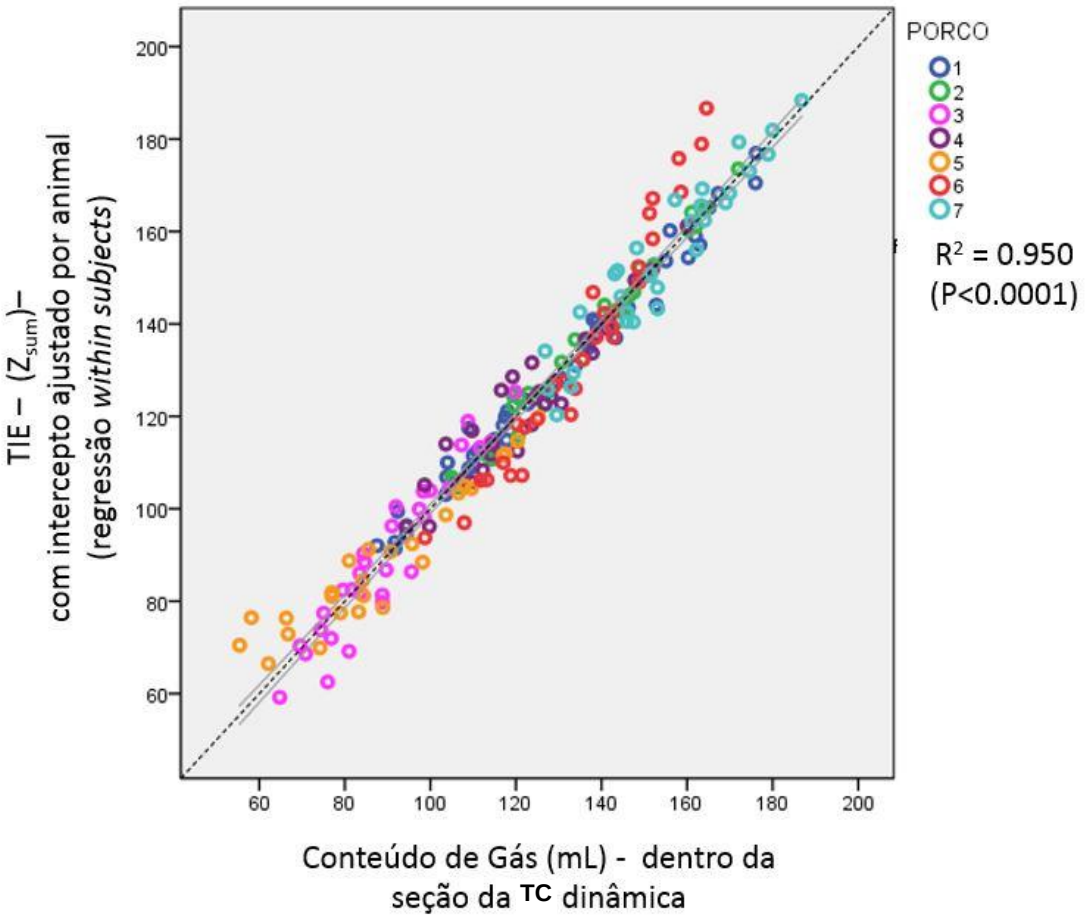


Figura 41: Regressão linear múltipla (within subjects e ajustada para o intercepto) entre Zsum (TIE) e conteúdo de gás medido na TC dinâmica. TIE: Tomografia de Impedância Elétrica.

As correlações de cada animal entre o valor de TIE e TC se mantiveram fortes nas imagens helicoidais. (Figuras 42 e 43)

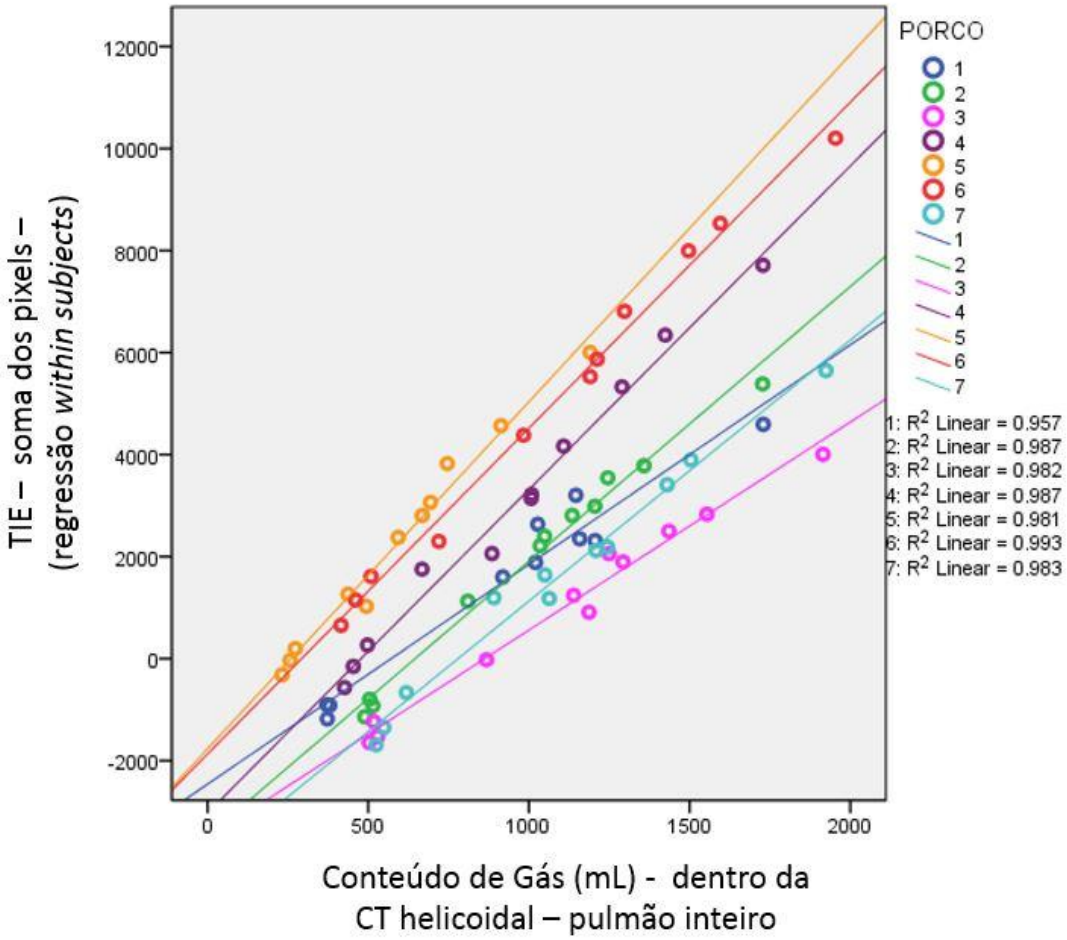


Figura 42: Regressão linear múltipla (within subjects) entre Zsum (ou soma pixel a pixel) e o conteúdo de gás medido na TC helicoidal. TIE: Tomografia de Impedância Elétrica.

