CAIO CÉSAR ARAÚJO MORAIS

**Respiração espontânea durante ventilação mecânica em modelo
experimental suíno de lesão pulmonar aguda: avaliação da inflamação
pulmonar por PET-CT usando dois valores de pressão positiva ao final da
expiração**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Leite Vieira
Costa

São Paulo

2019

CAIO CÉSAR ARAÚJO MORAIS

**Respiração espontânea durante ventilação mecânica em modelo
experimental suíno de lesão pulmonar aguda: avaliação da inflamação
pulmonar por PET-CT usando dois valores de pressão positiva ao final da
expiração**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Leite Vieira
Costa

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Morais, Caio César Araújo

Respiração espontânea durante ventilação mecânica em modelo experimental suíno de lesão pulmonar aguda : avaliação da inflamação pulmonar por PET-CT usando dois valores de pressão positiva ao final da expiração / Caio César Araújo Moraes. -- São Paulo, 2019.

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

Programa de Pneumologia.

Orientador: Eduardo Leite Vieira Costa.

Descritores: 1.Ventilação pulmonar 2.Respiração com pressão positiva 3.Síndrome do desconforto respiratório do adulto 4.Tomografia por emissão de pósitrons 5.Fluordesoxiglucose F18 6.Impedância elétrica

USP/FM/DBD-364/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, Lourdes e Carlos (*in memoriam*), pelo exemplo de vida.

À minha avó, Cosma, pelo carinho e apoio.

À minha irmã, Gabrielle, pela temperança.

À minha família, Thays e Isadora, pelo amor, apoio e compreensão.

Agradecimentos

Meu profundo agradecimento ao meu mentor, Dr. Eduardo Leite, por todos os conhecimentos compartilhados durante essa jornada. Um grande exemplo de pesquisador, médico e pai, que me inspira com frequência. Sem dúvida, sua convivência tornou-me uma pessoa melhor, contribuindo, também, fortemente com meu enriquecimento pessoal.

Ao Prof. Marcelo Amato, que me ingressou no laboratório de pneumologia experimental (LIM-09). Seu entusiasmo fascinante pela pesquisa é um potente combustível para qualquer discente. Não sabes o quanto aquelas visitas durante os experimentos, às 2 horas da madrugada, me estimulavam para que tudo corresse bem.

Ao Dr. Mauro Tucci, “Maurão”, como carinhosamente é chamado por todos. Sempre disposto a ajudar, não mensura esforços. Foram muitos plantões no LIM-09, boas conversas e muito aprendizado.

À Dra. Susimeire Gomes, por todo carinho, conhecimento repassado sobre experimentação animal e confiança. Susi, você foi peça chave para minha ida a São Paulo e para que essa tese desse certo.

Agradeço à Neide Ribeiro, Otília Batista, Orires Ramos e Silvia Leopoldino pelo suporte em todas as etapas desse projeto, desde a compra de material, organização e execução dos experimentos. Obrigado pelo carinho, abraços e cafés.

Aos colegas de laboratório, Nadja, Miyuki, Cristhiano, Sérgio, Glauco, Glasielle, Roberta, Adriana, Bruno, Vinicius, Ivanir, Andrea e Otávio, pela colaboração direta e torcida para que tivéssemos êxito ao fim dos experimentos.

À divisão da Pneumologia, em especial ao Dr. Carlos Carvalho, um exemplo de líder. Aos professores, Dra. Carmem Barbas, Dra. Juliana Carvalho, Dr. Pedro Caruzo e Dr. André Albuquerque, pela atenção e aprendizado.

Ao grupo da Medicina Nuclear e Imagem Molecular do Instituto do Coração (InCor), Dr. Claudio Meneghetti, Marco Oliveira, Luis Tonello, Cristiana Plestch e Marcos Antonio, pelo suporte na aquisição dos dados e reconstrução das imagens do PET-CT.

Aos amigos “a bordo”: Lourenço, Fadanelli e Rogério. “Campanhas” nesses anos em São Paulo. Obrigado pelos “bizus” e “jacubas”. Boas lembranças ficaram antes de “baixar terra”.

À minha esposa, Thays, pelo apoio incondicional, mesmo com a distância e a saudade.

Esta pesquisa recebeu subsídio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (Nº: 2014 / 02030-7); e bolsa de doutorado da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Normatização adotada

Esta dissertação ou tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Respiração espontânea na síndrome do desconforto respiratório agudo. 1	
1.2 PEEP como estratégia para minimizar os efeitos deletérios da respiração espontânea.....	3
1.3 Avaliação da inflamação pulmonar por PET-CT	4
2 HIPÓTESES.....	7
3 OBJETIVOS	8
3.1 Objetivo primário	8
3.2 Objetivos secundário	8
4 MÉTODOS	9
4.1 Etapas do estudo:.....	9
4.1.1 Preparo cirúrgico.....	9
4.1.2 Indução da lesão pulmonar.....	11
4.1.3 Exame de PET-CT	12
4.1.4 Monitoração pulmonar avançada	13
4.1.5 Titulação do esforço inspiratório	15
4.1.6 Randomização e ventilação espontânea por longo prazo.....	16
4.1.7 Segundo exame PET-CT	17
4.1.8 Eutanásia	17
4.2 Análise dos dados	17
4.2.1 Parâmetros fisiológicos	17
4.2.2 Distribuição da ventilação regional - TIE.....	18

4.2.3 PET-CT	20
4.3 Análise estatística.....	22
5 RESULTADOS	23
5.1 Variáveis ventilatórias, gasométricas e hemodinâmicas	25
5.2 Intensidade do esforço inspiratório.....	28
5.3 Distribuição da ventilação regional.....	30
5.4 Distribuição da inflamação pulmonar.....	31
5.5 Relação entre inflamação pulmonar com variáveis ventilatórias	34
6 DISCUSSÃO	35
6.1 PEEP-Elevada diminui a intensidade do esforço muscular inspiratório..	35
6.2 PEEP-Elevada reduz a heterogeneidade da distribuição da ventilação causada pela respiração espontânea.....	36
6.3 PEEP-Elevada atenua a inflamação pulmonar em regiões não aeradas e pobremente aeradas durante a respiração espontânea	37
6.4 Perspectiva da respiração espontânea na SDRA grave.....	39
7 CONCLUSÃO	42
8 REFERÊNCIAS.....	43

Apêndice A – Medidas de parâmetros fisiológicos

Apêndice B – Dados suplementares

Apêndice C – Produção científica vinculada ao programa de Pneumologia

Lista de abreviaturas

P _{pl}	Pressão pleural
P _L	Pressão transpulmonar
P _{ES}	Pressão esofágica
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
P _{VA}	Pressão nas vias aéreas
TC	Tomografia computadorizada
PEEP	Pressão positiva expiratória final
VPFE	Volume pulmonar ao final da expiração
PET	Tomografia por emissão de pósitrons
FDG	Fluoro-desoxiglicose
LPIV	Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica
CEUA	Comissão de ética no uso de animais
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
LIM 09	Laboratório de investigação médica em pneumologia experimental
InCor	Instituto do Coração
PCV	Ventilação controlada a pressão
FR	Frequência respiratória
ΔP	Pressão de distensão
P _a O ₂	Pressão arterial de oxigênio
P _a CO ₂	Pressão arterial de dióxido de carbono
F _i O ₂	Fração inspirada de oxigênio
MRA	Manobra de recrutamento alveolar
I:E	Relação entre os tempos inspiratórios e expiratórios
TCCA	Tomografia computadorizada para correção de atenuação
MBq	Megabecquerel
mCi	Milicurie
TIE	Tomografia por impedância elétrica
EAdi	Atividade elétrica do diafragma
V _C	Volume corrente
S _p O ₂	Saturação periférica de oxigênio
C _{DIN}	Complacência dinâmica do sistema respiratório

P_{PICO}	Pressão de pico
P_{IMAX}	Pressão inspiratória máxima
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PMAP	Pressão média da artéria pulmonar
ROI	Regiões de interesse
%Vent. _{ESP}	Distribuição da ventilação durante ventilação espontânea
%Vent. _{CONT}	Distribuição da ventilação durante ventilação controlada
HU	Unidades Hounsfield
F_{GAS}	Fração de gás
K_i	Taxa de captação de fluoro-desoxiglicose- F^{18}
ROI _{VD}	Região de interesse no ventrículo direito

Lista de tabelas

Tabela 1. Distribuição pulmonar do volume corrente (%) durante a respiração espontânea e durante paralisia muscular.2

Tabela 2. Características dos animais antes da randomização.24

Tabela 3. Comportamento das variáveis respiratórias, troca gasosa e hemodinâmicas nos grupos PEEP Elevada e PEEP Baixa durante o período em respiração espontânea.27

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma do estudo.9

Figura 2. Tabela de ajustes ventilatórios para ventilação lesiva. A PEEP e a pressão de distensão (ΔP) são ajustadas para manter a P_aO_2 entre 55 e 65 mmHg.11

Figura 3. (A) Transporte do animal do Laboratório de Pneumologia Experimental na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM09) até o Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Coração (InCor). (B) Reprodução de experimento realizado no PET-CT do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Coração (InCor).13

Figura 4. Métodos de monitorização e aquisição de dados: 1. Monitor multiparamétrico; 2. Tomógrafo por impedância elétrica; 3. Ventilador mecânico com módulo de aquisição do cateter de atividade elétrica do diafragma (EAdi); 4. Sinais do cateter esofágico (P_{Es}) provenientes do sistema de aquisição.14

