José Renato de Melo

**Efeitos interativos da pressão expiratória
final positiva (*PEEP*) e da fração inspirada
de oxigênio (*FIO₂*) no colapso pulmonar
durante anestesia geral em modelo
experimental suíno**

“Versão corrigida”

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

São Paulo

2017

José Renato de Melo

**Efeitos interativos da pressão expiratória
final positiva (*PEEP*) e da fração inspirada
de oxigênio (*FIO₂*) no colapso pulmonar
durante anestesia geral em modelo
experimental suíno**

“Versão corrigida”

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Melo, José Renato de

Efeitos interativos da pressão expiratória final positiva (*PEEP*) e da fração inspirada de oxigênio (*FIO₂*) no colapso pulmonar durante anestesia geral em modelo experimental suíno / José Renato de Melo -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Atelectasia pulmonar 2.Respiração artificial 3.Respiração com pressão positiva 4.Impedância elétrica 5. Tomografia computadorizada por raios X 6.Anestesia 7.Experimentação animal 8.Suínos

USP/FM/DBD-328/17

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, “Xiquito” e Claret e minhas irmãs, Mila (“in memorian”) e Neyva.

A “Jo” minha esposa e companheira.

A Maria Luiza (“Malu”) e Ana Clara (“Cacá”), razão da minha vida!!

AGRADECIMENTOS

Ao Marcelo Amato, pela oportunidade de ter “pertencido a família LIM” e sobretudo por nos transmitir algo que vai além do conhecimento, o entusiasmo pela “verdade científica”.

Ao Dr. Carlos Carvalho, pela chance de ter concluído um grande sonho.

Ao Mauro Tucci, muito obrigado “Maurão” pela amizade, apoio, paciência e inestimável ajuda... desde os tempos da “Bronco”!!! ...pessoa de bom coração sempre é recompensada!!!

Beraldo, Caio, Miyuki e Bruno pela grande ajuda nos experimentos!! Sem a ajuda de vocês esta “obra” não teria se concretizado.

A Susi, por ter me acolhido no LIM e pelo apoio nos meus experimentos.

A Neide, pelo carinho.

A Otília, Guilherme, Silvia e Ozires por toda colaboração.

A todos meus contemporâneos do LIM, Edu, Fabio, Cris, Tati, Vini, Roberta, Hirota, Takeshi, Rollin, Andréia, Nadja, pela convivência enriquecedora.

A todos meus professores, aos meus “Mestres” da FM UFMG, aos meus preceptores da Pneumologia do HJK.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução	1
1.1 Mecanismos de atelectasia	1
1.2 Complicações causadas pela atelectasia e estratégias de prevenção ..	2
1.3 Monitorização da função respiratória no intraoperatório vantagens da Tomografia de Impedância Elétrica	6
1.4 Otimização da Ventilação Mecânica no intraoperatório de modo individualizado	8
2. Hipóteses	10
3. Objetivos	11
4. Material e métodos	12
4.1 Preparo dos animais e monitoração	12
4.2 Fases do estudo	14
4.3 Aquisição com TC	18
4.4 Análise dos dados da TIE	18
4.5 Análise dos dados da TC	20
4.6 Eutanásia e descarte dos animais	21
4.7 Amostra e Análise estatística dos dados	21
5. Resultados	22
5.1 Colapso pulmonar pela TIE	23
5.2 Colapso pulmonar pela TC	24

5.3	Mecânica respiratória	25
5.4	Ventilação e aeração regionais pela TIE	28
5.5	Trocas gasosas	30
5.6	Shunt/mistura venosa	32
5.7	Hemodinâmica	33
6.	Discussão	36
7.	Conclusões	42
8.	Referências	43

LISTA DE ABREVIATURAS

cmH₂O: Centímetro de água

ECG: electrocardiograma

FIO₂: Fração inspirada de oxigênio

kg: Quilograma

MRA: manobra de recrutamento alveolar

mL: Mililitro

MV: Ventilação mecânica

PaCO₂: Pressão arterial parcial de gas carbônico

PaO₂: Pressão arterial parcial de oxigênio

PEEP: Positive end expiratory pressure (inglês)

PEEP Tit: PEEP titulada

ROI: Region of interest (inglês)

SDRA: Síndrome do desconforto respiratório agudo

SpO₂: Saturação periférica de oxigênio

TC: Tomografia computadorizada

TIE: Tomografia de impedância elétrica

UH: Unidade Hounsfield

V/Q: Relação ventilação perfusão

V_T: Tidal volume (inglês)

ZEEP: PEEP de zero

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Titulação decremental da PEEP pela Tomografia de impedância elétrica
- Figura 2. Fluxograma do estudo
- Figura 3. Fluxograma de cada passo do estudo dentro do período de uma hora
- Figura 4. Software da TIE e a representação gráfica do delta Z e mínimo Z
- Figura 5. TC de tórax com desenho da região de interesse (ROI)
- Figura 6. Colapso pulmonar medido pela TIE
- Figura 7. Massa de tecido pulmonar não aerado medido pela TC, relativa em % da massa pulmonar total
- Figura 8. Complacência pulmonar normalizada
- Figura 9. Pressão de platô
- Figura 10. Pressão de distensão
- Figura 11. Ventilação regional (Delta Z)
- Figura 12. Aeração (mínimo Z)
- Figura 13. Relação PaO_2/FIO_2
- Figura 14. $PaCO_2$
- Figura 15. Shunt e mistura venosa
- Figura 16. Débito cardíaco
- Figura 17. Pressão arterial média
- Figura 18. Pressão média de artéria pulmonar

RESUMO

Melo JR. *Efeitos interativos da pressão expiratória final positiva (PEEP) e da fração inspirada de oxigênio (FIO₂) no colapso pulmonar durante anestesia geral em modelo experimental suíno* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: O desenvolvimento de colapso pulmonar (atelectasia) durante anestesia geral com ventilação mecânica é frequente, podendo determinar hipoxemia e contribuir para desenvolvimento de outras complicações pós-operatórias, como infecção e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). O uso de fração inspirada de oxigênio (FIO₂) baixa e de pressão expiratória final positiva (PEEP) podem reduzir a quantidade de pulmão atelectasiado. Existem poucos dados experimentais sobre a cinética do desenvolvimento da atelectasia no intraoperatório em diferentes ajustes de FIO₂ e PEEP no decorrer do tempo. A Tomografia de impedância elétrica (TIE) do tórax permite uma análise contínua e não invasiva da função pulmonar, bem como da quantificação do colapso e pode ser usada no intraoperatório.

OBJETIVOS: a) avaliar, em animais com pulmões saudáveis durante anestesia geral, o efeito do uso de uma PEEP individualizada escolhida através da TIE (“PEEP titulada”), na formação de colapso; b) analisar a magnitude e a cinética de desenvolvimento do colapso pulmonar no decorrer do período de uma hora em dois valores de FIO₂ (0,4 e 1) e dois valores de PEEP (3 cmH₂O e valor da PEEP titulada) através da TIE e Tomografia computadorizada (TC); c) analisar mecânica, ventilação regional e aeração pela TIE e troca gasosa nos diferentes períodos do estudo. **MÉTODOS:** Nove animais (suínos) com pulmão normal foram submetidos à manobra de titulação da PEEP para escolha da PEEP que determina colapso pulmonar mínimo (colapso menor que 3% determinado pela TIE, denominada “PEEP titulada”) e posteriormente ventilados com volume corrente de 6ml/Kg em quatro ajustes, em sequência randomizada, por um período de 1 hora: FIO₂ 0,4 e PEEP 3, FIO₂ 0,4 e PEEP titulada, FIO₂ 1 e PEEP 3 e FIO₂ 1 e PEEP titulada. O colapso, ventilação regional e aeração foram medidos continuamente, através da TIE assim como dados da mecânica.

Mensuramos troca gasosa e aeração pulmonar pela TC em 3 momentos em cada período do estudo (baseline, 5 e 50 minutos). **RESULTADOS:** A PEEP titulada foi de $11,6 \pm 1,4$ cm H₂O. Houve colapso progressivo no decorrer do tempo nos 4 grupos estudados tendo sido maior na PEEP 3 que na PEEP titulada. A medida do colapso pela TIE não foi influenciada pela FIO₂ utilizada, ao contrário da mensuração pela TC na qual o colapso foi maior na FIO₂ de 1. Houve queda da complacência pulmonar e aumento da pressão de distensão no decorrer do tempo, maiores na PEEP 3, sem influência da FIO₂. Na região dorsal, a TIE evidenciou redução da ventilação (delta Z) na PEEP 3, sem influência da FIO₂, e, também, redução da aeração (mínimo Z) que foi maior na PEEP 3 e na FIO₂ de 1. Houve queda da relação PaO₂/FIO₂ e aumento do shunt e mistura venosa na PEEP 3. Não houve alterações hemodinâmicas clinicamente relevantes durante o estudo. **CONCLUSÕES:** Houve colapso progressivo no decorrer do tempo, sendo maior na PEEP 3 que na PEEP titulada. O colapso aferido pela TC foi maior na FIO₂ de 1 do que na 0,4 para uma mesma PEEP, diferente da TIE cuja estimativa de colapso não foi diferente. Paralelamente houve queda da complacência pulmonar, aumento da pressão de distensão e redução da ventilação dorsal, maiores na PEEP 3 e sem influência da FIO₂. A queda da aeração estimada pela TIE foi maior na PEEP 3, sendo que nas duas PEEP a aeração foi menor na FIO₂ de 1.