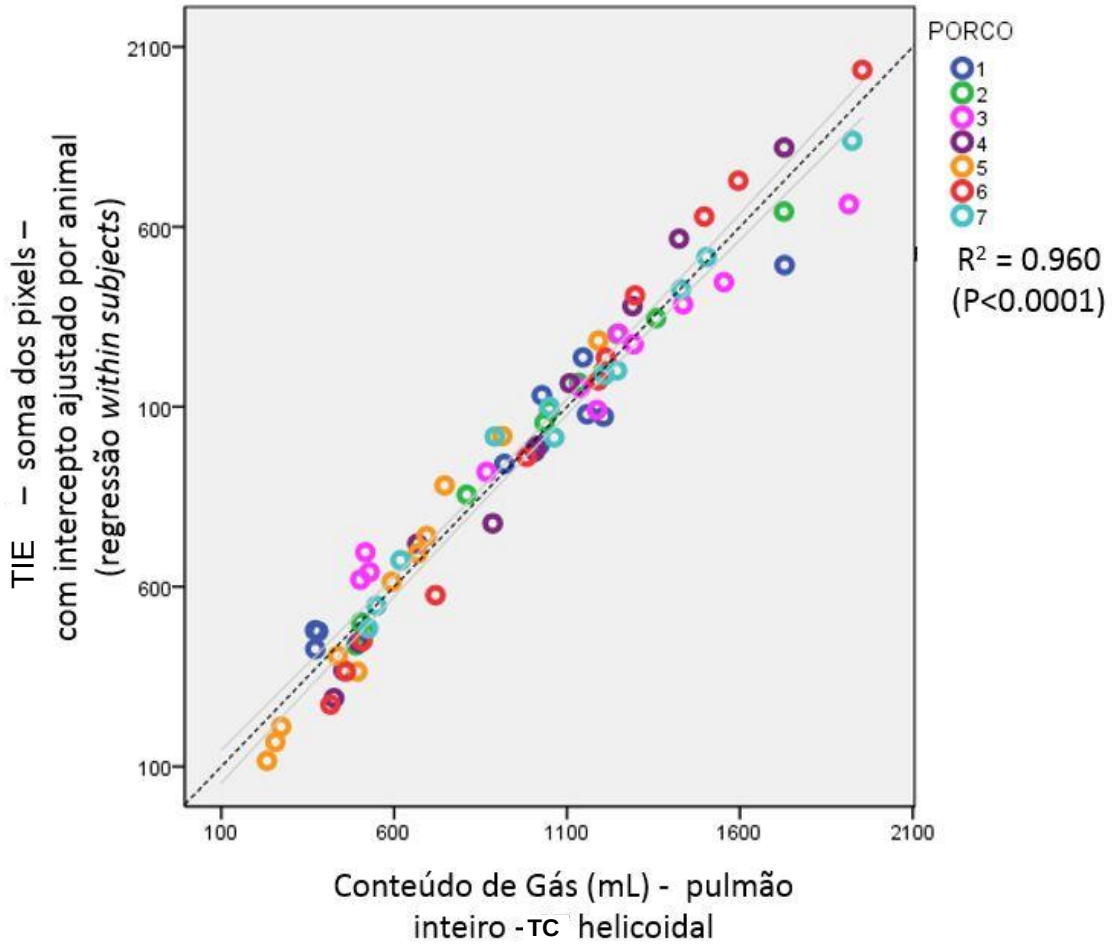


Figura 43: Regressão linear múltipla (within subjects) e ajustada para o intercepto) entre Zsum (TIE) e conteúdo de gás medido na TC helicoidal. TIE: Tomografia de Impedância Elétrica.

5.5 Índice de recrutamento alveolar (TIE) pela complacência regional

As regressões foram realizadas com a medida de complacência regional (corrigida para hiperdistensão e ajustada para o C_{ZEEP}) e a massa (%) de tecido pulmonar aerado (TC dinâmicas e helicoidais) em 15 animais. (Figura 44)

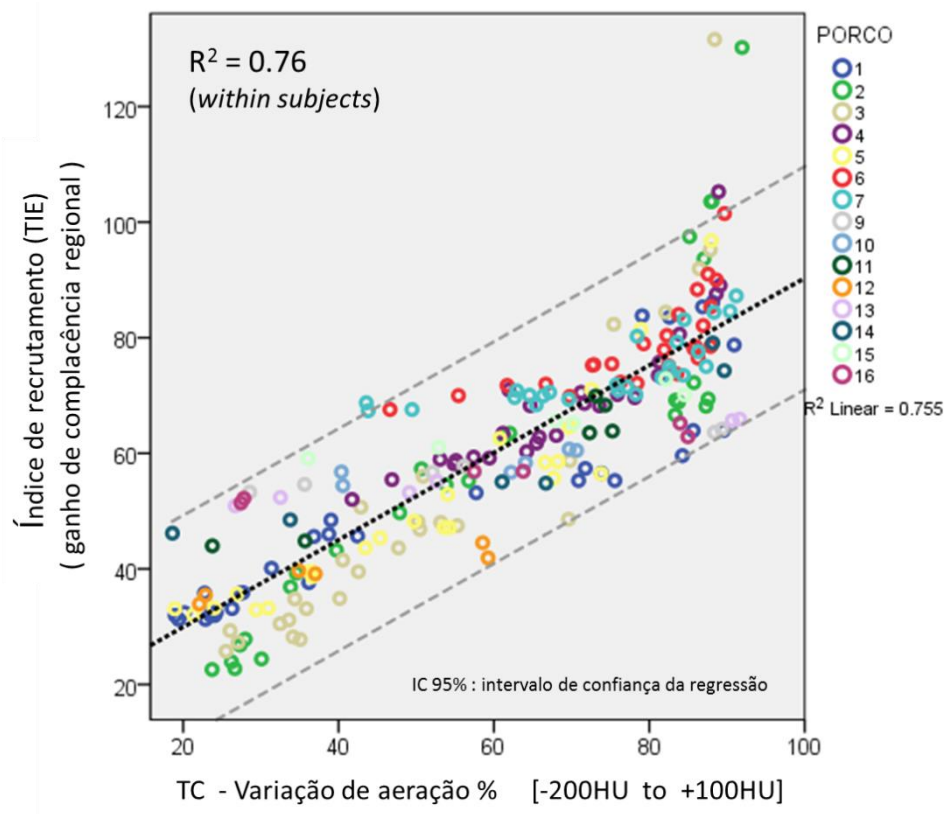


Figura 44: Índice de recrutamento alveolar baseado no ganho de complacência regional corrigido para hiperdistensão e ajustado para C_{ZEEP}. TIE: Tomografia de Impedância Elétrica.