Figura 5. Exemplo da estimativa do colapso recrutável e hiperdistensão pulmonar durante manobra decremental da PEEP em paciente com SDRA. (A) Redução da impedância pulmonar expiratória final (curva azul) em cada etapa da PEEP (curva amarela). (B) Complacência do sistema respiratório, colapso e hiperdistensão em cada etapa da manobra decrescente da PEEP. (C) Mapas de hiperdistensão e colapso em cada etapa da PEEP. Observar aumento progressivo do colapso pulmonar com redução da PEEP, predominantemente na região dependente.15

Figura 6. Recomendação para ajuste da PEEP de acordo com a fração inspirada de oxigênio (F_{iO_2}).17

Figura 7. (A) Imagem da tomografia por impedância elétrica (TIE) dividida em 3 regiões de interesse (ROIs) de mesma altura com base na matriz de pixels; (B)

Ilustração do período em ventilação espontânea e ventilação controlada (após bolo de Succinilcolina) para avaliação da magnitude da inflação pulmonar causada pelo esforço inspiratório, estimada pela razão da distribuição da ventilação durante a respiração espontânea com a durante a ventilação controlada (%Vent.ESP/%Vent.CONT).19

Figura 8. Etapas do processamento das imagens do PET-CT. Da esquerda para direita: resolução inicial da imagem da tomografia computadorizada para correção de atenuação (TCCA); Imagem da TCCA redimensionada para mesmas configurações da imagem do PET; Máscaras dos pulmões; Máscara dos pulmões aplicada sobre a imagem do PET para definir regiões de interesse e criar imagem paramétrica.20

Figura 9. Exemplo representativo da análise da cinética de captação do FDG- F^{18} pelo método de (A) tricompartimental (Sokoloff) e (B) bicompartimental (Patlak).21

Figura 10. Fluxograma dos animais no estudo.23

Figura 11. Comportamento do colapso pulmonar cumulativo estimado pela tomografia por impedância elétrica durante a manobra decremental da PEEP (25 cmH₂O até 5 cmH₂O, em passos de 2 cmH₂O). As linhas vermelhas horizontais representam os intervalos de confiança da PEEP de acordo com a alocação para os grupos PEEP-Elevada (símbolo aberto) e PEEP-Baixa (símbolo fechado). Note que a diferença no valor da PEEP ajustada favoreceu o aumento do colapso pulmonar no grupo PEEP-Baixa ($p < 0,001$ para comparação entre grupos).25

Figura 12. Comportamento de P_aO_2/F_iO_2 em todo o protocolo nos grupos PEEP-Elevada e PEEP-Baixa. Note que P_aO_2/F_iO_2 foi maior no grupo PEEP-Elevada em todo o protocolo e permaneceu maior no final, em parâmetros ventilatórios padronizadas (*PEEP = 10 cmH₂O e pressão de distensão = 15 cmH₂O).26

Figura 13. Comportamento da variação da pressão esofágica (ΔP_{ES}) e da atividade elétrica do diafragma (ΔE_{Adi}) antes da randomização (titulação do esforço) e em três momentos durante o protocolo. Observe que o ΔP_{ES} foi mais negativo no grupo PEEP-Baixa do que no grupo PEEP-Elevada.28

Figura 14. Representação da intensidade do esforço respiratório com pressão positiva expiratória final (PEEP) Baixa e Elevada em um animal com modelo grave da síndrome do desconforto respiratório agudo. De cima para baixo, curvas da pressão das vias aéreas (P_{VA}), pressão esofágica (P_{ES}) e atividade elétrica do diafragma (E_{Adi}). Observe que a magnitude das variações negativas da pressão esofágica foi reduzida em aproximadamente 50% quando a PEEP foi aumentada de 7 cmH₂O para 15 cmH₂O, com E_{Adi} semelhante.29

Figura 15. Dosagens de fármacos sedoanalgésicos e anestésicos antes da randomização (titulação do esforço) e em três momentos ao longo do protocolo.30

Figura 16. (A) Distribuição da ventilação em três regiões ventro-dorsais de mesma altura. (B) Inflação pulmonar adicional causada pelo esforço inspiratório, estimada pela razão da distribuição da ventilação durante a respiração espontânea com a durante a ventilação controlada ($\%Vent_{ESP}/\%Vent_{CONT}$), na 8ª hora do período em ventilação espontânea. ROI1 = ventral; ROI 2 = média; ROI 3 = dorsal.31

Figura 17. Taxa de captação global do FGD-F¹⁸ (K_i) no primeiro e segundo exame de PET-CT nos grupos PEEP-Baixa e PEEP-Elevada.32

Figura 18. Diferença na taxa da captação pulmonar do FGD-F¹⁸ (ΔK_i) entre o primeiro e o segundo exame de PET-CT, estratificado em compartimentos com diferentes densidades pulmonares (unidades Hounsfield).33

Figura 19. Representação da taxa de captação do FDG-F¹⁸ (K_i) nos grupos PEEP-Elevada e PEEP-Baixa, no primeiro e no segundo dia, dispostos na vista

coronal, sagital e axial. Pixels são representados na escala de cores de calor, em que cores mais claras indicam maior K_i33

Figura 20. Relação entre a diferença na taxa da captação pulmonar do FGD-F¹⁸ (ΔK_i) entre o primeiro e o segundo exame de PET-CT em regiões pobremente aeradas (entre -500 e -101 UH) e não aeradas (entre -100 e 0 UH) e a média da variação da pressão transpulmonar pico (ΔP_L) durante o período de respiração espontânea.34

RESUMO

Morais CCA. *Respiração espontânea durante ventilação mecânica em modelo experimental suíno de lesão pulmonar aguda: avaliação da inflamação pulmonar por PET-CT usando dois valores de pressão positiva ao final da expiração [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2019.

INTRODUÇÃO: Estudos prévios sugerem que a ventilação espontânea na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) pode piorar o dano alveolar, sobretudo em pulmões heterogêneos. Há a hipótese que a pressão positiva ao final da expiração (PEEP) possa minimizar o risco de lesão alveolar por reduzir o colapso pulmonar e a eficiência do diafragma para gerar pressão inspiratória. Assim, o objetivo dessa tese foi comparar o efeito da PEEP, estratégia PEEP-Elevada *versus* PEEP-Baixa, durante a ventilação mecânica espontânea por longo prazo sobre a Inflamação pulmonar em modelo experimental de SDRA grave; como objetivo secundário, avaliar o efeito da PEEP na intensidade do esforço inspiratório, na distribuição da ventilação em regiões pulmonares ventro-dorsais, na mecânica respiratória, troca gasosa e hemodinâmica. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo experimental, prospectivo e randomizado, realizado com 13 suínos da raça *Landrace*, com $35 \pm 6,1$ Kg. A lesão pulmonar foi induzida com lavagens pulmonares seriadas com solução salina aquecida, seguida de ventilação lesiva com elevada pressão de distensão. Os animais foram randomizados para o grupo PEEP-Elevada (PEEP ajustada pela tomografia por impedância elétrica [TIE] para colapso pulmonar $<1\%$) ou para o grupo PEEP-Baixa (tabela PEEP/ F_{iO_2}), e mantidos em respiração espontânea por 16 horas sob monitoração da TIE, pressão esofágica (P_{ES}) e atividade elétrica do diafragma ($EAdi$). A inflamação pulmonar foi avaliada por tomografia por Emissão de Pósitrons (PET-CT), mensurada pela taxa de captação de $FDG-F^{18}$ (K_i), após a indução da lesão pulmonar e ao fim do período em respiração espontânea. **RESULTADOS:** O modelo de lesão pulmonar foi consistente com SDRA grave (P_aO_2/F_{iO_2} 69 ± 19 mmHg no grupo PEEP-Elevada e 70 ± 23 mmHg no grupo PEEP-Baixa). A inflamação pulmonar causada pelo modelo de SDRA foi semelhante no grupo PEEP-Elevada e PEEP-Baixa (K_i : $4,4 \times 10^{-3} \pm 0,9 \times 10^{-3}$

min^{-1} e K_i $4,0 \times 10^{-3} \pm 2,0 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, respectivamente). O esforço inspiratório (ΔP_{ES}) e a pressão transpulmonar (ΔP_L) foram significativamente menores nos animais randomizados para o grupo PEEP-Elevada em comparação com o grupo PEEP-Baixa, apesar de níveis comparáveis de ΔE_{Adi} entre os grupos. Animais com a estratégia PEEP-Baixa apresentaram distribuição mais heterogênea da ventilação pulmonar, predominante na região pulmonar dorsal (70% maior na presença de esforço muscular em comparação com um período de bloqueio muscular). A P_aO_2/F_iO_2 foi maior no grupo PEEP-Elevada em todo o protocolo e permaneceu maior no final, momento em que ajustes ventilatórios semelhantes foram utilizados em ambos os grupos. Após o período de ventilação mecânica com respiração espontânea, a inflamação pulmonar aumentou no grupo PEEP-Baixa, e a alocação para o grupo PEEP-Elevada reduziu a inflamação pulmonar em regiões não aeradas e pobremente aeradas em comparação com o grupo PEEP-Baixa. **CONCLUSÕES:** Em modelo experimental de SDRA grave, o ajuste da PEEP capaz de minimizar o colapso pulmonar reduziu a intensidade do esforço muscular inspiratório e atenuou a inflamação pulmonar em regiões não aeradas e pobremente aeradas. Animais ventilados com a estratégia PEEP-Elevada também tiveram menor heterogeneidade da distribuição da ventilação pulmonar, melhor mecânica pulmonar e troca gasosa.