DESCRIPTORIOS: Atelectasia pulmonar; Respiração artificial; Respiração com pressão positiva; Impedância elétrica; Tomografia computadorizada por raios X; Anestesia; Experimentação animal; Suínos

ABSTRACT

Melo JR. *Interactive effects of positive-end expiratory pressure (PEEP) and fraction of inspired oxygen (FIO₂) on pulmonary collapse during general anesthesia in experimental swine model* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUCTION: The development of pulmonary collapse (atelectasis) during general anesthesia with mechanical ventilation is frequent, which can determine hypoxemia and contribute to the development of other postoperative complications, such as infection and acute respiratory distress syndrome (ARDS). The use of low fraction of inspired oxygen (FIO₂) and positive end expiratory pressure (PEEP) may reduce the amount of collapsed lung. There are few experimental data on the kinetics of intraoperative atelectasis development in different FIO₂ and PEEP adjustments over time. Electrical impedance tomography (EIT) of the thorax allows a continuous and noninvasive analysis of pulmonary function as well as the quantification of pulmonary atelectasis and can be used intraoperatively. **OBJECTIVES:** a) to evaluate, in animals with healthy lungs during general anesthesia, the effect of the use of an individualized PEEP chosen through EIT (titrated PEEP), in the formation of collapse; b) to analyze the magnitude and development kinetics of pulmonary collapse during the one-hour period in two values of FIO₂ (0.4 and 1) and two PEEP values (3 cmH₂O and titrated PEEP value) through EIT and computed tomography (CT); c) to analyze mechanics, regional ventilation and aeration by EIT and gas exchange in the different periods of the study. **METHODS:** Nine animals (swine) with normal lung were submitted to a PEEP titration maneuver to select PEEP that determines minimal pulmonary collapse (collapse of less than 3% determined by *EIT*, called "titrated PEEP") and then ventilated with a tidal volume of 6ml / kg in four adjustments, in a randomized sequence, for a period of 1 hour: FIO₂ 0.4 and PEEP 3, FIO₂ 0.4 and titrated PEEP, FIO₂ 1 and PEEP 3 and FIO₂ 1 and titrated PEEP. The collapse, regional ventilation and aeration were measured continuously through EIT as well as mechanics data. We also measured gas exchange and aeration by CT at 3 times in each study period (baseline, 5 e 50 minutes). **RESULTS:** The titrated PEEP was

11.6 ±1.4 cm H₂O. There was a progressive collapse over time in the 4 groups studied, having been higher in PEEP 3 than in titrated PEEP. The measurement of EIT collapse was not influenced by the FIO₂ used, as opposed to the CT measurement in which the collapse was greater in the FIO₂ 1. There was a decrease in pulmonary compliance and an increase in drive pressure over time, higher in PEEP 3, without influence of FIO₂. In the dorsal region, EIT showed a decrease in ventilation, as measured by delta Z, in PEEP 3, with no influence of FIO₂; there was also reduction of aeration, measured by the minimum Z, higher in PEEP 3 and FIO₂ of 1. There was a decrease in the PaO₂ / FIO₂ ratio and increased in shunt and venous admixture in PEEP 3. There was no clinically relevant change in hemodynamics during the study. **CONCLUSIONS:** There was a greater collapse in PEEP 3 than in titrated PEEP over time. Collapse measured by CT was higher in FIO₂ of 1 than 0.4 for the same PEEP, different from EIT estimates of collapse which was not different. Beside the collapse, there were decrease in compliance, increase in driving pressure and reduction of dorsal ventilation, higher in PEEP 3 without FIO₂ influence. The decrease of aeration estimated by EIT was higher in PEEP 3 and for both PEEP values aeration was lower with FIO₂ of 1.

DESCRIPTORS: Pulmonary atelectasis; Respiration, artificial; Positive-pressure respiration; Electric impedance; Tomography, X-ray computed; Anesthesia; Animal experimentation; Swine

1. Introdução

Colapso pulmonar (atelectasia) ocorre em torno de 90% dos pacientes submetidos à anestesia geral ⁽¹⁾. Embora seja considerada uma condição benigna, a formação de atelectasia pode estar associada à consequências adversas no intra e pós-operatório, como distúrbio nas trocas gasosas com queda da oxigenação sanguínea, queda da complacência pulmonar, aumento da resistência vascular pulmonar, desenvolvimento de infecção e síndrome do desconforto respiratório agudo, os quais podem aumentar o tempo de internação hospitalar e os custos ⁽¹⁻³⁾.

Uma vez que o número de procedimentos anestésicos no ocidente é considerável, aproximadamente sessenta a setenta mil por milhão de habitantes, sendo que em mais da metade deles o paciente é submetido à anestesia geral, mesmo que tais complicações associadas à atelectasia ocorram em pequena proporção dos pacientes, significam um número absoluto expressivo ⁽²⁾.

A formação de atelectasia e suas complicações podem ser evitadas com algumas medidas simples como, por exemplo, ajuste correto da ventilação mecânica durante a anestesia e, no pós-operatório, adequada fisioterapia respiratória e analgesia ⁽⁴⁾. Neste sentido, é de extrema importância o estudo da função pulmonar durante a anestesia, bem como a avaliação de estratégias para prevenir atelectasia e os distúrbios a ela associados.

1.1 Mecanismos de atelectasia

A compressão do parênquima pulmonar, a absorção do gás em áreas onde há colapso de vias aéreas ou em áreas de baixo V/Q e a inativação do surfactante são considerados os três principais mecanismos causais de atelectasia ⁽⁴⁾, sendo os dois primeiros os mais importantes.

A compressão do parênquima pulmonar se deve a diminuição da pressão transpulmonar com consequente colapso. Isso ocorre, pois, após indução anestésica, com bloqueio neuromuscular, há diminuição da tonicidade

muscular com elevação da pressão pleural e mudança na posição do diafragma (deslocamento cranial) determinando colapso do pulmão adjacente ⁽⁵⁾. Posição supina e elevação da pressão abdominal potencializam tais alterações ⁽⁶⁾.

Absorção dos gases é outro mecanismo implicado. Ocorre quando há oclusão da via aérea com formação de uma “bolsa de gás” que é progressivamente absorvida pela corrente sanguínea ⁽²⁾ ou quando temos áreas de baixa relação ventilação/perfusão (V/Q) em que a absorção dos gases ocorre em velocidade maior que a suplementação dos mesmos pela via aérea ⁽⁷⁾. Nesses dois mecanismos o uso de altas frações inspiradas de oxigênio (FIO₂) determina que o tempo de formação do colapso seja menor, por exemplo, sendo de horas com FIO₂ de 0,21 para minutos com FIO₂ de 1. Na situação de baixo V/Q, quanto menor for esta relação em uma determinada região, mais rápido ocorrerá colapso pulmonar para uma mesma FIO₂ ^(8, 9).

O terceiro mecanismo implicado na gênese da atelectasia, considerado de menor importância no pulmão normal, é inativação do surfactante elevando a tensão superficial dos alvéolos com posterior desestabilização e colapso ^(2, 3).

1.2 Complicações causadas pela atelectasia e estratégias de prevenção

Hipoxemia é uma ocorrência comum relacionada a procedimentos anestésico-cirúrgicos existindo em até metade deles ⁽¹⁰⁾. Mais alarmante é o fato de que até 20% dos pacientes possam apresentar hipoxemia grave (SpO₂<85%) no perioperatório e 13% na recuperação anestésica ⁽¹⁰⁾. Embora haja muitos mecanismos implicados, a atelectasia deve ser causa preponderante ⁽²⁾.

Atelectasia e pneumonia correspondem à grande maioria dos casos de complicações pulmonares pós-operatórias ⁽¹¹⁾. Embora não haja fortes evidências da associação entre pneumonia e atelectasia no pós-operatório, acredita-se que a redução da última poderia reduzir o risco de infecção pulmonar pós-operatória ^(2, 4).

A formação de atelectasia durante anestesia geral, além das implicações diretas sobre as trocas gasosas, isto é, shunt e aumento do espaço morto, e do aumento da resistência vascular pulmonar, ao deixar o pulmão heterogêneo pode facilitar a ocorrência de dois mecanismos de lesão pulmonar induzida pelo ventilador mecânico: hiperdistensão alveolar e abertura e fechamento cíclico dos alvéolos e pequenas vias aéreas ⁽¹²⁻¹⁴⁾.

Bendixen et al. ⁽¹⁵⁾, em clássico trabalho de 1963, relataram ocorrência de atelectasia em pacientes anestesiados causando queda da complacência e da oxigenação, revertidas com hiperinflação do pulmão e utilização de volumes correntes (V_T) maiores que o fisiológico (6 mL/kg). Desde essa época, passou a ser usado, durante a anestesia geral, uma ventilação com volumes correntes entre 10-12 mL/kg e PEEP baixas (0-3 cmH₂O) no sentido de evitar o surgimento de atelectasia ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾. Em se tratando de “pulmão normal”, acreditava-se que o uso de maiores volumes correntes (10-12mL/kg de peso ideal) geralmente não estaria relacionado a maiores complicações, sendo menos comum o surgimento de atelectasia com esses volumes do que com volumes correntes considerados “baixos” (6-8mL/Kg de peso ideal – que em verdade é o volume corrente fisiológico do ser humano e de outros mamíferos ⁽¹⁹⁾.

Os mesmos valores de volume corrente usados no centro cirúrgico também foram usados nas UTIs, mas, em situações em que o pulmão está comprometido (portadores de Síndrome do desconforto respiratório do adulto - SDRA), foi evidenciado em estudos desde a década de 70 do século passado e, posteriormente, em estudo clínicos que o uso de volumes correntes de 10-12mL/Kg agrava a lesão pulmonar (lesão pulmonar induzida pelo ventilador), determinando aumento da mortalidade ^(20, 21). Nestes casos, está demonstrado que a utilização uma estratégia ventilatória que usa volumes correntes baixos, com limitação da pressão nas vias aéreas tem efeito protetor, ao que chamamos “estratégia protetora”

Do mesmo modo, durante anestesia geral, a presença de um segundo estímulo lesivo além da ventilação mecânica (como uma infecção grave ou um tipo de cirurgia que produza resposta inflamatória importante, como esofagectomia ou outras cirurgias de ressecção tumoral extensa), pode

favorecer a inflamação pulmonar ⁽²²⁾. Estudos analisando ventilação mecânica em pacientes com pulmão normal no centro cirúrgico sugerem que volumes correntes usados habitualmente podem iniciar atividade inflamatória ^(23, 24). Mais recentemente, o uso de volume corrente em valores mais próximos ao fisiológico (6mL/kg de peso ideal) tem sido proposto para prevenir lesão pulmonar também em pacientes com pulmões saudáveis ^(16, 17). Essa recomendação tem levado à redução do volume corrente nesse tipo de paciente de 10-15 mL/kg para 7-11mL/kg tanto na UTI como no intraoperatório ⁽²⁵⁾.