5.5 Índice de recrutamento alveolar (TIE) pela complacência regional combinada com o deslocamento vertical

As regressões foram realizadas com a medida de complacência regional (corrigida para hiperdistensão e ajustada para o C_{ZEEP}) combinada com o deslocamento vertical e a massa (%) de tecido pulmonar aerado (TC dinâmicas e helicoidais) em 15 animais. (Figuras 45 e 46)

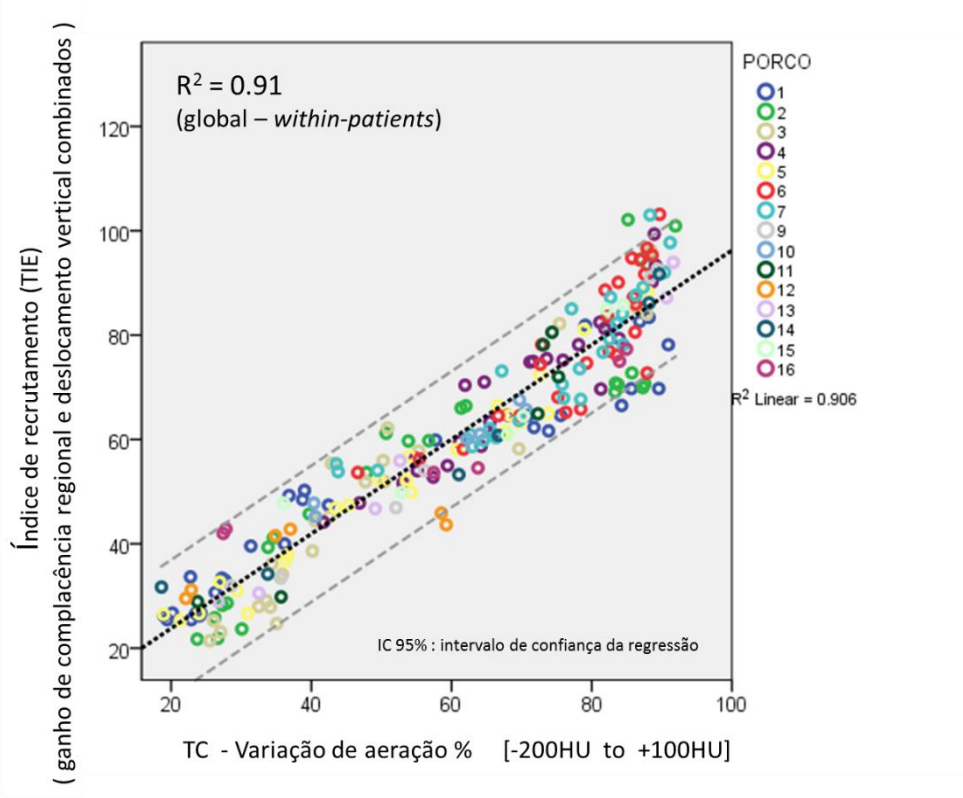


Figura 45: Índice de recrutamento alveolar baseado no ganho de complacência regional corrigido para hiperdistensão e ajustado para C_{ZEEP} combinado com o deslocamento vertical. TIE: Tomografia de Impedância Elétrica

Model Summarye

Model	R	R Square	Adjusted R Square	Std. Error of the Estimate	Change Statistics				
					R Square Change	F Change	df1	df2	Sig. F Change
1	.475	.226	.176	20.460747	.226	4.539	14	218	.000
2	.869	.755	.738	11.545130	.529	467.702	1	217	.000
3	.930	.865	.855	8.596287	.110	175.413	1	216	.000
4	.952	.906	.898	7.189708	.041	93.783	1	215	.000

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients			Correlations		
	B	Std. Error	Beta	t	Sig.	Zero-order	Partial	Part
(Constant)	65.3760	.724		90.277	.000			
DUMMY1	-11.2594	1.409	-.247	-7.994	.000	-.264	-.479	-.167
DUMMY2	-21.7753	1.871	-.457	-11.639	.000	-.149	-.622	-.244
DUMMY3	-18.3016	1.570	-.384	-11.661	.000	-.245	-.622	-.244
DUMMY4	7.6443	1.464	.161	5.221	.000	-.056	.335	.109
DUMMY5	-7.4322	1.517	-.153	-4.899	.000	-.245	-.317	-.103
DUMMY6	16.3386	1.457	.343	11.211	.000	.048	.607	.235
Dummyr1	-3.4133	2.871	-.055	-1.189	.236	-.192	-.081	-.025
Dummyr2	16.5796	2.841	.266	5.835	.000	-.194	.370	.122
Dummyr3	-2.8081	2.819	-.045	-.996	.320	-.190	-.068	-.021
Dummyr4	-5.2818	2.831	-.085	-1.866	.063	-.254	-.126	-.039
Dummyr5	-3.9781	2.884	-.064	-1.379	.169	-.196	-.094	-.029
Dummyr6	-4.6413	2.861	-.074	-1.622	.106	-.188	-.110	-.034
Dummyr7	11.0644	2.803	.177	3.947	.000	-.169	.260	.083
Dummyr8	7.5400	2.809	.121	2.684	.008	-.195	.180	.056
B0_KIND_CENT	.6140	.027	.735	22.875	.000	.510	.842	.479
RECMEAN_CENT	.0419	.003	.373	13.914	.000	.705	.688	.291
INTERACT_B0_RECMEAN	-.0010	.000	-.219	-9.684	.000	-.152	-.551	-.203

Figura 46: Detalhes da regressão original realizada no SPSS®20.0. "Model 2": apenas a complacência regional corrigida para hiperdistensão pelo K individual (B0_KIND_CENT). "Model 3": deslocamento vertical (RECMEAN_CENT. "Model 4": interação entre complacência regional e deslocamento vertical (INTERACT_BO_RECMEAN).

5.3.Manobras de recrutamento de rastreio e de recrutamento máximo

Medidas de massa (%) de tecido aerado e conteúdo de ar foram realizadas na TC. Além disso, complacência regional e conteúdo de ar (Z_{sum}) foram medidos pela TIE.

As MRr e a MRA máx estão representadas nas figuras 47,48, 49 e 50; respectivamente em azul e em vermelho seus resultados expressos em média e IC 95%.

No que diz respeito às MRr foram comparados o primeiro passo e o ápice de cada um deles.