Descritores: Ventilação pulmonar; Respiração com pressão positiva; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Tomografia por emissão de pósitrons; Fluordesoxiglucose F18; Impedância elétrica.

ABSTRACT

Morais CCA. *Spontaneous breathing during mechanical ventilation in an experimental model of acute lung injury: assessment of lung inflammation by PET-CT using two values of positive end-expiratory pressure* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

INTRODUCTION: Previous studies suggest that spontaneous ventilation in acute respiratory distress syndrome (ARDS) may worsen alveolar damage, especially in heterogeneous lungs. We hypothesized that positive end-expiratory pressure (PEEP) could minimize the risk of alveolar injury by recruiting the lung and reducing diaphragmatic efficiency to generate inspiratory pressure. Thus, our goal was to compare the effect on pulmonary inflammation of two strategies, PEEP-High versus PEEP-Low, during long-term spontaneous mechanical ventilation in an experimental model of severe ARDS; as a secondary goal, we sought to evaluate the effect of PEEP on inspiratory effort intensity, ventilation distribution in ventral-dorsal lung regions, respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics. **METHODS:** This was a prospective, randomized, experimental study of 13 Landrace pigs weighing 35 ± 6.1 kg. Lung injury was induced with repeated lung lavages with warmed saline followed by injurious mechanical ventilation with high driving pressure. Animals were randomized to the High-PEEP group (PEEP adjusted according to electrical impedance tomography [EIT] for pulmonary collapse $<1\%$) or to the Low-PEEP group (PEEP/ F_{iO_2} table), and kept on spontaneous breathing for 16 hours monitored with EIT, esophageal pressure (P_{ES}), and diaphragm electrical activity (EAdi). Pulmonary inflammation was assessed by positron emission tomography (PET-CT), measured by the ^{18}F -FDG net uptake rate (K_i), after induction of lung injury and at the end of the period of spontaneous breathing. **RESULTS:** The lung injury model was consistent with severe ARDS (P_{aO_2} / F_{iO_2} 69 ± 19 mmHg in the High-PEEP group and 70 ± 23 mmHg in the Low-PEEP group). Pulmonary inflammation caused by the ARDS model was similar in the group High-PEEP and Low-PEEP (K_i $4.4 \times 10^{-3} \pm 0.9 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ and $4.0 \times 10^{-3} \pm 2.0 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$, respectively). Inspiratory effort (ΔP_{ES}) and transpulmonary pressure (ΔP_L) were

significantly lower in animals randomized to the High-PEEP group as compared to the Low-PEEP group, despite similar levels of ΔE_{Adi} between groups. Animals with the Low-PEEP strategy presented a more heterogeneous ventilation distribution, predominant in the dorsal region (70% higher in the presence of muscle effort compared to a period with muscle paralysis). $P_{\text{aO}_2}/F_{\text{iO}_2}$ was higher in the High-PEEP group throughout the protocol and remained higher at the end, using similar ventilatory adjustments in both groups. At the end of the protocol, pulmonary inflammation increased in the Low-PEEP groups; and the allocation to the High-PEEP group reduced pulmonary inflammation in poorly aerated and non-aerated regions in comparison to the Low-PEEP group. **CONCLUSIONS:** In an experimental model of severe ARDS, PEEP adjusted to minimize lung collapse reduced the intensity of inspiratory muscle effort and attenuated pulmonary inflammation in poorly aerated and non-aerated regions. Animals ventilated with the High-PEEP strategy also had less ventilation distribution heterogeneity, better lung mechanics and gas exchange.

Descriptors: Pulmonary ventilation; Positive-pressure respiration; Respiratory distress syndrome, adult; Positron-emission tomography; Fluorodeoxyglucose F18; Electric impedance.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Respiração espontânea na síndrome do desconforto respiratório agudo

Estudos fisiológicos clássicos mostraram que as pressões aplicadas na superfície pulmonar através da ação dos músculos respiratórios ou aplicadas nas vias aéreas por meio de ventilação com pressão positiva são equilibradas pelo rearranjo das forças dentro do pulmão. O pulmão se comporta como um sistema elástico contínuo, tendo um comportamento de fluido(1). Isso significa que qualquer alteração local na pressão pleural (P_{pl}), durante a contração muscular, tende a ser transmitida para toda a superfície pulmonar, criando um aumento uniforme da pressão transpulmonar (P_L). Esta é uma das justificativas para o uso da pressão esofágica (P_{ES}) como estimativa da pressão pleural. Em verdade, o monitoramento da P_{ES} é há muito usado para estimar o trabalho respiratório e, também, em alguns estudos, para monitorar e ajustar a ventilação mecânica de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)(2).

A SDRA é uma condição que geralmente necessita de suporte ventilatório invasivo, pois há uma alteração pulmonar aguda com comprometimento da barreira alvéolo-capilar, alteração da permeabilidade endotelial com formação de edema e colapso de unidades alveolares, culminando em insuficiência respiratória(3). Pacientes com SDRA, apesar de geralmente submetidos à sedação, frequentemente apresentam respirações espontâneas durante a ventilação mecânica. Em um estudo de coorte europeu que incluiu mais de dois

mil pacientes com SDRA, observou-se que um terço dos pacientes apresentavam respiração espontânea(4). Quando a respiração espontânea é preservada durante a ventilação mecânica com pressão positiva, o esforço inspiratório reduz a pressão pleural, podendo levar a significativos aumentos da pressão transpulmonar(5), como é possível observar na equação abaixo:

$$\text{Pressão Transpulmonar } (P_L) = \text{Pressão nas Vias Aéreas } (P_{VA}) - \text{Pressão Pleural } (P_{pl}).$$

A ativação vigorosa da musculatura respiratória, especialmente em pulmões com lesão, pode levar à expansão pulmonar de forma heterogênea(5) promovendo estresses e deformações exagerados em algumas regiões pulmonares. Em um estudo em coelhos(5), mostrou-se através de tomografia de tórax (TC), que a respiração espontânea aumenta a ventilação na região dorsal comparada à ausência de esforço inspiratório (grupo com uso de bloqueador neuromuscular) (tabela 1), apesar de pico de pressão transpulmonar (global) semelhante nos dois grupos. Nessa região, também se observou um maior grau de lesão pulmonar.

Tabela 1. Distribuição pulmonar do volume corrente (%) durante a respiração espontânea e durante paralisia muscular.

Respiração espontânea	Região Não dependente	Região Dependente
Ausente	75,8 ± 7,9 %	24,1 ± 7,9 %
Presente	42,2 ± 7,2 %	57,8 ± 7,2 %

Modificado de Yoshida T et al.(5)

Wrigge *et al*(6) também observaram um padrão de distribuição de ventilação alterado (maior na região dependente) durante respiração espontânea. Este fenômeno tem sido tradicionalmente explicado por gradientes gravitacionais de pressão transpulmonar, forçando as regiões dependentes do pulmão a operar em regiões mais favoráveis (indicando maior complacência) da curva pressão-volume. Normalmente, o resultado é uma ventilação pulmonar heterogênea, predominando em regiões dependentes do pulmão.

Evidências recentes(7,8) sugerem um mecanismo alternativo em que a concentração de estresses próximo ao diafragma seja responsável pelo aumento da inflamação em animais com SDRA grave na presença de ventilação espontânea. Segundo essa teoria, o movimento de ar das zonas não dependentes para as dependentes (efeito “Pendelluft”), determinado por uma pressão pleural mais negativa nas regiões dependentes, seria o responsável pela localização predominante de inflamação nessas regiões. Esse efeito, que pode elevar até 100% o estresse regional a que o parênquima pulmonar é submetido, também está intimamente associado ao desenvolvimento de recrutamento alveolar cíclico, ambos mecanismos de lesão pulmonar reconhecidos.

1.2 PEEP como estratégia para minimizar os efeitos deletérios da respiração espontânea

Primariamente, o ajuste da pressão positiva expiratória final (PEEP) em valores mais elevados propõe melhorar a troca gasosa, a mecânica pulmonar e reduzir o recrutamento alveolar cíclico (9,10). Além desses benefícios, existe a hipótese que PEEP também possa minimizar os efeitos deletérios da respiração

espontânea na SDRA devido à influência do volume pulmonar ao final da expiração (VPFE) na função do diafragma(11). Estudos fisiológicos clássicos descrevem que elevados volumes pulmonares reduzem a capacidade do diafragma de gerar pressão devido à piora na relação força-comprimento e à redução da zona de aposição(12). De Troyer e colaboradores reportaram um decaimento da pressão muscular de $34,8 \pm 2,8$ cmH₂O para $3,0 \pm 0,4$ cmH₂O com a mudança dos volumes pulmonares da capacidade residual funcional para a capacidade pulmonar total(13).

Incorporando esses conceitos fisiológicos, Yoshida e colaboradores(11) recentemente observaram que animais com SDRA grave ventilados espontaneamente com PEEP elevada tiveram menor recrutamento pulmonar cíclico e distribuição da ventilação mais homogênea em comparação com animais ventilados com baixa PEEP. Esses resultados foram acompanhados da redução de 64% na intensidade do esforço inspiratório no grupo ventilado com PEEP alta ($2,0 \pm 0,7$ cmH₂O) em comparação com o grupo PEEP baixa ($5,6 \pm 1,3$ cmH₂O)(11).