Estudos clínicos e metanálises tem demonstrado os efeitos benéficos de uma estratégia protetora com utilização de baixo volume corrente ⁽²⁶⁻²⁸⁾. O estudo IMPROVE comparou uso de uma estratégia com volume corrente 6ml/Kg associado a PEEP de 6cm/H₂O versus volume corrente de 10mL/kg com PEEP zero demonstrando melhor desfecho na primeira estratégia (menos complicações pulmonares e extrapulmonares e menor tempo de internação hospitalar) ⁽²⁷⁾.

No entanto, o uso de “baixo” volume corrente (6-8ml/kg de peso ideal) favorece o desenvolvimento de atelectasia ⁽¹⁵⁾. Para prevenir a formação de atelectasia no período perioperatório, pode-se usar pressão expiratória final positiva (PEEP) associada ou não a períodos de hiperinflação do pulmão (“suspiros”) ou outro tipo de manobra de recrutamento pulmonar.

Apesar de estar estabelecido que a ventilação protetora com V_T fisiológico reduz as complicações pós-operatórias em pacientes de alto risco, ainda existem controvérsias sobre como ajustar a PEEP no intraoperatório. Um estudo multicêntrico (PROVHILO – *PRO*tection*Ve*ntilation using *H*igh versus *LO*w positive end-expiratory pressure) ^(29, 30) comparou, durante anestesia geral, o uso de uma estratégia ventilatória no intraoperatório com volume corrente fisiológico (menor que 8mL/kg) associado a manobras de recrutamento e uso de PEEP igual a 12 cmH₂O, com uma estratégia convencional com PEEP de 2 cmH₂O. Ambas as estratégias não tiveram diferença nos desfechos (complicações pulmonares e extra pulmonares no pós operatório) ⁽³⁰⁾.

Uma metanálise de casos individuais que mostrou benefício do uso de V_T baixo, também demonstrou a importância da pressão de distensão como marcador de complicações perioperatórias⁽³¹⁾. Neste estudo, ajustes da PEEP que determinaram redução na pressão de distensão acarretaram redução nas complicações no pós-operatório. No entanto, elevações da PEEP que aumentaram a pressão de distensão, também aumentaram as complicações neste período.

Considerando o resultado do estudo PROVHILO⁽²⁹⁾ e os resultados desta metanálise sobre o efeito da PEEP na pressão de distensão, nos parece que o ajuste fixo de uma mesma PEEP para pacientes diferentes não é adequado para minimizar o risco de complicações. Por isso, é importante criar uma estratégia individualizada de escolha da PEEP para cada paciente, que busque minimizar o valor da pressão de distensão.

Além do ajuste da PEEP, outra estratégia para se evitar o surgimento de atelectasia na anestesia geral seria evitar a utilização do uso de altas frações inspiradas de oxigênio (FiO_2). Rothen et al.⁽³²⁾ demonstraram, em estudos utilizando tomografia computadorizada, que quanto maior a FIO_2 maior o colapso pulmonar e mais rápido o seu surgimento, mesmo após manobras de hiperinsuflação pulmonar. A utilização de gás com menos oxigênio e mais nitrogênio retarda a absorção de gás no interior do alvéolo desconectado da via aérea (devido ao colapso de via aéreas), decorrente da menor solubilidade do último e da transferência mais lenta do alvéolo para o capilar pulmonar, mantendo assim as unidades alveolares “abertas” por mais tempo⁽³³⁾.

A pré-oxigenação prévia à intubação orotraqueal com altas FIO_2 , portanto, potencializa o surgimento de atelectasia logo após o início da anestesia⁽³⁴⁾. Contudo, não é aconselhável que se evite a pré-oxigenação, pois em pacientes onde a intubação é difícil e demorada (“via aérea difícil”) pode ocorrer hipoxemia grave, com consequências danosas para o paciente. Há uma queda exponencial da quantidade de O_2 “armazenado” no pulmão com o tempo e a simples diminuição da FIO_2 de 100 para 80% pode acarretar grande diminuição dessa margem de segurança⁽³⁵⁾.

1.3 Monitorização da função respiratória no intraoperatório - vantagens da Tomografia de Impedância Elétrica

A detecção da atelectasia é algo relativamente difícil. A radiografia convencional do tórax, amplamente disponível, apresenta pequena acurácia exceto em casos de grande colapso ⁽²⁾.

De grande acurácia, o uso da TC de tórax permite a avaliação das densidades absolutas do parênquima pulmonar, permitindo escolher um limite de densidade para os diversos voxels da imagem, sendo os voxels com uma relação gás/tecido muito baixa definidos como atelectasia. Porém, este método envolve uso de radiação, há necessidade do transporte do paciente para o setor de imagem e os dados fornecidos se referem somente ao daquele exato momento.

A Tomografia de Impedância Elétrica (TIE), livre de radiação, não invasiva, que através da medida de potenciais elétricos da parede torácica, fornece imagem do pulmão demonstrando áreas colapsadas ou hiperdistendidas tem sido estudada nos últimos anos em pacientes em ventilação para avaliação da função pulmonar. Sua grande vantagem é a possibilidade do uso de modo contínuo à beira do leito ⁽³⁶⁻³⁸⁾.

A TIE mede mudanças na ventilação, global e regional, através da variação da impedância elétrica do tórax. O aparelho que dispomos (Enlight) utiliza uma cinta com 32 eletrodos colocados circunferencialmente na superfície do tórax formando um plano axial em torno do 6º espaço intercostal (em suínos). A imagem é obtida através da aplicação de pequenas e inócuas correntes elétricas (5 a 12 mA) num par de eletrodos, enquanto os restantes medem a diferença de voltagens gerado pela passagem da corrente elétrica através das estruturas torácicas. Essas voltagens, através de um algoritmo de reconstrução de imagens, geram uma estimativa da distribuição das impedâncias intratorácicas, considerando que as estruturas intratorácicas impedem a passagem da corrente elétrica em diferentes graus, criando um contraste intratorácico conveniente para gerar imagens dos pulmões. A imagem é reconstruída baseada em mudanças da impedância comparada com

uma imagem de referência gravada previamente, assumindo que as estruturas do tórax não mudam entre estas imagens. Esta mudança de impedância é proporcional à mudança de volume corrente local, permitindo analisar o padrão de ventilação pulmonar. Adicionalmente, pode-se calcular a mecânica pulmonar regional integrando os sinais de fluxo e pressão através de um pneumotacógrafo conectado ao aparelho.

Notadamente, em pacientes portadores de SDRA, há grande heterogeneidade da distribuição de gás através da ventilação mecânica com predomínio de áreas na porção anterior do pulmão em detrimento das áreas posteriores (basais), devido ao colapso pulmonar. Isto amplifica o distúrbio ventilação-perfusão uma vez que a região posterior é a região de maior perfusão pulmonar. A utilização da TIE como ferramenta de monitorização nos casos de SDRA é muito promissora, pois pode trazer informações, em tempo real, da ocorrência de áreas pulmonares colabadas ou hiperdistendidas que permitiriam promover mudanças nos parâmetros ventilatórios tendo em vista sua otimização ⁽³⁶⁾.

Os tomógrafos de impedância comerciais não avaliam o colapso da mesma maneira que a TC, pois esses equipamentos, no presente momento, não quantificam densidades absolutas. A avaliação do colapso pela TIE é relativa, sendo necessário termos uma imagem do pulmão completamente aerado para podermos avaliar a formação de colapso no tempo. Para avaliação do colapso, o software desenvolvido por nosso grupo, avalia a ventilação e a complacência de cada pixel em momentos diversos e categoriza como colapso os pixels onde houve queda da complacência e da aeração. Portanto, o resultado de colapso obtido pode ser diferente da TC, pois mesmo que o pixel esteja aerado, mas não ventilado, este será categorizado como colapsado.

A TC do tórax é considerada o “padrão ouro” na caracterização da atelectasia, sendo que, dependente do autor, o valor de unidades Hounsfield para definição de colapso varia de maior que -100 ou -200 ⁽³⁹⁾.

Ocorre que podemos ter “bolsões de ar” desconectados das vias aéreas com densidade de ar, pois o gás no seu interior ainda não foi absorvido pela circulação pulmonar e, portanto, não são visualizados na TC como colapso pulmonar. Este fenômeno ocorre em FIO₂ baixas, uma vez que o oxigênio é

captado rapidamente pelos capilares, mas para o nitrogênio esse processo é bem mais lento, podendo demorar horas ^(8, 32).

Portanto, há uma diferença importante entre os métodos, sendo que a TIE pode demonstrar a presença de colapso (ausência de ventilação) mesmo antes dele ser visualizado na TC.

1.4 Otimização da Ventilação Mecânica no intraoperatório de modo individualizado

Uma "estratégia ventilatória ótima" durante anestesia seria aquela em que houvesse: troca gasosa "normal", evitando hipoxemia/hipercapnia, com utilização de VT que não causasse hiperdistensão, uso de PEEP que evitasse colapso, traduzindo melhor relação ventilação-perfusão e maior complacência pulmonar, o que por sua vez geraria pressões menores no parênquima pulmonar (menor pressão de distensão), minimizando o risco de lesão pulmonar, barotrauma e de complicações pos-operatórias.