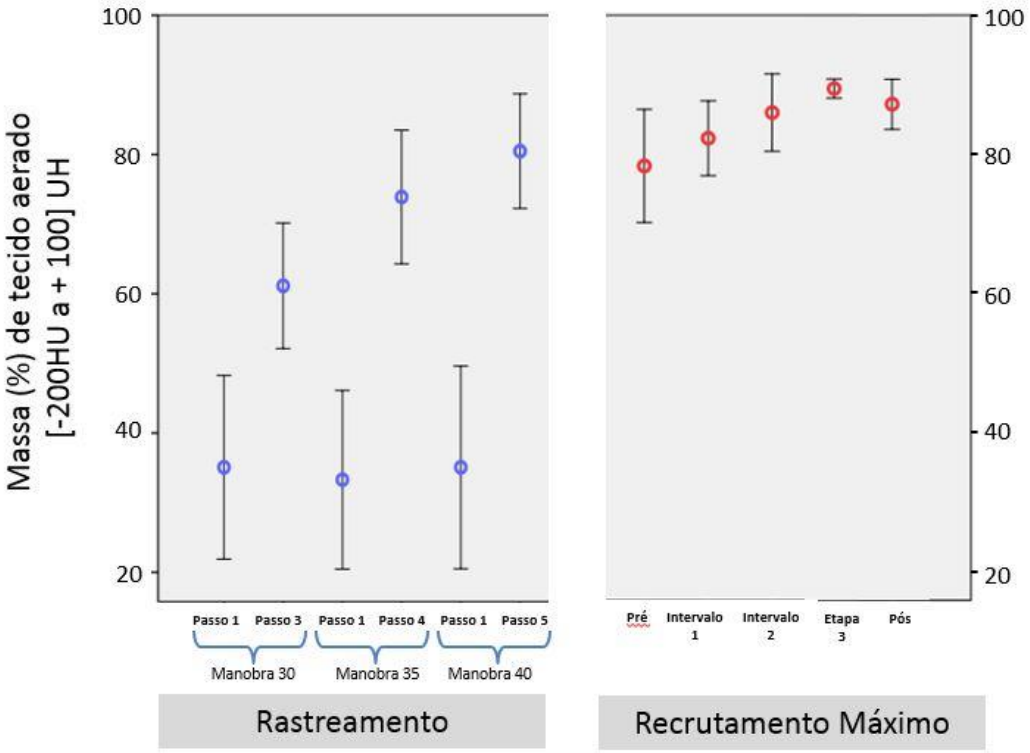


Figura 47: Comportamento da massa (%) tecido pulmonar aerado na TC ao longo da MRr e MRA máx.

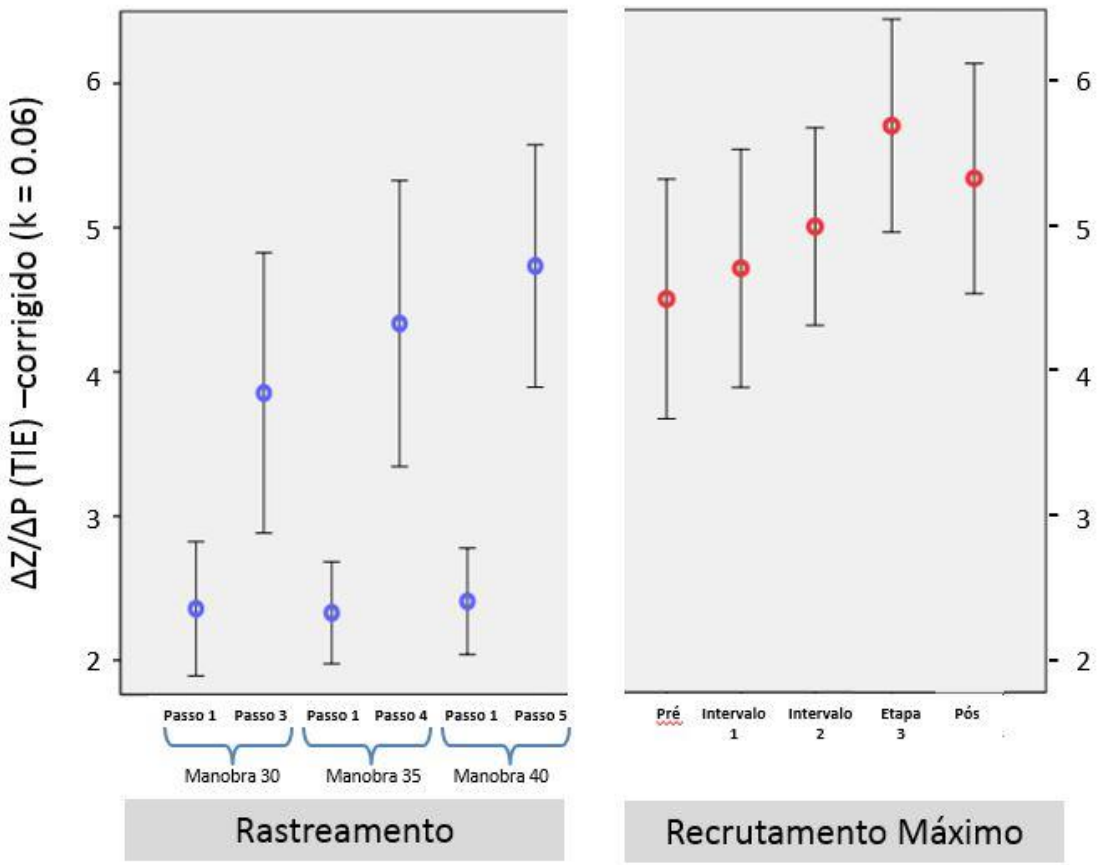


Figura 48: Comportamento da complacência regional corrigida para hiperdistensão medida pela TIE na MRr e MRAmáx. Tomografia de Impedância Elétrica. Aqui foi utilizado o valor de K médio entre os animais.

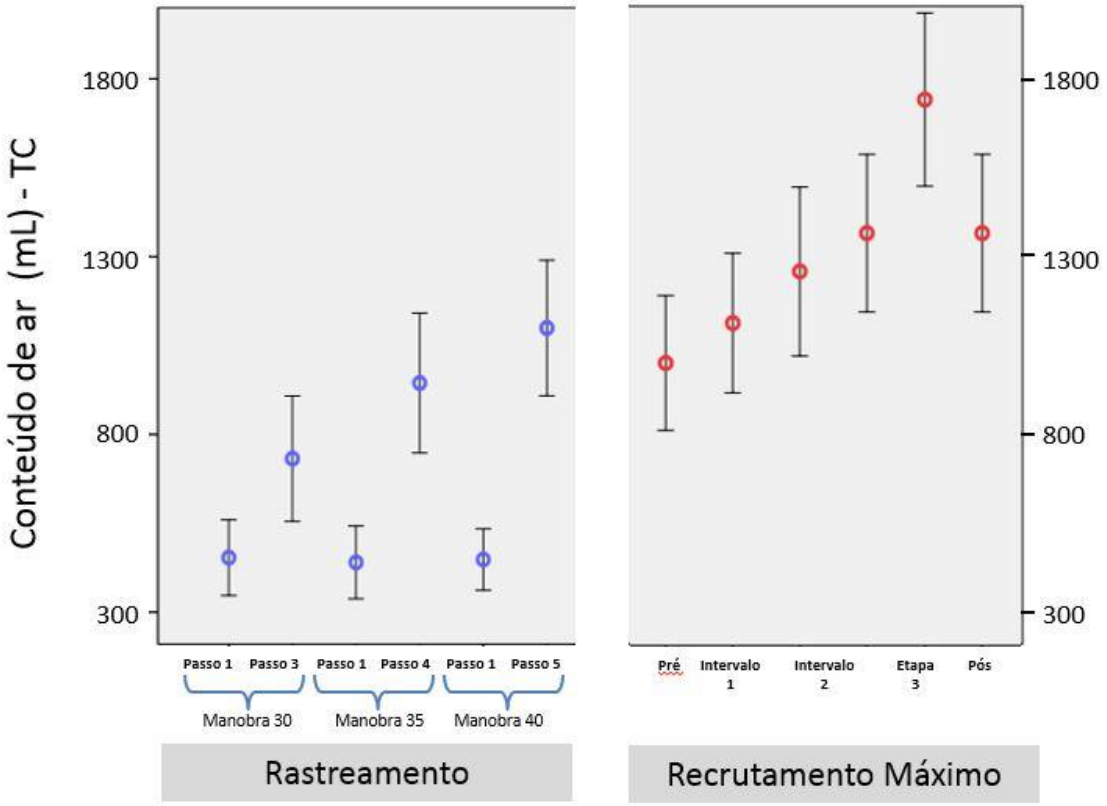


Figura 49: Comportamento do conteúdo de ar medido pela TC na MRr e MRAmáx.