Entretanto, permanecia a dúvida se essa vantagem mecânica conferida pela PEEP elevada durante a ventilação espontânea se traduziria em redução da inflamação pulmonar.

1.3 Avaliação da inflamação pulmonar por PET-CT

A Tomografia por Emissão de Pósitrons (PET - do inglês "*Positron Emission Tomography*") representa um importante avanço entre os métodos para avaliação da inflamação pulmonar. As imagens de PET permitem avaliar *in vivo*, de maneira não invasiva e topograficamente acurada, os fatores

determinantes da inflamação regional e da disfunção das trocas gasosas produzidas pela VM em situações clínicas relevantes(14–18).

A fluoro-desoxiglicose (FDG-F¹⁸) é uma droga com propriedades análogas às da glicose e é comumente usada em estudos com PET. A FDG-F¹⁸, após injeção intravenosa e em bolo, é distribuída através dos tecidos corporais, transportada para as células pelo mesmo mecanismo que a glicose (primariamente através de receptores GLUT-1), sendo a seguir fosforilada através da enzima hexoquinase em FDG-F¹⁸-6-fosfato. Após isso, ao contrário do que acontece com a glicose, nenhum metabolismo adicional ocorre e, como resultado, a FDG-F¹⁸ fica armazenada dentro das células(18). Como a FDG-F¹⁸ é um emissor de pósitrons, ela pode ser usada para localizar áreas de aumento de atividade metabólica utilizando a PET.

Na presença de um estímulo inflamatório, há aumento na ativação dos neutrófilos, que são moduladores chave da magnitude da lesão durante a SDRA. Nesta situação, os neutrófilos recorrem fundamentalmente à glicólise anaeróbica para produção de energia, e podem consumir 20-30 vezes mais glicose do que quando em repouso(19). Imagens de PET pulmonar após injeção intravenosa de FDG-F¹⁸ fornecem um indicador específico de atividade metabólica *in vivo* dos neutrófilos em diversas situações clínicas(20–22). A ativação do neutrófilo é o evento predominantemente responsável pela absorção de FDG-F¹⁸(23), e a magnitude do sinal de FDG-F¹⁸ provavelmente representa uma combinação do número absoluto de neutrófilos que infiltra os pulmões e seu estado de ativação(19,23,24).

Estudos em grandes animais mostraram que há aumento da FDG-F¹⁸ durante a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPV), e que esse

sinal foi drasticamente reduzido pela depleção de neutrófilos, sugerindo que a FDG-F¹⁸ pode ser usada como um marcador da inflamação regional durante a ventilação mecânica(14,15,17).

2 HIPÓTESES

Nossas hipóteses são que 1) animais com SDRA grave mantidos em ventilação mecânica espontânea com PEEP elevada apresentarão menor inflamação pulmonar em regiões dependentes da gravidade quando comparados àqueles ventilados com PEEP baixa; e 2) que a distribuição da inflamação pulmonar pode ser mediada pela intensidade do esforço inspiratório e pela distribuição da ventilação pulmonar.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo primário

- I. Comparar o efeito da PEEP, estratégia PEEP-Elevada *versus* PEEP-Baixa, durante a ventilação mecânica espontânea por longo prazo sobre a Inflamação pulmonar em modelo experimental de SDRA grave;

3.2 Objetivos secundário

- II. Avaliar o efeito das estratégias PEEP-Elevada e PEEP-Baixa sobre a:
 - a. Intensidade do esforço inspiratório;
 - b. Distribuição da ventilação em regiões pulmonares ventro-dorsais;
 - c. Mecânica respiratória, troca gasosa e hemodinâmica.

4 MÉTODOS

Trata-se de um estudo experimental, prospectivo e randomizado. O projeto foi aprovado pela CEUA da FMUSP (n° 059/13) e desenvolvido no Laboratório de Investigação Médica em Pneumologia Experimental (LIM 09) na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e no Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Coração (InCor).

4.1 Etapas do estudo:

O curso temporal do estudo está apresentado na figura 1. Cada experimento foi composto por 8 etapas, com duração total aproximada de 40 horas:

Figura 1. Fluxograma do estudo.

4.1.1 Preparo cirúrgico

Foram utilizados suínos da raça *Landrace*, fêmeas com peso entre 30 e 40kg. Os animais receberam medicação pré-anestésica intramuscular com acepromazina (0,1 mg/Kg), quetamina (5,0 mg/Kg) e midazolam (0,5 mg/kg). A

indução anestésica com propofol (dose de 3mg/Kg) foi feita através de acesso venoso periférico na orelha. Em seguida, foram intubados (8,5 mm) e ventilados mecanicamente (Servo-i, Maquet Critical Care, Sweden) em posição supina. A manutenção anestésica foi realizada com quetamina (5-15mg/kg/h) e fentanila (20µg/kg/h). Punções venosas e arterial guiadas por ultrassom foram feitas em condições assépticas. Utilizamos o acesso arterial femoral para coleta de gasometria arterial e monitoração da pressão arterial invasiva. O acesso venoso central (veia jugular interna direita) foi utilizado para instalação do cateter de artéria pulmonar (Baxter International Inc, EUA), que permitiu avaliação hemodinâmica e coleta de gasometria venosa mista. Acesso venoso na veia jugular interna contralateral foi utilizado para administração de medicamentos e expansão volêmica. Foi realizada cistostomia e instalação de sonda vesical para quantificação da diurese. Hidratação foi administrada de forma contínua (40 mL/h) com solução sem glicose e também conforme necessidade hemodinâmica (manutenção da pressão arterial média invasiva entre 70-90 mmHg).

Após preparo, o animal foi submetido a uma manobra de homogeneização pulmonar, em modo pressão controlada (PCV), com frequência respiratória (FR) de 25 incursões por minuto (ipm), pressão de distensão (ΔP) de 20 cmH₂O e PEEP de 15 cmH₂O durante 2 minutos. Após esta manobra, o animal foi ventilado em PCV, ΔP de 10 cmH₂O e PEEP de 10 cmH₂O, F_iO₂ de 100% durante 10 minutos, seguido da avaliação da pressão dos gases no sangue arterial (ABL800FLEX, Radiometer Medical Aps, Dinamarca). O protocolo prosseguia caso o animal apresentasse a soma da P_aO₂ e P_aCO₂ $\geq$ 400 mmHg.

4.1.2 Indução da lesão pulmonar

Os animais foram submetidos a lavagens pulmonares seriadas com solução salina aquecida a 37°C (soro fisiológico 0,9%) através de tubo traqueal em intervalos de até 5 minutos. As lavagens eram repetidas até que se obtivesse, com F_iO_2 de 100%, $P_aO_2 < 100$ mmHg estável por no mínimo 10 minutos. Após a lavagem pulmonar, os animais foram submetidos à ventilação lesiva com valores elevados de pressão de distensão (etapa LPIV) por um período entre 2 a 3 horas, até atingir $P_aO_2 < 100$ mmHg com PEEP de 10 cmH₂O (Figura 2). Após a indução da lesão, foi realizada uma manobra de recrutamento alveolar em três passos, chamada de “MRA padrão”, no modo PCV, ΔP fixo de 15 cmH₂O e PEEP incremental de 25, 30 e 35 cmH₂O, cada passo com duração de 30, 30 e 60 segundos, respectivamente. Durante a indução da lesão pulmonar, os animais receberam infusão contínua de bloqueador neuromuscular (pancurônio - 0,2 mg/kg/h). A avaliação gasométrica pós-lesão pulmonar foi realizada após 10 minutos da “MRA padrão” no modo PCV com PEEP de 10 cmH₂O e ΔP de 15 cmH₂O, F_iO_2 de 100%, FR de 30 ipm e I:E de 1: 2.

<div> <div> PaO₂ > 65 mmHg </div> <div> PaO₂ < 55 mmHg </div> </div>								
PEEP (cmH ₂ O)								
1	3	5	7	9	11	13	15	17
Pressão de distensão (cmH ₂ O)								
41	41	37	37	37	37	35	33	31

Figura 2. Tabela de ajustes ventilatórios para ventilação lesiva. A PEEP e a pressão de distensão (ΔP) são ajustadas para manter a P_aO_2 entre 55 e 65 mmHg.

4.1.3 Exame de PET-CT

A avaliação da inflamação pulmonar foi realizada por PET-CT em dois momentos: (1º) após a lesão pulmonar (para caracterizar a inflamação basal - induzida pela lesão pulmonar) e (2º) após 16 horas de respiração espontânea (descrita a seguir). Para realizar o exame de PET-CT, os animais foram transportados do laboratório da FMUSP até o Serviço de Medicina Nuclear do InCor em ambulância adequada para o transporte de animais em ventilação mecânica (Figura 3).

Antes da aquisição das imagens, os pulmões foram recrutados, de acordo com a MRA padrão, e ventilados com PEEP de 20 cmH₂O com a finalidade de evitar o colapso pulmonar. As imagens do exame de PET-CT foram adquiridas usando o equipamento Philips Gemini TF-64 (Philips Medical Systems, Cleveland, EUA). Inicialmente, foi realizada uma tomografia computadorizada helicoidal do tórax (120 kV e 30mAs/corte) para correção de atenuação (TCCA) das imagens do PET.