Durante a anestesia, a TIE pode ser utilizada para otimizar a estratégia ventilatória. Se por um lado é sabido que o uso de V_T baixo no intraoperatório pode levar a redução de risco no pós-operatório, por outro ainda não se sabe exatamente como ajustar a PEEP e se esse ajuste pode determinar algum benefício clínico para os pacientes.

Na prática clínica diária, em anestesia geral, tem-se utilizado valores baixos de PEEP considerados "fisiológicos" ($PEEP = 1$ a $5\text{cm/H}_2\text{O}$) ⁽⁴⁰⁾ indiscriminadamente para todo paciente, sem se conhecer o que está acontecendo em relação ao colapso pulmonar. Há situações em que se utiliza PEEP de zero, o que pode causar grande área de colapso ⁽⁴¹⁾.

Os estudos que avaliam a PEEP no intraoperatório geralmente utilizam um valor arbitrário, não individualizado ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Erlansddon et al. ⁽⁴⁶⁾, ao contrário, utilizaram PEEP escolhida com ajuda da TIE, em cirurgia abdominal em obesos, minimizando a queda da capacidade residual funcional e o aumento do shunt.

Também são escassos estudos que avaliam a evolução funcional regional do pulmão durante todo ato anestésico ⁽⁴⁷⁾.

Nosso estudo será um estudo fisiológico que permitirá investigar, através da tomografia de impedância elétrica, o valor de PEEP, em pulmões sadios, que minimiza o colapso e hiperdistensão. Além disso, avaliaremos a cinética do desenvolvimento do colapso pulmonar no decorrer do tempo em uma PEEP escolhida através da manobra de titulação da PEEP em comparação com um valor baixo (3mCH₂O) normalmente usado na prática clínica. Avaliaremos, também, a influência FIO₂ na gênese do colapso, pois alguns autores acreditam que a FIO₂ baixa pode ser uma estratégia eficiente na prevenção do desenvolvimento do colapso pulmonar durante o intraoperatório.

2. Hipóteses

1. O uso da PEEP titulada pela tomografia de impedância elétrica irá acarretar menor colapso pulmonar que a PEEP 3 no período estudado;
2. O desenvolvimento do colapso será acompanhado de piora da mecânica pulmonar e redução da ventilação regional (ΔZ) e aeração (mínimo Z) na região dorsal, bem como piora das trocas gasosas;
3. O valor de colapso pulmonar, numa mesma PEEP, sofrerá influência da FIO_2 (menor com FIO_2 de 0,4 do que com FIO_2 de 1) quando medido pela TC, mas não quando medido pela TIE.

. Objetivos

Objetivo primário:

- Avaliar em suínos com pulmões saudáveis o efeito de uma PEEP individualizada (“PEEP titulada”), escolhida durante uma manobra de titulação decremental da PEEP, usando como critério um colapso recrutável estimado pela tomografia de impedância elétrica menor de 3% da massa pulmonar, sobre o surgimento de colapso pulmonar no decorrer de um período de 60 minutos;

Objetivos secundários:

- Avaliar a interação da PEEP titulada e de uma PEEP baixa (3cmH₂O) com dois valores de FIO₂ (0,4 e 1) em quatro ajustes ventilatórios (FIO₂ 0,4 e PEEP 3, FIO₂ 0,4 e PEEP titulada, FIO₂ 1 e PEEP 3 e FIO₂ 1 e PEEP titulada) no decorrer de 60 minutos sobre:
 - a) O desenvolvimento e magnitude do colapso pulmonar pela tomografia de impedância elétrica e tomografia computadorizada de tórax;
 - b) A evolução da mecânica pulmonar;
 - c) A evolução da distribuição da ventilação regional (avaliada pelo delta Z) e a aeração (avaliado pelo mínimo Z) na região dorsal do pulmão;
 - d) Evolução das trocas gasosas.

4. Material e Métodos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), número 183/13. Foi realizado no Laboratório de Investigação Médica em Pneumologia Experimental - LIM 09 - e na sala de Tomografia do Departamento de Patologia, ambos localizados no prédio da Faculdade de Medicina da USP.

Foram utilizados suínos da raça *Landrace*, fêmeas com peso entre 30 e 35kg. Os animais foram entregues pelo fornecedor (Granja RG, localizada em Suzano, SP) no dia do experimento e sacrificados ao final do mesmo.

4.1 Preparo dos animais e monitoração

A sedação inicial foi feita por injeção intramuscular de cetamina (5 mg/Kg), acepromazina (0,1mg/Kg) e midazolam (0,5 mg/Kg). O animal foi monitorado através de ECG e oximetria utilizando o monitor multiparamétrico Dixtal® Portal DX 2020 (Dixtal, São Paulo, Brasil) com acesso venoso auricular para infusão de anestésico e do soro de manutenção.

Após infusão EV de propofol a 1% (3 mg/kg), foi feita a intubação orotraqueal com tubo traqueal número 8.0mm (com “cuff”) para a ventilação mecânica com ventilador mecânico Newport E500 (Califórnia, EUA). Após a intubação foi iniciada infusão contínua de cetamina, fentanil e pancurônio diluídos em solução salina para proporcionar analgesia, sedação e bloqueio neuromuscular. Durante todo o experimento, os sinais de dor ou desconforto respiratório dos animais foram vigiados para imediata prevenção e controle dos mesmos.

Foi realizada tricotomia do tórax (região anteroposterior e laterolateral) entre o 6º e 8º espaço intercostal, na região suprapúbica e nas regiões cervical anterior, feita antisepsia da pele nos locais onde são realizados os procedimentos cirúrgicos com técnica asséptica.

Foi cateterizada a artéria femoral para introdução de um cateter de onde foram coletadas amostras de sangue para análise dos gases sanguíneos e para monitorização da pressão de maneira invasiva. Foram puncionados acessos profundos na região cervical (veia jugular) para passagem de cateter central para infusão de fluidos e passagem de cateter de Swan-Ganz para medida de débito cardíaco e pressão da artéria pulmonar.

Através de incisão na região inferior do abdômen foi realizada cistostomia, com introdução de sonda do tipo Foley na bexiga para controle do débito urinário.

A cinta com 32 eletrodos da TIE foi aplicada num plano correspondente ao 6º espaço intercostal sobre a pele previamente tricotomizada. Utilizamos um aparelho de TIE– ENLIGHT (Dixtal – Philips, São Paulo, Brasil). Através deste aparelho foi possível obter dados em tempo real da impedância torácica e armazenado continuamente esses dados para posterior análise.

4.2 Fases do estudo

Após anestesia do animal e sua monitorização, realizou-se uma manobra de recrutamento alveolar (MRA) seguida de coleta de gasometria, denominada gasometria de exclusão.

A manobra de recrutamento alveolar consiste na pressurização do sistema respiratório com nível de PEEP elevado para sua homogenização e abertura das unidades alveolares porventura colabadas. Tal manobra, utilizada em diversos passos do nosso estudo, foi realizada em modo ciclado a pressão com FiO_2 de 1, PEEP de 25 cmH_2O e pressão inspiratória de 40 cmH_2O por um minuto; a seguir elevação da PEEP para 30 com pressão inspiratória de 45 por mais um minuto.

Após esta manobra foi coletada a gasometria de exclusão com objetivo de excluir aqueles animais que apresentassem distúrbios de troca gasosa consequente a possível afecção respiratória (pneumonia etc.) O critério de exclusão era uma soma da PaO_2 com a PaCO_2 menor que 400.

Após a gasometria de exclusão, procedemos à titulação da PEEP da seguinte maneira: após novo recrutamento pulmonar, o animal foi ventilado em volume controlado com o V_T de 6 ml/Kg e frequência respiratória de 20 irm e valores de PEEP decrescentes (19,17,15,13,11,9,7,5,3,1). A PEEP escolhida (“PEEP titulada”) era o valor imediatamente acima daquele em que o colapso pulmonar calculado pela TIE fosse maior que 3% (figura 1).

Após a titulação, todos os animais foram ventilados em quatro combinações, cada uma com duração de uma hora, FiO_2 (0,4 ou 1) e PEEP (igual a 3 cmH_2O ou a PEEP titulada):

- FiO_2 de 0,4 com PEEP de 3;
- FiO_2 de 1 com PEEP de 3;
- FiO_2 de 0,4 com “PEEP titulada”;
- FiO_2 de 1 com “PEEP titulada”

A ventilação era realizada em modo volume controlado com V_T de 6 ml/Kg , frequência respiratória de 20 a 30 irm (para manter PaCO_2 normal) e relação I:E de 1:2 com onda de fluxo quadrado. A sequência dos quatro ajustes de ventilação foi escolhida de modo randomizado (envelope selado).

Deste modo, todo animal foi ventilado por 4 períodos de uma hora. Entre cada um dos períodos de uma hora, foi feita nova manobra de recrutamento pulmonar para “abrir” os pulmões usando a FIO_2 a ser empregada no novo período. Após o recrutamento todos os quatro grupos foram ventilados inicialmente por 5 minutos com o valor da “PEEP titulada”, considerada a “medida basal” para cada período. A seguir, foi ajustada a PEEP seguindo a sequência randomizada escolhida. Ou seja, nos passos com a PEEP titulada o animal foi ventilado por uma hora com o mesmo valor de PEEP logo após o recrutamento (figuras 2 e 3). Nos passos com PEEP 3, ele foi recrutado, ventilado com a PEEP titulada por 5 minutos (baseline) e a seguir na PEEP 3 até o final de uma hora (figuras 2 e 3).

Figura 1. Titulação decremental da PEEP pela tomografia de impedância elétrica demonstrando pulmão sem colapso na PEEP de 17 cmH₂O e com colapso de 41% na PEEP de 1 cmH₂O. A PEEP escolhida foi de 11 cmH₂O que apresentava colapso estimado de 0,74%.

Colhemos gasometria arterial, bem como dados da monitorização no período basal, no início (5 minutos) e ao final de cada período de uma hora. A impedância foi gravada de modo contínuo para análise da ventilação regional, colapso pulmonar e mecânica respiratória.