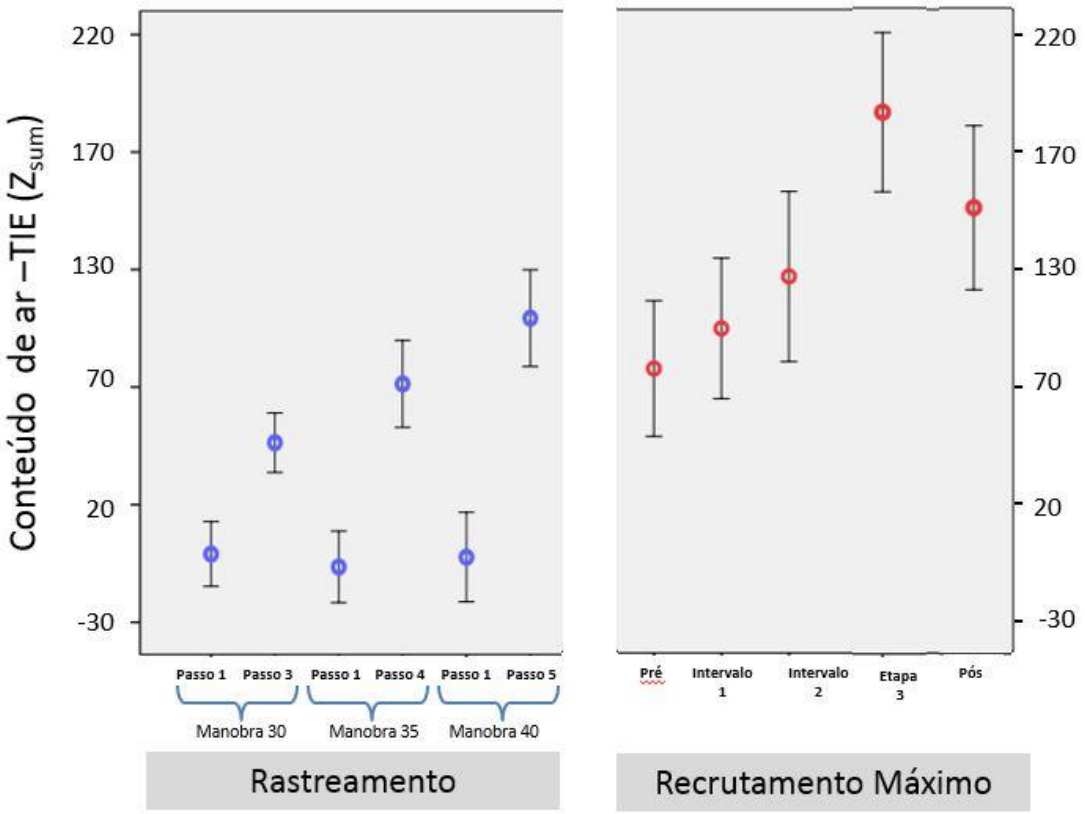


Figura 50: Comportamento do conteúdo de ar medido pela TIE na MRr e MRAmáx. TIE: Tomografia de Impedância Elétrica.

DISCUSSÃO

6.DISCUSSÃO

O índice de recrutamento alveolar calculado utilizando a medida de complacência regional ajustada para hiperdistensão através da modelagem exponencial e ajustada para C_{ZEEP} obteve uma correlação significativa e forte com a massa (%) de tecido pulmonar aerado.

Entretanto, o índice de recrutamento alveolar utilizando as medidas de complacência regional combinada com deslocamento vertical obtivemos uma informação mais completa.

Defendemos que a medida do deslocamento vertical de volume na mesma pressão (TIE) corresponde a uma mistura de fenômenos, parte relacionada com recrutamento verdadeiro e parte relacionada com insuflação de pixels normalmente aerados (o que não deve ser considerado como recrutamento funcional).

Realizamos TCs helicoidais e dinâmicas em todos os animais estudados. Para as medidas de Z, tentamos usar os ciclos mais próximos ao momento de realização das TCs, no intuito de deixar as aquisições TIE e TC praticamente simultâneas.

Os animais partiram de condições semelhantes, sem diferença significante entre eles, quanto as medidas de gasometria arterial (PaO_2, PCO_2 e shunt), complacência global e regional; e massa (%) de pulmão aerado.

Acreditamos que as manobras de homogeneização foram satisfatórias, os animais mantiveram condições clínicas e mecânicas semelhantes no início de cada nova manobra, minimizando o efeito *carry-over* entre as MRr.

Testamos 5 janelas de densidade pulmonar, e a de melhor correlação com a medida de recrutamento funcional (baseado no cálculo de *shunt*) foi entre [-200 e +100], (r^2= 0,93, p< 0,0001) confirmando o resultado também encontrado por Reske et al.[45]

A massa (%) de tecido pulmonar aerado[28, 29] na janela [-200 a +100][45] foi considerada a melhor representação de recrutamento alveolar na TC.

A medida de Z_{sum} (TIE) apresentou uma forte correlação com o conteúdo de ar medido pela TC dinâmica (r^2 =0,95), como já demonstrado previamente[59]e também com a TC helicoidal (r^2=0,96). Além disso, este estudo se destacou por manter a forte correlação (Z_{sum} x conteúdo de ar) inclusive em situações extremas como colapso de 80% até pressões inspiratórias de 60 cmH_2O.