Para a análise da cinética do FDG-F¹⁸, foram injetados de 185 – 370 MBq (5 – 10 mCi) de FDG-F¹⁸ no cateter venoso central posicionado na veia cava superior através de bomba de infusão durante 60 segundos. Concomitante ao início da infusão do FDG-F¹⁸, foram feitas aquisições sequenciais de imagens com duração de aquisição progressivamente maior (12×5s, 3×10s, 4×15s, 1×30s, 7×60s, 15×120s, 2x300s e 1x600s) por um total de 60 minutos. As imagens com aquisições curtas logo após a injeção são importantes para conferir resolução temporal suficiente para descrever a cinética do FDG-F¹⁸. Para calibração da imagem para a atividade plasmática de FDG-F¹⁸, foram colhidas

amostras de sangue venoso misto nos tempos 5min 30s, 17min e 31min. As imagens da PET foram reconstruídas com correção para dispersão (método: SS-SIMUL) e atenuação (método: CTAC-SG).

Figura 3. (A) Transporte do animal do Laboratório de Pneumologia Experimental na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM09) até o Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Coração (InCor). (B) Reprodução de experimento realizado no PET-CT do Serviço de Medicina Nuclear do Instituto do Coração (InCor).

4.1.4 Monitoração pulmonar avançada

Ao retornar ao laboratório, após o 1º exame de PET-CT, foi instituída uma monitoração avançada do sistema respiratório, composta por: 1) Tomografia por Impedância Elétrica – TIE (Enlight 1800, TIMPEL S.A., São Paulo, Brasil) para avaliar o colapso pulmonar em diferentes valores de PEEP e a distribuição da ventilação; 2) cateter com balão esofágico (Cooper Surgical, Trumbull, CT, USA) para medir mudanças na pressão esofágica (ΔP_{ES}) provenientes do esforço inspiratório; 3) cateter com eletrodos posicionados no 1/3 distal do esôfago para mensuração da atividade elétrica do diafragma (EAdi – do inglês “*electrical*”

activity of the diaphragm") (Figura 4). *Informações detalhadas sobre os procedimentos de monitoração estão disponíveis no Apêndice A.*

Todos os sinais ventilatórios provenientes da TIE foram registrados na memória interna do equipamento e posteriormente exportados para uma unidade de armazenamento externa. Dados do cateter esofágico e P_{VA} foram adquiridos por um sistema de aquisição composto por sensores de pressão e conversor analógico-digital de sinais (Odin 1400, Lynx Technology, São Paulo, Brasil) conectado a um computador para armazenamento desses sinais. Curvas da EAdi, fluxo, P_{VA} e volume foram extraídos do ventilador mecânico por meio de um programa personalizado (BDaLog - *Biomedical Data Logger*) escrito em LabView (National Instruments, Austin, TX).

Figura 4. Métodos de monitorização e aquisição de dados: 1. Monitor multiparamétrico; 2. Tomógrafo por impedância elétrica; 3. Ventilador mecânico com módulo de aquisição do cateter de atividade elétrica do diafragma (EAdi); 4. Sinais do cateter esofágico (P_{ES}) provenientes do sistema de aquisição.

Avaliação do colapso pulmonar

Após estabelecer a monitoração avançada, os animais foram submetidos à MRA padrão, seguida de uma manobra decremental da PEEP, iniciando em 25 cmH₂O até 5 cmH₂O, em passos de 2 cmH₂O a cada 40 segundos. Durante

a manobra decremental da PEEP, os animais foram monitorados pela TIE para quantificar o colapso pulmonar cumulativo em cada passo(25) (Figura 5).

Figura 5. Exemplo da estimativa do colapso recrutável e hiperdistensão pulmonar durante manobra decremental da PEEP em paciente com SDRA. (A) Redução da impedância pulmonar expiratória final (curva azul) em cada etapa da PEEP (curva amarela). (B) Complacência do sistema respiratório, colapso e hiperdistensão em cada etapa da manobra decrescente da PEEP. (C) Mapas de hiperdistensão e colapso em cada etapa da PEEP. Observar aumento progressivo do colapso pulmonar com redução da PEEP, predominantemente na região dependente.

4.1.5 Titulação do esforço inspiratório

A sedação foi titulada com propofol, quetamina e remifentanil objetivando permitir um esforço inspiratório padronizado baseado nas medidas da pressão esofágica (ΔP_{ES} entre -10 e -15 cmH₂O, durante manobra de oclusão ao final da expiração). Os animais foram ventilados com o modo PCV, com pressão inspiratória ajustada para garantir baixo volume corrente ($V_C \sim 5 - 6$ mL/Kg), PEEP ajustada segundo as recomendações do protocolo ARDSNet (26) (Figura 6), partindo inicialmente de 5 cmH₂O, tempo inspiratório entre 0,5 e 0,6 segundo,

F_iO_2 para manter P_aO_2 entre 55 e 80 mmHg ou S_pO_2 entre 88 e 95%. Neste momento, também foi medida a EAdi. Esta variável, que representa a despolarização do diafragma, reflete a demanda ventilatória do animal. Assim, o valor da EAdi encontrada durante a titulação do esforço foi utilizado como meta de futuros ajustes nos sedativos e nos parâmetros ventilatórios após a randomização dos grupos.

4.1.6 Randomização e ventilação espontânea por longo prazo

Após 30 minutos de estabilização do esforço inspiratório (ΔP_{ES} e EAdi), os animais foram randomizados para o grupo PEEP-Elevada, com PEEP ajustada para colapso pulmonar $<1\%$ de acordo com a TIE (Figura 5), ou para o grupo PEEP-Baixa, com PEEP ajustada de acordo com a tabela PEEP/ F_iO_2 do estudo ARDSNet (26) (Figura 6). Na sequência, os animais foram mantidos em respiração espontânea por 16 horas. No grupo PEEP-Baixa, PEEP e F_iO_2 foram ajustadas a cada 3 horas quando necessário. No grupo PEEP-Elevada, a PEEP não foi modificada e a F_iO_2 foi ajustada entre 30% e 100% a cada 3 horas para assegurar uma S_pO_2 entre 88 e 95%. Na presença de baixa qualidade no sinal da S_pO_2 (exemplo: traçado irregular), a oxigenação era avaliada por gasometria arterial.

Variáveis ventilatórias, gasométricas e hemodinâmicas (apresentadas no item 4.2.1) foram medidas durante a titulação do esforço e na 1ª, 8ª e 16ª hora do período em ventilação espontânea.

F_iO₂	30%	40%	50%	50%	60%	70%	70%	70%	70%	90%	90%	90%	90%	100%
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	18-24

Figura 6. Recomendação para ajuste da PEEP de acordo com a fração inspirada de oxigênio (F_iO₂).

4.1.7 Segundo exame PET-CT

Após o período de ventilação espontânea, os animais foram novamente transportados para o Serviço de Medicina Nuclear do InCor para realização do segundo exame de PET-CT, com as mesmas configurações do primeiro exame.

4.1.8 Eutanásia

Ao término do experimento o animal recebeu uma dose em bolo de analgésico e sedativo. Em seguida, foi feita uma incisão na cavidade abdominal para identificação da aorta e da veia porta que foram seccionadas para possibilitar exsanguinação. Após a morte do animal, foram coletadas amostras de tecido do parênquima pulmonar e do diafragma para um estudo secundário.

O descarte da carcaça do animal foi realizado conforme a “Cartilha de Orientação de Descarte de Resíduo no Sistema FMUSP-HC”, disponível no site da FMUSP (http://www2.fm.usp.br/gdc/docs/cep_5_grss_2_cartilha.pdf).

4.2 Análise dos dados

4.2.1 Parâmetros fisiológicos

Variáveis ventilatórias

Foram calculados a partir dos sinais coletados do sistema de aquisição e do ventilador mecânico: PEEP, V_C, variação do esforço inspiratório (ΔP_{ES}),

variação da pressão transpulmonar ($\Delta P_L = \Delta P_{VA} - \Delta P_{ES}$), complacência dinâmica do sistema respiratório [$C_{DIN} = V_C / (P_{PICO} - PEEP)$], ΔE_{Adi} e FR. A eficiência neuromuscular foi medida pela razão $\Delta P_{ES} / \Delta E_{Adi}$. A pressão inspiratória máxima (P_{IMAX}) foi avaliada durante uma pausa expiratória com duração de um ciclo respiratório.

Variáveis gasométricas

Amostras de sangue venoso misto e arterial foram coletadas com seringas heparinizadas após um período de 30 minutos com F_iO_2 elevada para 100%. As variáveis P_aO_2/F_iO_2 , pH, P_aCO_2 e *shunt* foram calculadas pelo aparelho ABL800FLEX (Radiometer Medical Aps, Dinamarca). *Mais informações disponíveis no Apêndice A.*

Variáveis hemodinâmicas

A hemodinâmica foi avaliada através das pressões sistólica (PAS), diastólica (PAD), arterial média sistêmica (PAM) e arterial média pulmonar (PMAP) através do monitor multiparamétrico DX-2020 (Dixtal, São Paulo, Brasil).