Figura 2. Fluxograma do estudo. O período baseline é comum a todos: recrutamento e ventilação por 5 min na PEEP titulada seguida da sequência randomizada. RM: manobra de recrutamento; PEEP TIT: PEEP titulada; TC: realização de exame de tomografia computadorizada do tórax.

Figura 3. Fluxograma de cada passo do estudo. Exemplo de uma sequência randomizada, sendo cada passo com duração de 1 hora (5 minutos iniciais na PEEP titulada, correspondente ao período baseline): FIO_2 0,4 PEEP titulada, FIO_2 0,4 PEEP 3, FIO_2 1 PEEP titulada e FIO_2 1 PEEP 3.

4.3 Aquisição com TC

Também realizamos TC de tórax no período basal (Pré), após 5 min do baseline e ao final do período de ventilação (50min).

As imagens tomográficas foram obtidas com um equipamento de tomografia computadorizada Multislice Siemens Somaton® Emotion 16 (Siemens AG®, Alemanha) localizado na sala de Tomografia do Departamento de Patologia da FMUSP. Para a aquisição das imagens fizemos uma apneia (logo após a aquisição feita pela TIE) de 40 segundos. Os dados foram reconstruídos com espessura de 5 mm.

4.4 Análise dos dados - TIE

A tomografia de impedância elétrica permite inferir a porcentagem do pulmão colapsado, bem como sua hiperdistensão, através da utilização de um algoritmo onde se calcula a complacência regional da ventilação, após manobra de recrutamento máximo, quando se homogeniza o pulmão, demonstrada durante a titulação decremental da PEEP⁽³⁶⁾.

Monitoramos o animal no decorrer do tempo, nos diversos passos descritos e analisamos o colapso pulmonar, bem como a distribuição da ventilação. Os animais foram monitorados continuamente com a TIE e, no período baseline, os dados foram analisados em dois momentos: imediatamente após a manobra de recrutamento pulmonar (tempo Pós RM) e ao final dos primeiros 5 minutos após o recrutamento (tempo Pré), antes da realização da TC de tórax, período em que a ventilação era feita com a PEEP titulada. Após este período, nos passos com PEEP 3, havia a redução da PEEP (da PEEP titulada para PEEP 3). Nos passos com PEEP titulada mantinha-se a PEEP no mesmo valor até o final. Após o período baseline, os dados foram analisados nos tempos: 0 (segundos após redução da PEEP), 1,5,10,20,30,40 e 50 minutos.

As imagens geradas pela TIE foram divididas em 4 regiões de interesse (ROIs), sendo a ROI 4, a região gravitacional dependente (dorsal) (figura 4). Nesta ROI medimos o Delta Z, que representa a variação da impedância e

avalia as alterações da distribuição regional da ventilação; e o Z mínimo, que representa a linha de base da impedância e avalia a aeração e o volume pulmonar (figura 4).

Na análise do Delta Z no decorrer do tempo, avaliamos sua variação em relação ao percentual do valor inicial da região mais dorsal (ROI 4). Para análise do Z mínimo avaliamos sua diferença em relação ao valor inicial, na região mais dorsal (ROI 4).

Para a análise da complacência, utilizamos o software Pneumobench, desenvolvido em linguagem Labview (National Instruments, EUA), sendo calculado a complacência através de regressão linear múltipla das curvas de pressão, fluxo e volume em diversos tempos no período de ventilação de 1 hora. Analisamos a complacência pulmonar que foi normalizada pelo valor da complacência no tempo “Pós-RCM”

Figura 4. Software da TIE e a representação gráfica do delta Z e mínimo Z na região dorsal e as regiões de interesse (ROIs)

4.5 Análise dos dados - TC

Para análise das densidades pulmonares da TC foi usado o software Osiris para Windows versão 4.19. A marcação das regiões de interesse foi realizada manualmente em 10 fatias extrapoladas da TC original através de um método validado para suínos (figura 5) ⁽⁴⁸⁾. Os cortes tomográficos com as ROIs desenhadas foram posteriormente analisados em um software desenvolvido em linguagem Java (Luva, versão 1.0), que estratifica a quantidade de pulmão em quatro diferentes intervalos de densidade pulmonar: não aerada (> -200 UH), pobremente aerada (-201 a -500 UH), normalmente aerada (-500 a -900 UH) e hiperaerada (-900 a -1000 UH). Os resultados foram expressos em massa de tecido não aerado em valor absoluto e em relação ao percentual da massa pulmonar total ⁽⁴⁸⁾.

Figura 5. Tomografia de tórax com desenho feito manualmente da região de interesse (ROI).

4.6 Eutanásia e descarte dos animais

Ao término do experimento os animais recebiam uma dose adicional de analgésico e sedativo, seguido de injeção de 10mL de cloreto de potássio a 19,1%. O descarte da carcaça utilizada foi realizado conforme a “Cartilha de Orientação de Descarte de Resíduo no Sistema FMUSP-HC”, disponível no site da FMUSP (http://www.fm.usp.br/gdc/docs/cep_5_grss_2_cartilha.pdf). Os animais foram acondicionados em saco branco com a etiqueta apropriada para descarte de animal devidamente preenchida e levados até o local refrigerado apropriado para este tipo de resíduo Faculdade de Medicina da USP.

4.7 Amostra e análise estatística dos dados

Como se trata de um estudo fisiológico utilizamos uma amostra reduzida de nove animais, sendo que em seis animais foi realizado a TC de tórax.

Para a análise estatística dos dados utilizamos uma análise multivariada de modelo misto. Para cada variável de interesse, foram testados os efeitos dos fatores PEEP, FIO₂ e tempo (do tempo Pré até o tempo 50minutos) e, conforme necessário, também a interação entre os fatores “PEEP e tempo”, “PEEP e FIO₂” e “PEEP, tempo e FIO₂”. Nos casos onde o fator FIO₂ era significativo, testamos as variáveis para avaliar o efeito dos fatores FIO₂ e tempo no grupo com PEEP 3 e no de PEEP titulada, separadamente. O software utilizado foi o SPSS para Windows versão 22 (IBM, EUA). Para definir a significância estatística foi utilizado um $P < 0,05$.

5. Resultados

Foram estudados 9 animais, sendo que 6 animais realizaram TC do tórax.

Tabela 1. Valor da PEEP titulada em cada animal e o valor de colapso nesta PEEP

Animal	PEEP titulada pela TIE (cmH ₂ O)	Colapso na PEEP titulada (%)
1	9	1,9
2	13	0,7
3	13	0,5
4	11	0,5
5	13	0,1
6	13	0,4
7	11	1,9
8	11	1,5
9	11	0,1
Média (± DP)	11,6 ± 1,4	0,8 ± 0,7

5.1 Evolução do colapso pulmonar pela TIE

O colapso estimado pela TIE foi observado em todos os 4 grupos de ventilação após a manobra de recrutamento pulmonar, tanto nos grupos que utilizaram PEEP 3 quanto nos que usaram a PEEP titulada. A diferença no grau de colapso foi significativa entre os grupos de PEEP titulada e PEEP 3. O colapso ocorreu progressivamente no decorrer do tempo nos passos com PEEP titulada ao contrário dos grupos com PEEP 3 onde, após a redução da PEEP no tempo 0, houve aumento imediato do colapso.

Para o fator FIO_2 , não houve diferença significativa, demonstrando que ela não influenciou o valor do colapso estimado pela TIE, tanto nos passos com PEEP 3 quanto nos passos com PEEP titulada (figura 6)

Figura 6. Colapso pulmonar estimado pela TIE nos 4 grupos no decorrer do tempo. Valores em média $\pm$ erro padrão.

5.2 Evolução do colapso pulmonar pela TC

O colapso pulmonar estimado pela TC em três períodos (Pré, 5min e 50min), expresso como massa de tecido pulmonar não aerado em relação à massa pulmonar total (figura 7), aumentou no decorrer do tempo nos passos com PEEP 3, mas não na PEEP titulada. Tanto nos passos com PEEP 3 e PEEP titulada houve diferença na porcentagem da massa de tecido não aerado entre as duas FIO_2 , sendo maior na FIO_2 de 1 que na FIO_2 de 0,4.

Figura 7. Massa de tecido pulmonar não aerado, em porcentagem da massa pulmonar total, avaliado pela TC de tórax, nos 4 grupos no decorrer do tempo. Valores em média $\pm$ erro padrão.

* $P < 0,05$ para fator FIO_2 na análise de modelo misto para PEEP 3 ou PEEP_{tit}.

$P < 0,05$ para fator tempo na análise de modelo misto para PEEP 3 ou PEEP_{tit}.

5.3 Evolução da mecânica respiratória (complacência pulmonar, pressão de platô e pressão de distensão)

A complacência pulmonar normalizada (em relação ao tempo “Pós-RM”) caiu no decorrer do tempo em todos os grupos (diferença entre os tempos “Pré” e “50”), tendo ocorrido queda pronunciada por ocasião da mudança da PEEP do tempo baseline (PEEP titulada) para PEEP 3 (figura 8). Houve diferença significativa para o fator PEEP, com complacência menor na PEEP 3 que PEEP titulada, mas não houve diferença para o fator FIO_2 (figura 8).

Figura 8. Complacência normalizada nos 4 grupos no decorrer do tempo.

Valores em média $\pm$ erro padrão.

A pressão de platô teve discreto incremento nos passos com PEEP titulada, sem diferença entre as FiO_2 de 0,4 e 1 (figura 9). Houve queda da pressão de platô por ocasião da mudança da PEEP, do baseline (PEEP titulada) para PEEP 3. Na PEEP 3, também não houve diferença entre as FiO_2 (figura 9).

Figura 9. Pressão de platô nos 4 grupos no decorrer do tempo. Valores em média $\pm$ erro padrão.