Os histogramas realizados em momentos de mesma PEEP pré e pós manobras de recrutamento alveolar auxiliam a compreender o a contribuição de cada medida (complacência regional e deslocamento vertical) na diferenciação entre recrutamento alveolar e insuflação. (Figuras 51,52 e 53)

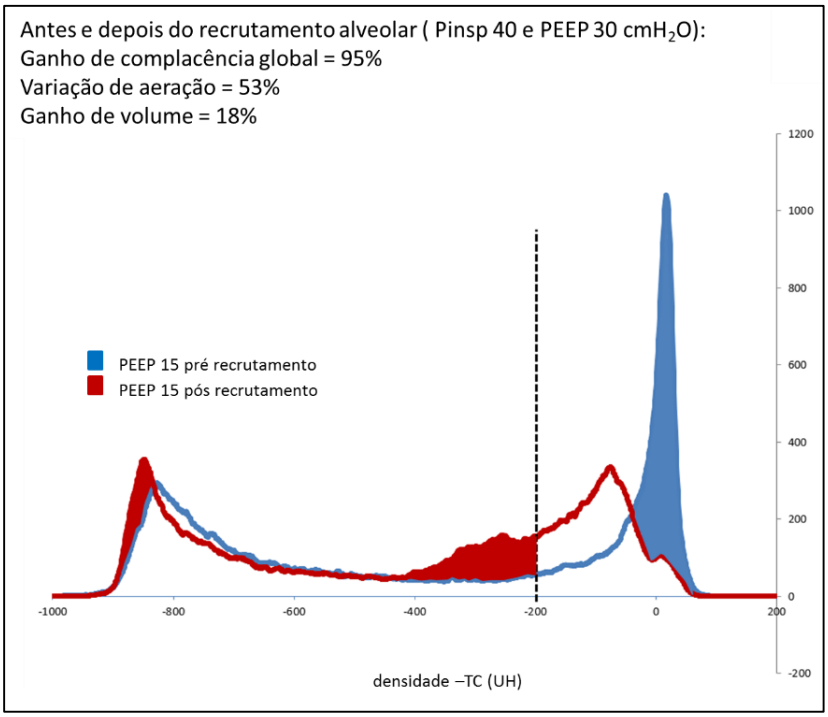


Figura 51: Histogramas sobrepostos demonstrando mudanças na complacência global, volume e aeração pulmonares antes e depois de manobra de recrutamento alveolar (Pinsp 40 cmH_2O e PEEP 30 cmH_2O).

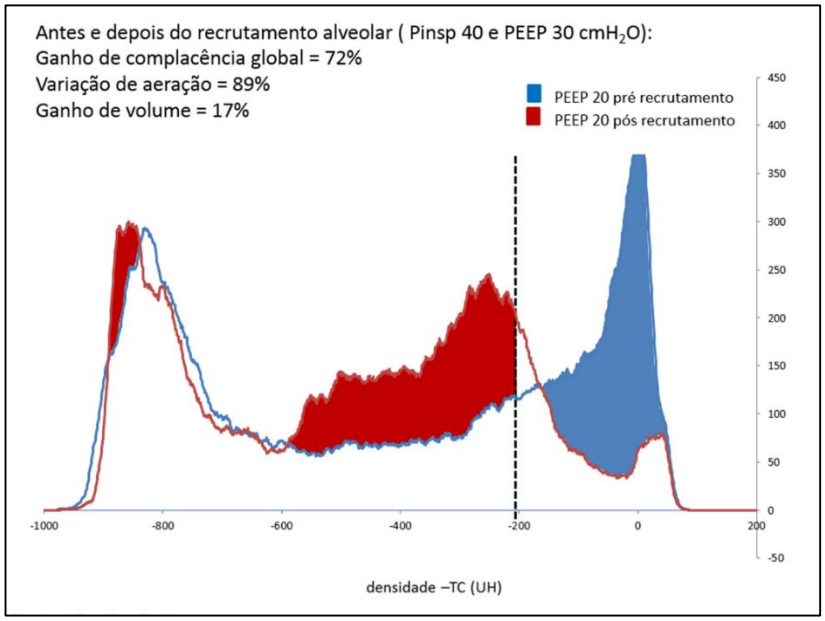


Figura 52: Histogramas sobrepostos demonstrando mudanças na complacência global, volume e aeração pulmonares antes e depois de manobra de recrutamento alveolar (Pinsp 40 cmH_2O e PEEP 30 cmH_2O).

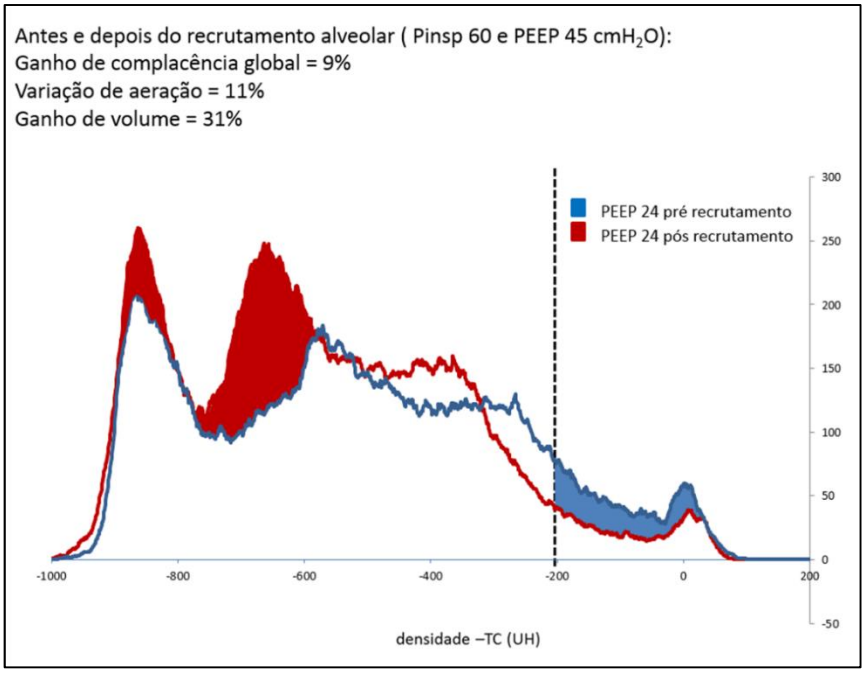


Figura 53: Histogramas sobrepostos demonstrando mudanças na complacência global, volume e aeração pulmonares antes e depois de manobra de recrutamento alveolar (Pinsp 60 cmH_2O e PEEP 45 cmH_2O.

As medidas de TIE e TC realizadas manobras de rastreio não foram capazes de predizer de forma quantitativa o potencial de recrutamento alveolar.

Por outro lado, forneceram os valores para o cálculo do K e permitiram, neste estudo, um maior número de medidas de complacência regional e deslocamento vertical (entre pequenas variações de PEEP) que fortaleceram as correlações já descritas previamente.

Desse modo, as manobras de recrutamento de rastreio podem contribuir com dados para o cálculo do K e deslocamento vertical em pressões submáximas.

Através da análise combinada das medidas de ganho de complacência regional e deslocamento vertical extraídos pela TIE foi possível obter informações semelhantes às adquiridas pela TC permitindo uma avaliação detalhada e fidedigna do potencial de recrutamento alveolar a beira leito.

6.1.Limitações

Variações durante a marcação manual das regiões de interesse são inerentes ao método. Entretanto, pequenas variações podem influenciar nas medidas de TC, principalmente nos valores de massa.

Outra limitação foi conciliar a escolha do ciclo para medida de Z_{sum} no momento da TC dinâmica. Por outro lado, nas TCs helicoidais sabemos quais ciclos antecedem e sucedem a pausa expiratória facilitando a escolha dos mais próximos.

Futuramente, pretendemos avaliar o cálculo do valor de k nas análises futuras utilizando valores de Z_{sum} extraídos das regiões de interesse não dependentes da gravidade.