4.2.2 Distribuição da ventilação regional - TIE

A distribuição da ventilação regional foi avaliada em três regiões de interesse (ROIs, do inglês *regions of interest*) ventro-dorsais de mesma altura (Figura 7A). O efeito do esforço inspiratório sobre a magnitude da inflação pulmonar foi estimado pela razão da distribuição da ventilação durante a respiração espontânea com aquela durante a ventilação controlada ($\%Vent_{ESP} / \%Vent_{CONT}$). Para possibilitar esta comparação, foi injetado um bolo de succinilcolina (0,7 mg/Kg) durante a 8ª hora do período em ventilação espontânea (tempo intermediário do protocolo). Após estabelecido o bloqueio

muscular, avaliado pela ausência de variação no sinal da EAdi, houve incremento progressivo da pressão controlada, a cada 8-10 ciclos respiratórios, até atingir o mesmo V_C da ventilação espontânea (Figura 7B).

Os dados da TIE foram processados por um software desenvolvido pela Timpel S.A. (*EIT Analysis*, versão 8.11, 2014).

Figura 7. (A) Imagem da tomografia por impedância elétrica (TIE) dividida em 3 regiões de interesse (ROIs) de mesma altura com base na matriz de pixels; (B) Ilustração do período em ventilação espontânea e ventilação controlada (após bolo de Succinilcolina) para avaliação da magnitude da inflação pulmonar causada pelo esforço inspiratório, estimada pela razão da distribuição da ventilação durante a respiração espontânea com a durante a ventilação controlada ($\%Vent.ESP/\%Vent.CONT$).

4.2.3 PET-CT

A imagem original da TCCA foi redimensionada para manter resolução semelhante à da PET, com corte de 4 mm de espessura e matriz com 144 x 144 pixels (4 x 4 mm²). Imagens da TCCA foram utilizadas para produzir máscaras dos pulmões, excluindo grandes vias aéreas, vasos e derrames pleurais, e para calcular a fração de gás a partir das imagens em unidades Hounsfield (UH) ($F_{\text{GAS}} = \text{UH}/-1000$). As máscaras dos pulmões também foram aplicadas sobre as imagens da PET para definir as regiões de interesse (Figura 8).

Figura 8. Etapas do processamento das imagens do PET-CT. Da esquerda para direita: resolução inicial da imagem da tomografia computadorizada para correção de atenuação (TCCA); Imagem da TCCA redimensionada para mesmas configurações da imagem do PET; Máscaras dos pulmões; Máscara dos pulmões aplicada sobre a imagem do PET para definir regiões de interesse e criar imagem paramétrica.

A quantificação da inflamação pulmonar foi realizada através da estimativa da taxa regional de captação do FDG-F¹⁸ (K_i) através de um software desenvolvido em linguagem LabView (National Instruments Corp., Austin, TX). A cinética do K_i foi calculada usando o modelo tricompartimental desenvolvido por Sokoloff e colaboradores(18) (Figura 9). Para gerar imagens paramétricas, o modelo de dois compartimentos de Patlak(18) foi usado para calcular o K_i em

cada voxel. A função de entrada dos modelos (*input function*) foi estimada a partir de uma região de interesse sobre o ventrículo direito (ROI_{VD}; delineada no centro ventrículo com 8 mm²). As atividades plasmáticas de FDG-F¹⁸ das amostras de sangue foram usadas para calibrar a ROI_{VD}. *Mais informações estão disponíveis no Apêndice A.*

A inflamação pulmonar foi avaliada globalmente (todo pulmão contido no campo da TCCA) e regionalmente em 10 compartimentos de densidade pulmonar estratificados pela TCCA, de hiperaerado (-1000 a -901 unidades Hounsfield [HU]) até regiões pulmonares não aeradas (-101 a 0 HU).

Figura 9. Exemplo representativo da análise da cinética de captação do FDG-F¹⁸ pelo método (A) tricompartimental (Sokoloff); pode-se observar acúmulo de FDG-F¹⁸ (pontos amarelos), apesar da queda progressiva da atividade de FDG-F¹⁸ livre no tecido (linha verde), achado compatível com tecido pulmonar com metabolismo acelerado. (B) Exemplo do método bicompartimental (Patlak).

4.3 Análise estatística

Variáveis foram apresentadas como média e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartil (IQR) quando apropriado. A diferença entre os grupos em diferentes tempos ou em diferentes regiões de interesse foi testada usando o modelo linear de efeitos mistos. A comparabilidade dos grupos durante o momento “titulação do esforço” foi testada usando o teste t não pareado. O tamanho amostral foi estimado através do programa OpenEpi (Versão 3.01, Emory University, Rollins School of Public Health, 2013) com base em valores de K_i obtidos neste modelo de lesão pulmonar em estudo prévio (Universidade de Uppsala, Suécia), com a expectativa de obtermos uma redução média de $5,3 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ na taxa de captação de FDG- F^{18} (K_i) no grupo PEEP-Elevada em relação ao grupo PEEP-Baixa em regiões dependentes da gravidade. Considerando o poder do teste de 80% e estimativa de erro tipo I de 5%, a amostra proposta neste protocolo foi de 6 (seis) animais por grupo de observação. Informações adicionais estão disponíveis no apêndice C. Significância estatística foi aceita quando $p < 0,05$. As análises foram realizadas com o programa “R” (R Core Team (2016). R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

5 RESULTADOS

Foram incluídos na análise 13 suínos, sete no grupo PEEP Elevada e seis no grupo PEEP Baixa, de um total 20 animais (Figura 10). Foram excluídos cinco animais pré randomização: dois por troca gasosa basal insatisfatória ($P_{aO_2} + P_{aCO_2} < 400$ mmHg), dois por óbito secundário a pneumotóraces hipertensivos, e um por óbito secundário à instabilidade hemodinâmica grave. Após a randomização, houve perda de um animal no grupo PEEP-Elevada por pneumotórax hipertensivo e um animal no grupo PEEP-Baixa por ausência de esforço respiratório, mesmo após 08 horas de descontinuação de sedativos.

Figura 10. Fluxograma dos animais no estudo

As características dos animais antes da randomização estão apresentadas na tabela 2. Foi estabelecido um modelo grave de SDRA ($P_{aO_2}/F_{iO_2} < 100$ mmHg) com expressiva quantidade de colapso pulmonar ao final da manobra decrescente da PEEP (~ 30%).

Tabela 2. Características dos animais antes da randomização.

Variável	PEEP-Elevada	PEEP-Baixa
Peso (Kg)	33 ± 5,8	37 ± 6,5
Número de Lavagens	12 ± 5	13 ± 7
Tempo de ventilação lesiva (horas)	2,8 ± 0,3	2,6 ± 0,6
P_{aO_2}/F_{iO_2} após lesão pulmonar (mmHg)	75 ± 21	70 ± 20
PEEP para colapso TIE < 1%	15,9 ± 2,3	15,8 ± 1,8
Colapso máximo* (%)	34 ± 11	28 ± 10

Legenda: TIE = tomografia por impedância elétrica; *Colapso máximo ao final da manobra decrescente da PEEP (PEEP = 5cmH₂O) medido pela TIE.

Como mencionado no item 4.2.1, as análises dos gases sanguíneos foram realizadas após aumento da F_{iO_2} para 100% por 30 minutos. Por esse motivo, não houve registro sistemático da P_{aO_2} mantida durante a maior parte do protocolo. Assim, para provar o efeito da PEEP, e não da P_{aO_2} elevada, como modificador do esforço respiratório, foram realizados experimentos adicionais (2 suínos) com medidas repetidas na PEEP-Elevada e PEEP-Baixa, mantidos com P_{aO_2} constante (com ajustes na F_{iO_2}). Assim, após o a indução da lesão pulmonar e a titulação do esforço, os animais foram randomizados para ventilação com PEEP-Elevada ou PEEP-Baixa por 30 minutos seguidos por mais 30 minutos com a PEEP remanescente. Esta sequência foi repetida 3 vezes em cada animal, totalizando 12 aquisições.

5.1 Variáveis ventilatórias, gasométricas e hemodinâmicas

No início do período em respiração espontânea, o colapso pulmonar estimado pela TIE foi maior, e a PEEP foi menor no grupo PEEP-Baixa em comparação com o grupo PEEP-Elevada ($p < 0,001$ na comparação entre grupos para colapso e PEEP) (Figura 11).

Figura 11. Comportamento do colapso pulmonar cumulativo estimado pela tomografia por impedância elétrica durante a manobra decremental da PEEP (25 cmH₂O até 5 cmH₂O, em passos de 2 cmH₂O). As linhas vermelhas horizontais representam os intervalos de confiança da PEEP de acordo com a alocação para os grupos PEEP-Elevada (símbolo aberto) e PEEP-Baixa (símbolo fechado). Note que a diferença no valor da PEEP ajustada favoreceu o aumento do colapso pulmonar no grupo PEEP-Baixa ($P < 0,001$ para comparação entre grupos).

A P_{aO_2}/F_{iO_2} foi maior no grupo PEEP-Elevada em todo o protocolo e permaneceu maior no final, momento em que uma gasometria era coletada em condição padronizada usando ajustes ventilatórios semelhantes em ambos os grupos (PEEP de 10 cmH₂O e pressão de distensão de 15 cmH₂O) ($P = 0,009$ para a interação entre o tempo e os grupos) (Figura 12).

Figura 12. Comportamento de P_{aO_2}/F_{iO_2} em todo o protocolo nos grupos PEEP-Elevada e PEEP-Baixa. Note que P_{aO_2}/F_{iO_2} foi maior no grupo PEEP-Elevada em todo o protocolo e permaneceu maior no final, em parâmetros ventilatórios padronizados (*PEEP = 10 cmH₂O e pressão de distensão = 15 cmH₂O).