A Pressão de distensão aumentou no decorrer do tempo em todos os grupos (diferença entre os tempos “Pré” e “50”), sobretudo nos passos com PEEP 3, com mudança pronunciada após a redução da PEEP, mas não sofreu influência da FIO_2 (figura 10).

Figura 10. Pressão de distensão nos 4 grupos no decorrer do tempo.

Valores em média $\pm$ erro padrão.

5.4 Evolução da ventilação e aeração regionais pela TIE (delta Z e mínimo Z)

Na avaliação da ventilação regional (delta z) na região mais dorsal do tórax (gravitacional dependente), representada graficamente como fração de ventilação na ROI 4 (em relação a todo o pulmão) (figura 11), não observamos variação significativa no decorrer do tempo nos passos com PEEP titulada. Nos grupos com PEEP 3, houve redução da ventilação regional ao longo do tempo. Não houve diferença em relação as diferentes FiO_2 .

Figura 11. Ventilação regional (Delta Z) na região dorsal (ROI 4) em fração da ventilação total, nos 4 grupos ao longo do tempo. Valores em média $\pm$ erro padrão.

Em relação à aeração pulmonar pela TIE (mínimo Z) na região dorsal (figura 12) houve queda discreta, mas significativa, no decorrer do tempo nos 4 grupos, sendo mais pronunciada nos passos com PEEP 3, com diferença significativa entre os valores de PEEP.

Em relação à FIO_2 , houve diferença significativa entre as duas FiO_2 nos dois grupos de PEEP, sendo a aeração menor na FIO_2 de 1 do que na de 0,4.

Figura 12. Aeração (mínimo Z normalizado) na ROI 4 (dorsal) nos 4 grupos, ao longo do tempo. Valores em média $\pm$ erro padrão.

* $P < 0,05$ para fator FIO_2 na análise de modelo misto para PEEP 3 ou PEEP_{tit}.

$P < 0,05$ para fator tempo na análise de modelo misto para PEEP 3 ou PEEP_{tit}.

5.5 Troca gasosas

Abaixo apresentamos os gráficos das trocas gasosas: relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (figura 13) e PaCO_2 (figura 14).

Observa-se queda da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ após redução da PEEP (tempo “Pré”, com PEEP titulada, para PEEP 3) em ambas FiO_2 (figura 13). Ao contrário, nos passos que mantiveram a PEEP titulada durante todo o período não houve queda da relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ no decorrer do tempo. Houve diferença significativa entre as FiO_2 nos grupos com PEEP 3 e com PEEP titulada.

Figura 13. Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ nos 4 grupos nos tempos Pré (baseline), 5 minutos e 50 minutos. Valores em média $\pm$ erro padrão.

* $P < 0,05$ para fator FiO_2 na análise de modelo misto para PEEP 3 ou PEEP_{tit}.

$P < 0,05$ para fator tempo na análise de modelo misto para PEEP 3 ou PEEP_{tit}.

Para a PaCO_2 (figura 14) houve diferença significativa, porém discreta, entre a PEEP 3 e PEEP titulada (menor no grupo de PEEP baixa).

Figura 14. PaCO_2 nos 4 grupos nos tempos Pré, 5 minutos e 50 minutos. Valores em média $\pm$ erro padrão.

5.6 Shunt/mistura venosa

Na análise do shunt/mistura venosa (figura 15) notamos significância em relação à PEEP (redução nos grupos com PEEP titulada) e para a FIO_2 (menor shunt/mistura venosa com oxigênio a 40% nos dois grupos de PEEP). Não houve diferença significativa para o fator tempo.

Figura 15. Shunt/mistura venosa nos 4 grupos nos tempos Pré, 5 minutos e 50 minutos. Valores em média $\pm$ erro padrão.

* $P < 0,05$ para fator FIO_2 na análise de modelo misto para PEEP 3 ou PEEP_{tit}.

5.7 Hemodinâmica

O débito cardíaco (figura 16) foi maior no grupo de PEEP baixa (PEEP 3). Não houve diferença significativa para os fatores tempo e FIO_2 .

Figura 16. Débito cardíaco nos 4 grupos nos Pré (baseline), 5 minutos e 50 minutos. Valores em média $\pm$ erro padrão.

A pressão arterial média (figura 17) foi significante maior no grupo de PEEP baixa. Houve também diferença significativa em relação ao fator FIO_2 , sendo que na análise por grupo de PEEP houve somente diferença para a FIO_2 no grupo de PEEP titulada (menor para o grupo com FIO_2 de 0,4).

Figura 17. Pressão arterial média (PAM) nos 4 grupos nos tempos Pré (baseline), 5 minutos e 50 minutos. Valores em média $\pm$ erro padrão.

* $P < 0,05$ para fator FIO_2 na análise de modelo misto para PEEP 3 ou PEEP_{tit}.

A pressão média de artéria pulmonar (figura 18) foi significante maior no grupo de PEEP baixa. Houve também diferença significativa em relação ao fator FIO_2 , sendo que nos dois grupos de PEEP, a pressão de artéria pulmonar foi maior na FIO_2 de 0,4.

Figura 18. Pressão média de artéria pulmonar nos 4 grupos nos tempos Pré (baseline), 5 minutos e 50 minutos. Valores em média $\pm$ erro padrão

* $P < 0,05$ para fator FIO_2 na análise de modelo misto para PEEP 3 ou PEEP_{tit}

6. Discussão

Os principais achados do nosso estudo foram: 1) a PEEP titulada média foi de $11,6 \pm 1,4$ cmH₂O e sua utilização acarretou menor colapso ao longo do período de uma hora, do que a PEEP 3, nas duas FIO₂; 2) a FIO₂ influenciou significativamente a medida do colapso pela TC bem como a aeração estimada pela TIE (mínimo Z), sendo menor com oxigênio a 40%, mas não a estimativa de colapso feita pela TIE; 3) para as medidas de mecânica (complacência e pressão de distensão) não houve diferença entre as duas FIO₂ para um mesmo valor de PEEP; 4) conjuntamente com o surgimento do colapso houve queda da complacência pulmonar e aumento da pressão de distensão em todos os grupos estudados, sendo maior na PEEP 3; 5) associado à formação de colapso houve deslocamento da ventilação de áreas dorsais para ventrais; 6) nos passos com PEEP 3 houve queda da oxigenação (PaO₂/FIO₂) e aumento do shunt/mistura venosa.

Em anestesia, a utilização de PEEP é uma estratégia para evitar o colapso que tem sido implicado com complicações pulmonares no período pós-operatório. Um valor de PEEP ótimo seria aquele que mantivesse o pulmão sem colapso e com mínima hiperdistensão, reduzindo o shunt, otimizando a troca gasosa, sem prejudicar a hemodinâmica. Os ajustes do ventilador no intraoperatório têm sido relacionados com complicações perioperatórias ⁽²⁶⁾. A utilização de V_T baixo tem sido aceita de modo consensual como parte das estratégias protetoras, mas o ajuste da PEEP permanece controverso ^(27, 30). Há duas abordagens distintas, uma que preconiza uso da PEEP para abrir e manter o pulmão aberto e outra que preconiza o uso de PEEP baixa com “colapso permissivo” ⁽⁴²⁻⁴⁵⁾. Autores que defendem a segunda estratégia justificam que uma PEEP maior não protege o pulmão e pode trazer alterações hemodinâmicas ⁽⁴⁹⁾. Nosso estudo demonstrou que o uso de uma PEEP individualizada (PEEP titulada), maior que a habitualmente usada no intraoperatório ⁽⁴⁹⁾ reduziu de modo importante o colapso em relação a uma PEEP baixa (PEEP 3), tanto na TC quanto na TIE, sem prejuízo hemodinâmico clinicamente significativo.

Importância da PEEP Titulada

Muito da controvérsia que existe em relação à PEEP em anestesia ocorre em consequência de duas questões: a primeira é que muitos estudos avaliam mais de um ajuste do ventilador (PEEP e V_T) conjuntamente, tornando difícil discernir sobre a relevância individualmente dos ajustes ^(27, 30); a outra é que quando se avalia a PEEP, sua escolha é feita de maneira não individualizada.

Há estudos, em humanos e experimentais, que demonstraram benefícios da escolha da PEEP de maneira individualizada. Maisch et al. ⁽⁵⁰⁾ titularam a PEEP em pacientes anestesiados através da medida da complacência, PaO_2 e espaço morto após manobra de recrutamento tendo observado que uma PEEP de 10 cmH₂O foi a que proporcionou maior capacidade residual funcional, embora a medida de tais variáveis não tenha permitido reconhecer hiperdistensão. Ferrando et al. ⁽⁵¹⁾, avaliando pacientes submetidos a anestesia para cirurgia abdominal com V_T 6ml/Kg, concluiu que o uso de uma PEEP individualizada, após uma manobra de recrutamento, escolhida pela melhor complacência dinâmica (média de PEEP de 8 ± 2 cmH₂O) versus PEEP 5, resultou em melhora significativa da pressão de distensão e da complacência. Suarez-Sipmann et al. demonstraram em um estudo experimental, que titulava a PEEP através da melhor complacência dinâmica, que o uso de PEEP menores que a PEEP escolhida determinava colapso e queda da oxigenação ⁽⁵²⁾. A escolha de uma PEEP de forma fixa, portanto, pode ficar aquém da PEEP ótima, produzindo colapso ou causando hiperdistensão e, eventualmente, comprometimento hemodinâmico, o que anularia seu benefício. Um valor fixo de PEEP que determine aumento da pressão de distensão (por colapso ou hiperdistensão) pode ser deletério, como demonstrado em uma metanálise recente sobre ventilação mecânica no intraoperatório ⁽³¹⁾. Em nosso estudo, utilizamos PEEP que foi escolhida de modo individualizado através da TIE, em uma titulação decremental da PEEP, após manobra de recrutamento pulmonar, que tem sido utilizada sobretudo em SDRA ⁽³⁶⁾. Escolhemos um valor no qual o colapso era mínimo (< 3% de massa de pulmão recrutável) uma vez que consideramos este um colapso muito

pequeno e que permitiria um compromisso aceitável entre áreas do pulmão que pudessem estar colapsadas ou hiperdistendidas, sabendo do comportamento heterogêneo do pulmão, mesmo para o pulmão normal.