Durante a execução deste projeto, inicialmente realizamos 19 experimentos onde os protocolos de recrutamento de rastreio e máximo foram registrados apenas com medidas de TIE.

Esta primeira etapa do projeto foi fundamental para discussão e ajuste dos protocolos de recrutamento, mas, validar o método junto a TC se tornou

imperioso e partimos para os experimentos (n=7) combinados (TC e TIE) aqui apresentados.

CONCLUSÕES

7.CONCLUSÕES

1. O ganho de complacência regional corrigido para hiperdistensão apresentou forte correlação com massa (%) de tecido pulmonar aerado na TC (dinâmica e helicoidal) quando utilizada a janela de densidade [-200 a + 100] UH.

2. O deslocamento vertical de volume numa mesma pressão representa uma mistura de fenômenos (parte recrutamento funcional e parte inflação de alvéolos normalmente aerados), desse modo ele acrescenta importante informação no cálculo do índice de recrutamento informado pela TIE.

3. As manobras de recrutamento de rastreio não foram capazes de avaliar precocemente o potencial de recrutamento alveolar de forma quantitativa mas contribuíram para o cálculo do K e deslocamento vertical em pressões submáximas.

PERSPECTIVAS

8.PERSPECTIVAS

Acreditamos que será possível desenvolver uma ferramenta de TIE capaz de calcular o PRA de recrutamento alveolar.

A versão proposta atualmente fornece informações de cada uma das medidas em separado.

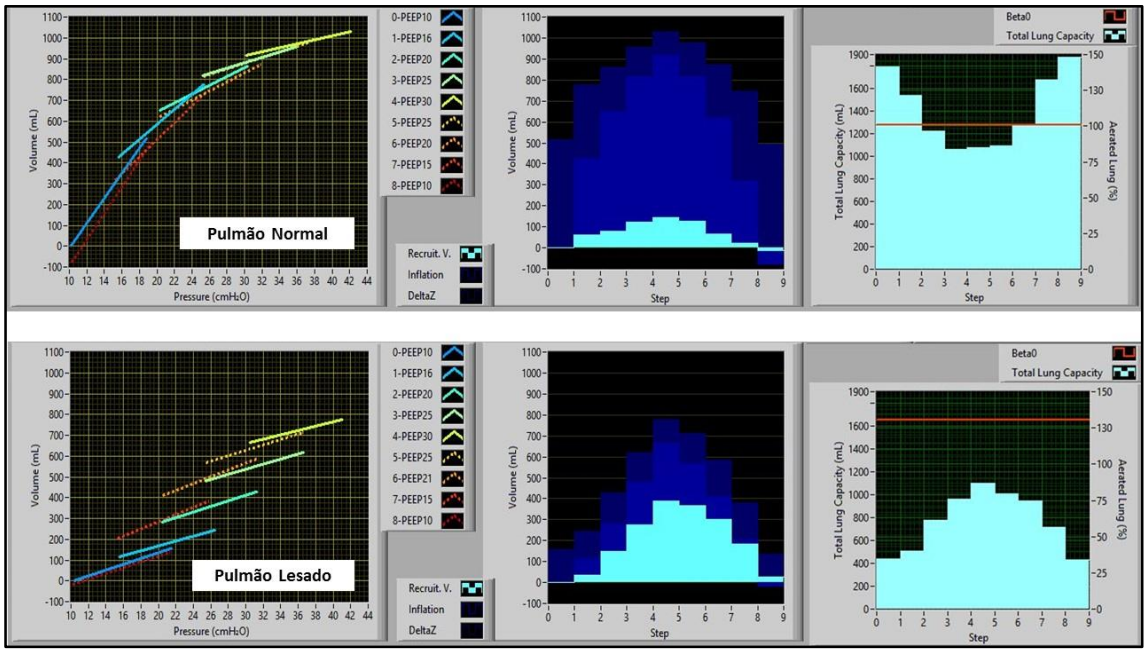


Figura 54: Proposta atual de ferramenta de TIE onde são medidos complacência regional ("Beta0") e deslocamento vertical. Superior: comportamento observado em uma aquisição feita em pulmão normal de nosso banco de dados. Inferior: comportamento observado em nosso experimento 1.

Pretendemos aplicar a ferramenta nos 19 experimentos realizados apenas com aquisição de TIE. E, em um futuro próximo implementar a ferramenta a beira leito.

BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults.* Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.
2. Ranieri, V.M., et al., *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition.* JAMA : the journal of the American Medical Association, 2012. **307**(23): p. 2526-33.
3. Costa, E.L. and M.B. Amato, *The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement?* Current opinion in critical care, 2013. **19**(1): p. 16-23.
4. Slutsky, A.S. and V.M. Ranieri, *Ventilator-induced lung injury.* The New England journal of medicine, 2013. **369**(22): p. 2126-36.
5. Dreyfuss, D. and G. Saumon, *Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies.* American journal of respiratory and critical care medicine, 1998. **157**(1): p. 294-323.
6. Mead, J., T. Takishima, and D. Leith, *Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity.* Journal of applied physiology, 1970. **28**(5): p. 596-608.
7. Lapinsky, S.E. and S. Mehta, *Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers.* Critical care, 2005. **9**(1): p. 60-5.
8. 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.* American journal of respiratory and critical care medicine, 1995. **152**(6 Pt 1): p. 1835-46.
9. Ranieri, V.M., et al., *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.* JAMA : the journal of the American Medical Association, 1999. **282**(1): p. 54-61.
10. Amato, M.B., et al., *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome.* The New England journal of medicine, 1998. **338**(6): p. 347-54.
11. *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, 2000. **342**(18): p. 1301-8.
12. Villar, J., *The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome.* Minerva anestesiologica, 2005. **71**(6): p. 265-72.
13. Brower, R.G., et al., *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome.* The New England journal of medicine, 2004. **351**(4): p. 327-36.
14. Meade, M.O., et al., *Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial.* JAMA : the journal of the American Medical Association, 2008. **299**(6): p. 637-45.
15. Terragni, P.P., et al., *Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2007. **175**(2): p. 160-6.