O volume corrente foi similar (~ 6 mL/kg) durante todo protocolo nos dois grupos. Após a randomização, a FR foi menor no grupo PEEP-Elevada, entretanto, sem diferença no pH (Tabela 3).

A PEEP e a complacência dinâmica do sistema respiratório (C_{DIN}) foram significativamente maiores após a randomização para o grupo PEEP-Elevada. A variação do pico de pressão transpulmonar (ΔP_L) foi menor após a titulação do esforço no grupo PEEP-Elevada, e não houve diferença para o pico da P_L entre os grupos (Tabela 3). Não houve diferença no comportamento das variáveis hemodinâmicas entre os grupos.

Tabela 3. Comportamento das variáveis respiratórias, troca gasosa e hemodinâmicas nos grupos PEEP Elevada e PEEP Baixa durante o período em respiração espontânea.

Variável	Grupo	Tempo				Grupo, <i>p</i>	Tempo x Grupo, <i>p</i>
		Tit. do Esforço	1h	8h	16h		
PEEP (cmH ₂ O)	PEEP Elevada PEEP Baixa <i>P</i>	7 ± 2 8 ± 3 0,379	15 ± 2 8 ± 3	15 ± 2 7 ± 2	15 ± 2 7 ± 2	< 0,001	0,422
V _C /kg (mL)	PEEP Elevada PEEP Baixa <i>P</i>	5,7 ± 0,4 6,2 ± 0,5 0,065	6,1 ± 0,6 6,4 ± 0,7	5,7 ± 0,6 6,0 ± 0,7	6,2 ± 0,8 6,3 ± 1,0	0,461	0,646
ΔP _L (cmH ₂ O)	PEEP Elevada PEEP Baixa <i>P</i>	25,2 ± 2,6 25,4 ± 2,7 0,919	17,8 ± 2,0 26,9 ± 2,7	15,6 ± 2,7 26 ± 4,1	15,9 ± 3,4 26,2 ± 4,8	< 0,001	0,203
Pico P _L (cmH ₂ O)	PEEP Elevada PEEP Baixa <i>P</i>	24 ± 3,2 24,1 ± 3,4 0,951	23,3 ± 4,5 26,4 ± 4,5	21 ± 2,6 24,3 ± 4,4	21,4 ± 2,3 24,8 ± 6,3	0,070	0,163
C _{DIN} (mL/cmH ₂ O)	PEEP Elevada PEEP Baixa <i>P</i>	7,5 ± 1,6 8,9 ± 2,3 0,201	11,2 ± 2 8,5 ± 1,6	12,2 ± 2,7 8,9 ± 4	13 ± 2,9 9,2 ± 3,5	< 0,05	< 0,05
FR (ipm)	PEEP Elevada PEEP Baixa <i>P</i>	56 ± 2 56 ± 4 0,839	36 ± 5 58 ± 4	36 ± 6 54 ± 9	36 ± 8 54 ± 11	< 0,001	0,529
pH	PEEP Elevada PEEP Baixa <i>P</i>	7,4 ± 0 7,3 ± 0,1 0,201	7,3 ± 0,1 7,3 ± 0,1	7,3 ± 0,1 7,3 ± 0,1	7,3 ± 0,1 7,3 ± 0,1	0,347	0,174
PaCO ₂ (mmHg)	PEEP Elevada PEEP Baixa <i>P</i>	52 ± 7 54 ± 5 0,483	67 ± 15 55 ± 9	61 ± 17 61 ± 12	60 ± 11 60 ± 16	0,288	0,902
Shunt (%)	PEEP Elevada PEEP Baixa <i>P</i>	19 ± 6 19 ± 6 1	11 ± 4 17 ± 6	8 ± 2 19 ± 8	8 ± 1 17 ± 5	< 0,001	0,079
PAM (mmHg)	PEEP Elevada PEEP Baixa <i>P</i>	83 ± 11 86 ± 11 0,635	79 ± 11 82 ± 8	77 ± 12 71 ± 6	79 ± 12 74 ± 5	0,297	0,207
PMAP (mmHg)	PEEP Elevada PEEP Baixa <i>P</i>	29 ± 6 26 ± 5 0,233	27 ± 5 27 ± 9	26 ± 2 26 ± 7	25 ± 2 27 ± 7	0,834	0,341

Valores apresentadas como média e desvio padrão obtidos em 13 animais (Grupo PEEP-Elevada *n* = 7; Grupo PEEP-Baixa *n* = 6). A comparabilidade dos grupos durante o momento “titulação do esforço” foi testada usando o teste *t* não pareado. A diferença entre os grupos em diferentes tempos durante a respiração espontânea (1 h, 8h e 16h) foi testada usando o modelo linear misto. Significância estatística foi aceita quando *P* < 0,05. V_C = volume corrente; P_L = pressão transpulmonar; C_{DIN} = complacência dinâmica do sistema respiratório; FR = frequência respiratória; PAM = pressão arterial média; PMAP = pressão media da artéria pulmonar.

5.2 Intensidade do esforço inspiratório

A intensidade do esforço, estimada pelo ΔP_{ES} , foi significativamente menor nos animais randomizados para o grupo PEEP-Elevada em comparação com o grupo PEEP-Baixa, apesar de níveis semelhantes de $\Delta EAdi$ entre os grupos (Figura 13).

A transição da PEEP utilizada na etapa “titulação do esforço” (tabela PEEP/ F_{iO_2}), para a ajustada no grupo “PEEP-Elevada” foi marcada por uma diminuição significativa da eficiência neuromecânica do diafragma ($\Delta P_{ES}/\Delta EAdi$: $2,1 \pm 1,1$ cmH₂O/ μ V vs. $0,8 \pm 0,2$ cmH₂O/ μ V, respectivamente; $P = 0,04$), fenômeno ilustrado na Figura 14, e de 28% na P_{IMAX} (Figura S7; Apêndice B). O efeito da PEEP no ΔP_{ES} também contribuiu para a redução do ΔP_L ($R^2 = 0,72$; $P < 0,001$).

Figura 13. Comportamento da variação da pressão esofágica (ΔP_{ES}) e da atividade elétrica do diafragma ($\Delta EAdi$) antes da randomização (titulação do esforço) e em três momentos durante o protocolo. Observe que o ΔP_{ES} foi mais negativo no grupo PEEP-Baixa do que no grupo PEEP-Elevada.

Figura 14. Representação da intensidade do esforço respiratório com pressão positiva expiratória final (PEEP) Baixa e Elevada em um animal com modelo grave da síndrome do desconforto respiratório agudo. De cima para baixo, curvas da pressão das vias aéreas (P_{VA}), pressão esofágica (P_{ES}) e atividade elétrica do diafragma (EAdi). Observe que a magnitude das variações negativas da pressão esofágica foi reduzida em aproximadamente 50% quando a PEEP foi aumentada de 7 cmH_2O para 15 cmH_2O , com EAdi semelhante.

Para manter o controle da ΔEAdi , animais do grupo PEEP-Baixa receberam doses maiores de sedativos do que o grupo PEEP-Elevada (Figura 15). O ajuste dos sedativos para controle do ΔEAdi no grupo PEEP-Elevada foi limitado devido à redução da frequência respiratória causada pelo aumento da PEEP em alguns animais.

Figura 15. Dosagens de fármacos sedoanalgésicos e anestésicos antes da randomização (titulação do esforço) e em três momentos ao longo do protocolo.

Nos experimentos adicionais, realizados com objetivo de provar o efeito da PEEP como modificador do esforço respiratório, verificou-se que o aumento da PEEP diminuiu sistematicamente, em módulo, as oscilações da pressão esofágica (ΔP_{ES} : $-8,4 \pm 2,6$ para $-4,1 \pm 1,4$; $P < 0,01$; Figura S8 disponível no Apêndice B).

5.3 Distribuição da ventilação regional

A distribuição da ventilação nas regiões ventral (ROI 1) e média (ROI 2) foi menor na respiração espontânea, em comparação com a ventilação controlada, nos grupos PEEP-elevada e PEEP-baixa (Figura 16A). Por outro lado, a respiração espontânea aumentou a ventilação na região dorsal (ROI 3), mais expressivamente no grupo PEEP baixa (70% maior em comparação com o período de paralisia muscular; Figura 16B). Não houve diferença entre o volume

corrente global medido durante a ventilação controlada e espontânea ($P = 0,78$ para o grupo PEEP-Baixa; $P = 0,88$ para o grupo PEEP-Elevada).

Figura 16. (A) Distribuição da ventilação em três regiões ventro-dorsais de mesma altura. (B) Inflação pulmonar adicional causada pelo esforço inspiratório, estimada pela razão da distribuição da ventilação durante a respiração espontânea com a durante a ventilação controlada ($\%Vent.ESP/\%Vent.CONT$), na 8ª hora do período em ventilação espontânea. ROI1 = ventral; ROI 2 = média; ROI 3 = dorsal.