Medida do colapso pela TIE e pela TC e influência da FIO_2

Houve redução do colapso pulmonar com o emprego da PEEP titulada, mensurado tanto pela TIE quanto pela TC, tendo havido diferença entre as duas em relação da influência do fator FIO_2 , isto é, na TC o colapso foi maior na FIO_2 de 1, enquanto que no colapso estimado pela TIE não houve diferença entre as FIO_2 . Isto se deve a maneira diferente que é medido o colapso nas duas tecnologias.

Na TC, o colapso foi avaliado pela medida da massa de tecido pulmonar não aerado em porcentagem da massa pulmonar total. Isto é, a TC está avaliando aeração pulmonar, sendo que as áreas não aeradas são reconhecidas como colapso ⁽⁵⁾. No entanto, a formação do tecido não aerado é dependente da composição do gás alveolar, sendo a velocidade de absorção do gás mais lenta quanto menor a quantidade de oxigênio alveolar ⁽⁸⁾. Para a medida do tecido não aerado foi usado o método proposto por Reske et al. ⁽⁴⁸⁾ que usa 10 cortes tomográficos para extrapolar, com acurácia, as medidas de densidade para todo o pulmão.

A TIE, por outro lado, avalia ventilação, podendo detectar imediatamente quando unidades alveolares param de ser ventiladas, fenômeno que ocorre independentemente da FIO_2 utilizada, não sendo necessária mudança da aeração. Quando uma região para de ser ventilada, não ocorre imediatamente queda da aeração. Há, portanto, áreas que não mais participam da ventilação e que são reconhecidas como colapso na TIE, mas que ainda estão aeradas e não são reconhecidas como colapso na TC, sobretudo na FIO_2 de 0,4. A medida do colapso pela TIE foi feita através da análise dos dados da variação da impedância conjuntamente com os dados da mecânica pulmonar, avaliando cada pixel da imagem em diversos períodos de tempo (dentro de cada um dos 4 períodos de 1 hora analisados) após uma manobra de recrutamento alveolar que recruta o pulmão, uma vez que nesta ferramenta utilizamos como

referência um período onde o pulmão está totalmente recrutado ⁽⁵³⁾. Para essa análise usando a TIE o colapso é identificado quando unidades alveolares deixam de participar da ventilação, e esse reconhecimento acontece prontamente, sem necessidade de o ar no interior do alvéolo ser completamente absorvido.

Em nosso estudo observamos maior colapso medido pela TC na PEEP 3 com FIO_2 1. A utilização de FIO_2 0,4 retardou a formação do colapso no decorrer do tempo de modo semelhante ao encontrado por Edmark et al. ⁽⁵⁴⁾. Esses autores demonstraram que a utilização de menor FIO_2 na indução anestésica causou menos colapso pulmonar embora tenha reduzido o “tempo de apnéia” (tempo que o paciente em apnéia começa a dessaturar) e que a utilização de menor FIO_2 durante a anestesia retardou o surgimento do colapso pulmonar. A influência da FIO_2 aconteceu decorrente da maior velocidade de absorção do oxigênio, em razão da sua alta solubilidade, e da menor velocidade de absorção do nitrogênio ⁽⁸⁾.

Mecânica respiratória

Nosso estudo demonstrou que o uso da PEEP titulada trouxe benefícios na mecânica respiratória em relação à PEEP 3; embora tenha havido pequena queda da complacência e aumento da pressão de distensão no decorrer do tempo. Um estudo em humanos também demonstrou melhora da complacência e redução da pressão de distensão com uma PEEP individualizada ⁽⁵¹⁾.

Ventilação e aeração regionais pela TIE

Nosso estudo demonstrou que com o colapso desenvolvido na PEEP 3, houve um deslocamento da ventilação das áreas dorsais para ventrais, não influenciada pela FIO_2 . O colapso, portanto, determina heterogeneidade da ventilação com queda da complacência. A TIE é uma excelente ferramenta para avaliar a ventilação regional. Bikker et al. ⁽⁵⁵⁾ demonstraram que, em pacientes na UTI, a TIE pode verificar o deslocamento da ventilação para a região ventral conforme a PEEP foi reduzida, sugerindo colapso pulmonar. Karsten et al. ⁽⁵⁶⁾ também evidenciaram um deslocamento da ventilação para a

região ventral em pacientes anestesiados submetidos à laparoscopia, que era maior com PEEP de zero do que com a PEEP de 10 cmH₂O. Na PEEP de 10, tanto a complacência quanto a oxigenação eram melhores do que na PEEP de zero.

Em nosso estudo a aeração medida pela TIE através do mínimo Z teve resultado semelhante ao da TC, menor aeração na PEEP 3, sendo que nesta PEEP a aeração foi menor na FIO₂ de 1. A explicação é a semelhante à do colapso medido TC, uma vez que a o mínimo Z está também estimando a aeração e não a ventilação regional. Na FIO₂ de 1, a absorção do gás é mais rápida, o que causa maior queda da aeração.

Relação PaO₂/FIO₂ e shunt/mistura venosa

Em nosso estudo houve queda da relação PaO₂/FiO₂ na PEEP 3 com aumento do shunt/mistura venosa. A relação entre colapso pulmonar e o shunt/mistura venosa e a oxigenação, embora pareça simples e intuitiva, podem ter um comportamento complexo, pois são influenciados por mais de um fator, como a FIO₂, e não tem sempre um comportamento linear, e, também, porque o surgimento do colapso não necessariamente se traduz em aumento do shunt/mistura venosa e queda da oxigenação sanguínea por conta da vasoconstricção hipóxica, que pode também explicar a relação não linear entre FIO₂ e PaO₂/FIO₂ ^(57, 58). Wolf et al. ⁽⁵⁹⁾ demonstraram que, em porcos saudáveis ventilados com FIO₂ de 1, a relação de colapso medido pela TC com shunt e PaO₂ foi fraca, ao contrário de ovelhas e porcos após lavagem pulmonar para induzir SDRA. Segundo os autores, a vasoconstricção hipóxica é exacerbada em porcos e a de ovelhas mais tênue, semelhante à dos humanos. Henzler et al. ⁽⁶⁰⁾ demonstraram que em porcos, após indução de SDRA, a medida da PaO₂ não teve relação com o colapso medido pela TC, ao contrário da medida da complacência pulmonar.

Hemodinâmica

O débito cardíaco e a pressão arterial média foram estatisticamente menores nos grupos com PEEP titulada e a pressão média da artéria pulmonar

foi maior na PEEP 3 e nos grupos com FIO₂ de 0,4; embora tais diferenças não tenham ocasionado alterações clinicamente relevantes.

Limitações

Cada passo do estudo foi de apenas uma hora, que pode ter sido um tempo curto para se evidenciar diferenças que ocorreriam em tempo mais prolongado. Outra limitação foi que, apesar de ser um estudo cruzado, a titulação foi feita apenas no início do estudo, podendo ter havido mudança da mecânica pulmonar em consequência, por exemplo, do tempo de ventilação, balanço hídrico dentre outros.

Implicações clínicas

Nosso estudo demonstrou que a escolha de uma PEEP titulada pode trazer benefícios fisiológicos tais quais redução do colapso, otimização da complacência e pressão de distensão, melhora da troca gasosa e shunt sem efeitos deletérios clinicamente significantes na hemodinâmica que muitas vezes é a justificativa para o uso de PEEP baixa. O uso de um valor fixo e baixo de PEEP, principalmente em longas cirurgias, pode causar colapso, heterogeneidade da ventilação, comprometimento da troca gasosa, predispondo a lesão induzida pela ventilação e outras complicações pulmonares pós-operatórias. Tal hipótese deve ser testada em estudo clínico.

7. Conclusões

1. A utilização da PEEP titulada, que nos animais estudados foi de $11,6 \pm 1,4$ (11-13) cmH₂O, acarretou uma redução do colapso pulmonar em relação à utilização da PEEP 3;
2. O colapso estimado pela TIE e pela TC foi diferente em relação à influência da FIO₂, tendo sido maior na FIO₂ de 1 que na de 0,4 quando medido pela TC, o que não ocorreu na TIE;
3. Houve queda da complacência pulmonar e aumento da pressão de distensão em ambos valores de PEEP, embora mais marcantes na PEEP 3, sem diferença entre as diferentes FIO₂;
4. Houve deslocamento da ventilação, medida através do Delta Z, da região dorsal do pulmão no decorrer do tempo nos passos com PEEP 3, sem influência da FIO₂; houve queda da aeração pulmonar medida através do mínimo Z, maior na PEEP 3, com influência do fator FIO₂, sendo a aeração menor nos grupos com FIO₂ de 1 que nos que usaram FIO₂ de 0,4;
5. Houve queda da oxigenação (PaO₂/FIO₂) e aumento do shunt/mistura venosa nos passos com PEEP 3.