16. Amato, M.B., et al., *Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome.* The New England journal of medicine, 2015. **372**(8): p. 747-55.
17. Lachmann, B., *Open up the lung and keep the lung open.* Intensive care medicine, 1992. **18**(6): p. 319-21.
18. Lachmann, B., *Open Lung in ARDS.* Minerva anestesiologica, 2002. **68**(9): p. 637-42; discussion 640, 643.
19. Papadakos, P.J. and B. Lachmann, *The open lung concept of mechanical ventilation: the role of recruitment and stabilization.* Critical care clinics, 2007. **23**(2): p. 241-50, ix-x.
20. Fan, E., et al., *Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2008. **178**(11): p. 1156-63.
21. Papadakos, P.J. and B. Lachmann, *The open lung concept of alveolar recruitment can improve outcome in respiratory failure and ARDS.* The Mount Sinai journal of medicine, New York, 2002. **69**(1-2): p. 73-7.
22. Piacentini, E., et al., *Clinical review: the implications of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury.* Critical care, 2004. **8**(2): p. 115-21.
23. Riva, D.R., et al., *Recruitment maneuver: RAMP versus CPAP pressure profile in a model of acute lung injury.* Respiratory physiology & neurobiology, 2009. **169**(1): p. 62-8.
24. Das, A., et al., *Evaluation of lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome using computer simulation.* Critical care, 2015. **19**: p. 8.
25. Lim, S.C., et al., *Transient hemodynamic effects of recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury.* Critical care medicine, 2004. **32**(12): p. 2378-84.
26. Silva, P.L., et al., *Recruitment maneuvers modulate epithelial and endothelial cell response according to acute lung injury etiology.* Critical care medicine, 2013. **41**(10): p. e256-65.
27. Rzezinski, A.F., et al., *Prolonged recruitment manoeuvre improves lung function with less ultrastructural damage in experimental mild acute lung injury.* Respiratory physiology & neurobiology, 2009. **169**(3): p. 271-81.
28. Borges, J.B., et al., *Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **174**(3): p. 268-78.
29. de Matos, G.F., et al., *How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography.* Critical care, 2012. **16**(1): p. R4.
30. *Rationale, study design, and analysis plan of the Alveolar Recruitment for ARDS Trial (ART): study protocol for a randomized controlled trial.* Trials, 2012. **13**: p. 153.
31. Wolf, G.K., et al., *Reversal of dependent lung collapse predicts response to lung recruitment in children with early acute lung injury.* Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 2012. **13**(5): p. 509-15.

32. Hodgson, C.L., et al., *A positive response to a recruitment maneuver with PEEP titration in patients with ARDS, regardless of transient oxygen desaturation during the maneuver.* Journal of intensive care medicine, 2011. **26**(1): p. 41-9.
33. Riva, D.R., et al., *Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury.* Critical care medicine, 2008. **36**(6): p. 1900-8.
34. Gattinoni, L., et al., *Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome.* The New England journal of medicine, 2006. **354**(17): p. 1775-86.
35. Gibson, G.J., et al., *Exponential description of the static pressure-volume curve of normal and diseased lungs.* Am Rev Respir Dis, 1979. **120**(4): p. 799-811.
36. Grasso, S., et al., *Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy.* Anesthesiology, 2002. **96**(4): p. 795-802.
37. Dellamonica, J., et al., *PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment.* Intensive care medicine, 2011. **37**(10): p. 1595-604.
38. Gattinoni, L., et al., *Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study.* The American review of respiratory disease, 1987. **136**(3): p. 730-6.
39. Gattinoni, L., et al., *What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?* American journal of respiratory and critical care medicine, 2001. **164**(9): p. 1701-11.
40. Caironi, P., et al., *Lung recruitability is better estimated according to the Berlin definition of acute respiratory distress syndrome at standard 5 cm H2O rather than higher positive end-expiratory pressure: a retrospective cohort study.* Critical care medicine, 2015. **43**(4): p. 781-90.
41. Beckmann, U., et al., *Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients. An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care.* Intensive care medicine, 2004. **30**(8): p. 1579-85.
42. Maunder, R.J., et al., *Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography.* JAMA : the journal of the American Medical Association, 1986. **255**(18): p. 2463-5.
43. Cressoni, M., et al., *Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome.* Critical care medicine, 2008. **36**(3): p. 669-75.
44. Riley, R.L. and A. Cournand, *Ideal alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs.* Journal of applied physiology, 1949. **1**(12): p. 825-47.
45. Reske, A.W., et al., *Bedside estimation of nonaerated lung tissue using blood gas analysis.* Critical care medicine, 2013. **41**(3): p. 732-43.
46. Salazar, E. and J.H. Knowles, *An Analysis of Pressure-Volume Characteristics of the Lungs.* Journal of applied physiology, 1964. **19**: p. 97-104.
47. Knudson, R.J. and W.T. Kaltenborn, *Evaluation of lung elastic recoil by exponential curve analysis.* Respir Physiol, 1981. **46**(1): p. 29-42.
48. Venegas, J.G., R.S. Harris, and B.A. Simon, *A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve.* Journal of applied physiology, 1998. **84**(1): p. 389-95.
49. Ranieri, V.M., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress*

syndrome. The American review of respiratory disease, 1991. **144**(3 Pt 1): p. 544-51.

50. Hinz, J., et al., *End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change.* Intensive care medicine, 2003. **29**(1): p. 37-43.
51. Katz, J.A., et al., *Pulmonary, chest wall, and lung-thorax elastances in acute respiratory failure.* Chest, 1981. **80**(3): p. 304-11.
52. Arnal, J.M., et al., *Optimal duration of a sustained inflation recruitment maneuver in ARDS patients.* Intensive care medicine, 2011. **37**(10): p. 1588-94.
53. Stahl, C.A., et al., *Determination of 'recruited volume' following a PEEP step is not a measure of lung recruitability.* Acta anaesthesiologica Scandinavica, 2015. **59**(1): p. 35-46.
54. Schiller, H.J., et al., *Alveolar inflation during generation of a quasi-static pressure/volume curve in the acutely injured lung.* Crit Care Med, 2003. **31**(4): p. 1126-33.
55. Holder, D.S., *Electrical Impedance Tomography. Methods, History and Applications.* Series in Medical Physics and Biomedical Engineering, ed. J.H.N.a.J.G.W. C G Orton. 2005, London: Institute of Physics Publishing.
56. Costa, E.L., et al., *Real-time detection of pneumothorax using electrical impedance tomography.* Critical care medicine, 2008. **36**(4): p. 1230-8.
57. Costa, E.L., R.G. Lima, and M.B. Amato, *Electrical impedance tomography.* Current opinion in critical care, 2009. **15**(1): p. 18-24.
58. Costa, E.L.V., et al., *Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography.* Intensive Care Medicine, 2009. **35**(6): p. 1132-1137.
59. Victorino, J.A., et al., *Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography.* American journal of respiratory and critical care medicine, 2004. **169**(7): p. 791-800.
60. Bikker, I.G., et al., *Lung volume calculated from electrical impedance tomography in ICU patients at different PEEP levels.* Intensive care medicine, 2009. **35**(8): p. 1362-7.
61. Frerichs, I., et al., *Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT.* Journal of applied physiology, 2002. **93**(2): p. 660-6.
62. Michard, F., *Changes in arterial pressure during mechanical ventilation.* Anesthesiology, 2005. **103**(2): p. 419-28; quiz 449-5.
63. Gomes, S., *Validação de um modelo suíno da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave e persistente [tese]. São Paulo: , Faculdade de Medicina; 2014 [acesso 2015-08-07]. Disponível em: http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5150/tde-26022015-092805/.* 2014.
64. Reske, A.W., et al., *Extrapolation in the analysis of lung aeration by computed tomography: a validation study.* Critical care, 2011. **15**(6): p. R279.
65. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1--Correlation within subjects.* BMJ, 1995. **310**(6977): p. 446.