8. Referências

1. Duggan M, Kavanagh BP. Atelectasis in the perioperative patient. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20(1):37-42.
2. Magnusson L, Spahn DR. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2003;91(1):61-72.
3. Kavanagh BP. Perioperative atelectasis. *Minerva Anesthesiol*. 2008;74(6):285-7.
4. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology*. 2005;102(4):838-54.
5. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis. *Anesthesiology*. 1985;62(4):422-8.
6. Reber A, Nylund U, Hedenstierna G. Position and shape of the diaphragm: implications for atelectasis formation. *Anaesthesia*. 1998;53(11):1054-61.
7. Dantzker DR, Wagner PD, West JB. Proceedings: Instability of poorly ventilated lung units during oxygen breathing. *J Physiol*. 1974;242(2):72P.
8. Joyce CJ, Williams AB. Kinetics of absorption atelectasis during anesthesia: a mathematical model. *J Appl Physiol* (1985). 1999;86(4):1116-25.
9. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Högman M, Hedenstierna G. Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology*. 1995;82(4):832-42.
10. Moller JT, Johannessen NW, Berg H, Espersen K, Larsen LE. Hypoxaemia during anaesthesia--an observer study. *Br J Anaesth*. 1991;66(4):437-44.
11. Brooks-Brunn JA. Postoperative atelectasis and pneumonia: risk factors. *American journal of critical care : an official publication, American Association of Critical-Care Nurses*. 1995;4(5):340-9; quiz 50-1.
12. Muders T, Wrigge H. New insights into experimental evidence on atelectasis and causes of lung injury. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(2):171-82.

13. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;175(2):160-6.
14. Wolthuis EK, Vlaar AP, Choi G, Roelofs JJ, Juffermans NP, Schultz MJ. Mechanical ventilation using non-injurious ventilation settings causes lung injury in the absence of pre-existing lung injury in healthy mice. *Crit Care*. 2009;13(1):R1.
15. Bendixen HH, Hedley-Whyte J, Laver MB. Impaired oxygenation in surgical patients during general anesthesia with controlled ventilation. A concept of atelectasis. *N Engl J Med*. 1963;269:991-6.
16. Putensen C, Wrigge H. Tidal volumes in patients with normal lungs: one for all or the less, the better? *Anesthesiology*. 2007;106(6):1085-7.
17. Schultz MJ, Haitsma JJ, Slutsky AS, Gajic O. What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury? *Anesthesiology*. 2007;106(6):1226-31.
18. Tusman G, Böhm SH. Prevention and reversal of lung collapse during the intra-operative period. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2010;24(2):183-97.
19. Tenney SM, Remmers JE. Comparative quantitative morphology of the mammalian lung: diffusing area. *Nature*. 1963;197:54-6.
20. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-54.
21. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A, et al. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
22. D'Journo XB, Michelet P, Marin V, Diesnis I, Blayac D, Doddoli C, et al. An early inflammatory response to oesophagectomy predicts the occurrence of pulmonary complications. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2010;37(5):1144-51.
23. Determann RM, Wolthuis EK, Choi G, Bresser P, Bernard A, Lutter R, et al. Lung epithelial injury markers are not influenced by use of lower tidal volumes during elective surgery in patients without preexisting lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008;294(2):L344-50.

24. Wolthuis EK, Choi G, Dessing MC, Bresser P, Lutter R, Dzoljic M, et al. Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury. *Anesthesiology*. 2008;108(1):46-54.
25. Blum JM, Fetterman DM, Park PK, Morris M, Rosenberg AL. A description of intraoperative ventilator management and ventilation strategies in hypoxic patients. *Anesth Analg*. 2010;110(6):1616-22.
26. Serpa Neto A, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Biehl M, Binnekade JM, et al. Protective versus Conventional Ventilation for Surgery: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-analysis. *Anesthesiology*. 2015;123(1):66-78.
27. Futier E, Constantin JM, Paugam-Burtz C, Pascal J, Eurin M, Neuschwander A, et al. A trial of intraoperative low-tidal-volume ventilation in abdominal surgery. *N Engl J Med*. 2013;369(5):428-37.
28. Severgnini P, Selmo G, Lanza C, Chiesa A, Frigerio A, Bacuzzi A, et al. Protective mechanical ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery improves postoperative pulmonary function. *Anesthesiology*. 2013;118(6):1307-21.
29. Hemmes SN, Severgnini P, Jaber S, Canet J, Wrigge H, Hiesmayr M, et al. Rationale and study design of PROVHILO - a worldwide multicenter randomized controlled trial on protective ventilation during general anesthesia for open abdominal surgery. *Trials*. 2011;12:111.
30. Prove Network Investigators, Hemmes SN, Gama de Abreu M, Pelosi P, Schultz MJ. High versus low positive end-expiratory pressure during general anaesthesia for open abdominal surgery (PROVHILO trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;384(9942):495-503.
31. Neto AS, Hemmes SN, Barbas CS, Beiderlinden M, Fernandez-Bustamante A, Futier E, et al. Association between driving pressure and development of postoperative pulmonary complications in patients undergoing mechanical ventilation for general anaesthesia: a meta-analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine*. 2016;4(4):272-80.
32. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet*. 1995;345(8962):1387-91.

33. Joyce CJ, Baker AB, Kennedy RR. Gas uptake from an unventilated area of lung: computer model of absorption atelectasis. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74(3):1107-16.
34. Reber A, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Lung aeration. The effect of pre-oxygenation and hyperoxygenation during total intravenous anaesthesia. *Anaesthesia*. 1996;51(8):733-7.
35. Farmery AD, Roe PG. A model to describe the rate of oxyhaemoglobin desaturation during apnoea. *Br J Anaesth*. 1996;76(2):284-91.
36. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1132-7.
37. Costa EL, Chaves CN, Gomes S, Beraldo MA, Volpe MS, Tucci MR, et al. Real-time detection of pneumothorax using electrical impedance tomography. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1230-8.
38. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramaz MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):791-800.
39. Reber A, Engberg G, Sporre B, Kviele L, Rothen HU, Wegenius G, et al. Volumetric analysis of aeration in the lungs during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1996;76(6):760-6.
40. Levin MA, McCormick PJ, Lin HM, Hosseinian L, Fischer GW. Low intraoperative tidal volume ventilation with minimal PEEP is associated with increased mortality. *Br J Anaesth*. 2014;113(1):97-108.
41. Jaber S, Coisel Y, Chanques G, Futier E, Constantin JM, Michelet P, et al. A multicentre observational study of intra-operative ventilatory management during general anaesthesia: tidal volumes and relation to body weight. *Anaesthesia*. 2012;67(9):999-1008.
42. Hedenstierna G. Open is Better Than Closed. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*. 2016;44(4):167-8.
43. Hedenstierna G. Optimum PEEP During Anesthesia and in Intensive Care is a Compromise but is Better than Nothing. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*. 2016;44(4):161-2.

44. Pelosi P, Ball L, de Abreu MG, Rocco PR. Better Physiology does not Necessarily Translate Into Improved Clinical Outcome. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*. 2016;44(4):165-6.
45. Pelosi P, Ball L, de Abreu MG, Rocco PR. General Anesthesia Closes the Lungs: Keep Them Resting. *Turkish journal of anaesthesiology and reanimation*. 2016;44(4):163-4.
46. Erlandsson K, Odenstedt H, Lundin S, Stenqvist O. Positive end-expiratory pressure optimization using electric impedance tomography in morbidly obese patients during laparoscopic gastric bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2006;50(7):833-9.
47. Tucci MR, Costa EL, Wellman TJ, Musch G, Winkler T, Harris RS, et al. Regional lung derecruitment and inflammation during 16 hours of mechanical ventilation in supine healthy sheep. *Anesthesiology*. 2013;119(1):156-65.
48. Reske AW, Rau A, Reske AP, Koziol M, Gottwald B, Alef M, et al. Extrapolation in the analysis of lung aeration by computed tomography: a validation study. *Crit Care*. 2011;15(6):R279.
49. Guldner A, Kiss T, Serpa Neto A, Hemmes SN, Canet J, Spieth PM, et al. Intraoperative protective mechanical ventilation for prevention of postoperative pulmonary complications: a comprehensive review of the role of tidal volume, positive end-expiratory pressure, and lung recruitment maneuvers. *Anesthesiology*. 2015;123(3):692-713.
50. Maisch S, Reissmann H, Fuellekrug B, Weismann D, Rutkowski T, Tusman G, et al. Compliance and dead space fraction indicate an optimal level of positive end-expiratory pressure after recruitment in anesthetized patients. *Anesth Analg*. 2008;106(1):175-81, table of contents.
51. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Tusman G, Leon I, Romero E, Gracia E, et al. Open lung approach versus standard protective strategies: Effects on driving pressure and ventilatory efficiency during anesthesia - A pilot, randomized controlled trial. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177399.
52. Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Pesch T, Thamm O, Reissmann H, et al. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Crit Care Med*. 2007;35(1):214-21.

53. Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax*. 2017;72(1):83-93.
54. Edmark L, Auner U, Enlund M, Ostberg E, Hedenstierna G. Oxygen concentration and characteristics of progressive atelectasis formation during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(1):75-81.
55. Bikker IG, Leonhardt S, Reis Miranda D, Bakker J, Gommers D. Bedside measurement of changes in lung impedance to monitor alveolar ventilation in dependent and non-dependent parts by electrical impedance tomography during a positive end-expiratory pressure trial in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care*. 2010;14(3):R100.
56. Karsten J, Luepschen H, Grossherr M, Bruch HP, Leonhardt S, Gehring H, et al. Effect of PEEP on regional ventilation during laparoscopic surgery monitored by electrical impedance tomography. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2011;55(7):878-86.
57. Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L. Relation between PaO₂/FIO₂ ratio and FIO₂: a mathematical description. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1494-7.
58. Whiteley JP, Gavaghan DJ, Hahn CE. Variation of venous admixture, SF₆ shunt, PaO₂, and the PaO₂/FIO₂ ratio with FIO₂. *Br J Anaesth*. 2002;88(6):771-8.
59. Wolf SJ, Reske AP, Hammermüller S, Costa EL, Spieth PM, Hepp P, et al. Correlation of lung collapse and gas exchange - a computer tomographic study in sheep and pigs with atelectasis in otherwise normal lungs. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135272.
60. Henzler D, Pelosi P, Dembinski R, Ullmann A, Mahnken AH, Rossaint R, et al. Respiratory compliance but not gas exchange correlates with changes in lung aeration after a recruitment maneuver: an experimental study in pigs with saline lavage lung injury. *Crit Care*. 2005;9(5):R471-82.