5.4 Distribuição da inflamação pulmonar

A inflamação pulmonar global no início do protocolo foi semelhante entre os grupos ($K_i 4,4 \times 10^{-3} \pm 9,0 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ no grupo PEEP-Elevada e $K_i 4,0 \times 10^{-3} \pm 2,0 \times 10^{-3} \text{ min}^{-1}$ no grupo-PEEP Baixa). Houve aumento significativo da inflamação global após o período de ventilação mecânica espontânea em comparação ao 1º exame de PET-CT (ΔK_i) apenas para o grupo PEEP-Baixa (Figura 17; $P =$

0,03). Não houve diferença na comparação entre grupos para o ΔK_i global ($P = 0,22$).

Figura 17. Taxa de captação global do FGD-F¹⁸ (K_i) no primeiro e segundo exame de PET-CT nos grupos PEEP-Baixa. E PEEP-Elevada; * $P = 0,03$ (Dia 1 x Dia2).

A figura 18 mostra uma mudança na distribuição da inflamação pulmonar entre os grupos, havendo atenuação do Delta K_i nas regiões pobremente aeradas e não aeradas no grupo PEEP-Elevada ($P = 0,007$ para interação entre ROIs e grupos). No grupo PEEP-baixa, houve predomínio da inflamação nas regiões mais dependentes e próximas do diafragma (Figura 19).

Figura 18. Diferença na taxa da captação pulmonar do FDG-F¹⁸ (ΔK_i) entre o primeiro e o segundo exame de PET-CT, estratificado em compartimentos com diferentes densidades pulmonares (unidades Hounsfield).

Figura 19. Representação da taxa de captação do FDG-F¹⁸ (K_i) nos grupos PEEP Elevada e PEEP Baixa, no primeiro e no segundo dia, dispostos na vista coronal, sagital e axial. Pixels são representados na escala de cores de calor, em que cores mais claras indicam maior K_i .

5.5 Relação entre inflamação pulmonar com variáveis ventilatórias

De modo exploratório, avaliamos a relação entre a inflamação pulmonar em regiões pobremente aeradas e não aeradas com variáveis ventilatórias globais e regionais, através de regressão linear simples. Entre as variáveis, o ΔP_L no grupo PEEP-Baixa foi a única variável relacionada com o aumento da inflamação pulmonar em regiões pobremente aeradas ($R^2 = 0,81$; $P = 0,01$); e não aeradas ($R^2 = 0,77$; $P = 0,02$) (Figura 20). *Dados disponíveis na tabela S1 no Apêndice B.*

Figura 20. Relação entre a diferença na taxa da captação pulmonar do FGD-F18 (ΔK_i) entre o primeiro e o segundo exame de PET-CT em regiões pobremente aeradas (entre -500 e -101 UH) e não aeradas (entre -100 e 0 UH) e a média da variação da pressão transpulmonar pico (ΔP_L) durante o período de respiração espontânea.

6 DISCUSSÃO

Este foi o primeiro estudo a demonstrar o efeito da PEEP durante a respiração espontânea sobre a inflamação pulmonar, quantificada por PET-CT, em modelo experimental de SDRA grave. Nossos achados sugerem que o ajuste da PEEP capaz de minimizar o colapso pulmonar reduziu: 1) a intensidade do esforço muscular inspiratório; 2) a heterogeneidade da distribuição da ventilação causada pela respiração espontânea; e 3) a inflamação pulmonar em regiões não aeradas e pobremente aeradas, em comparação com animais ventilados com PEEP-Baixa (tabela PEEP/ F_{iO_2}).

6.1 PEEP-Elevada diminui a intensidade do esforço muscular inspiratório

O grupo PEEP-Elevada apresentou redução do ΔP_{ES} mantida durante o longo período de ventilação espontânea, mesmo com o aumento da E_{Adi} relacionado à titulação das medicações. Esse achado indica a estabilidade do desacoplamento neuromecânico causado pela PEEP elevada, provavelmente secundário ao aumento do volume pulmonar nesse grupo como resultado de maior inflação das regiões previamente aeradas e recrutamento alveolar (11). O efeito dos volumes pulmonares sobre a mecânica dos músculos respiratórios é bem descrito em estudos fisiológicos(12,13,27). Já na década de 1970, Milic-Emili *et al* reportaram que elevados volumes pulmonares restringiam a capacidade do diafragma em gerar pressão, independente do estímulo motor (ativação do nervo frênico), devido à diminuição da relação força-comprimento do diafragma(12). Comportamento semelhante entre PEEP e ΔP_{ES} foi

recentemente reportado em pacientes com SDRA, em que o esforço inspiratório foi maior na ventilação com PEEP baixa (5 cmH₂O) em comparação com PEEP elevada (15 cmH₂O)(28).

O efeito modulador da PEEP, que reduz a intensidade do esforço muscular, também foi provado com mudanças sistemáticas da PEEP em animais sob controle de outros parâmetros-chave que influenciam o centro respiratório (P_aO₂, P_aCO₂ e pH). Em todos os períodos em PEEP-Elevada, observou-se redução do ΔP_{ES} . Entretanto, não houve um comportamento padronizado do ΔE_{Adi} entre os animais: em um dos animais o ΔE_{Adi} foi mantido constante durante mudanças da PEEP; no segundo, houve depressão da E_{Adi} com o aumento da PEEP (Figura S8; Apêndice B). Esta resposta inconstante do ΔE_{Adi} sugere variabilidade entre indivíduos do reflexo de Hering-Breuer e também já foi reportada em pacientes após mudanças da PEEP(28) e do suporte ventilatório(29).

Por fim, também foi notada uma queda de 28% da P_{IMAX} após randomização para o grupo PEEP-Elevada, o que reforça não apenas o efeito modulador sobre o esforço dinâmico (ciclo a ciclo), como também sobre a capacidade máxima do músculo de gerar pressão.

6.2 PEEP-Elevada reduz a heterogeneidade da distribuição da ventilação causada pela respiração espontânea

Animais do grupo PEEP-Baixa apresentaram acentuado aumento da ventilação na região dorsal durante a respiração espontânea (quase duas vezes a ventilação dorsal em ciclos controlados), enquanto houve redução na região ventral. Esse resultado é um reflexo do intenso esforço inspiratório registrado em

um cenário de pulmão doente, o que provoca concentração de estresses nas regiões próximas ao diafragma, sobretudo nas regiões mais dorsais. Como consequência, acontece deformação excessiva dessas regiões, além de recrutamento cíclico, ambos relacionados à promoção de lesão pulmonar.

Um estudo prévio identificou, em animais com SDRA grave, mais de 15% de recrutamento cíclico medido por TC durante ventilação mecânica espontânea com PEEP baixa(11). Os autores também reportaram maior movimento de ar de regiões não dependentes para dependentes da gravidade (efeito *Pendelluft*) na PEEP baixa ($\sim 6\text{cmH}_2\text{O}$) em comparação com PEEP elevada ($\sim 16\text{cmH}_2\text{O}$)(11).

No grupo PEEP-Elevada, observamos uma maior ventilação na região dorsal, mesmo na ausência de esforço muscular, devido ao recrutamento pulmonar e à redução do gradiente vertical da pressão pleural atribuídos à PEEP elevada(30). Portanto, diante de um pulmão mais homogêneo e um menor esforço inspiratório, observamos alterações de menor magnitude na distribuição da ventilação em comparação ao grupo PEEP-Baixa (Figura 15B).

6.3 PEEP-Elevada atenua a inflamação pulmonar em regiões não aeradas e pobremente aeradas durante a respiração espontânea

No presente estudo, houve maior aumento da inflamação pulmonar no grupo PEEP-Baixa, sobretudo nas regiões não aeradas e pobremente aeradas em comparação à estratégia PEEP-Elevada. Essa diferença encontrada poderia ser explicada por pelo menos quatro mecanismos, todos relacionados à redução da pressão muscular no grupo PEEP-Elevada: 1) menor concentração de estresses regionais, 2) menos *Pendelluft*, 3) menos recrutamento cíclico e 4) menores frequências respiratórias em comparação ao grupo PEEP-Baixa. O

grupo PEEP-Baixa apresentou maior distribuição de ventilação para as regiões dependentes, as mesmas com maior quantidade de colapso pulmonar e pulmão pobremente aerado. Como consequência, mesmo não medindo as pressões pleurais dorsais, é razoável concluir que esse grupo tenha sido exposto a maior concentração de estresses, maior deformação regional e mais recrutamento cíclico, como já demonstrado(7,11). Recentemente, Kiss *et al* reportaram que animais mantidos em respiração espontânea com PEEP baixa tiveram produto pressão-tempo na região dorsal-caudal duas vezes aquele do grupo ventilado com PEEP elevada e que tal diferença não foi observada na região ventral(31). Nesse mesmo estudo(31), os autores observaram forte correlação entre a inflamação pulmonar e o gradiente de pressão transpulmonar nas zonas pulmonares dorsais durante a respiração espontânea com PEEP baixa ($r = 0.85$, $P < 0.05$), mas não com PEEP elevada ($r = 0.018$, $P = 0.97$). Esse padrão de distribuição heterogênea da pressão pleural após intensa contração diafragmática, mais negativa na região dependente da gravidade, já havia sido apontado anteriormente como a causa do fenômeno *pendelluft*(7) e de maior recrutamento cíclico(11,28). Finalmente, o aumento da frequência respiratória pode ter contribuído para o aumento de inflamação pulmonar no grupo PEEP-Baixa. Entretanto, como a frequência é um fenômeno necessariamente global, e os achados de aumento de inflamação se concentraram nas regiões não aeradas e pobremente aeradas, a frequência não poderia ser a única explicação do comportamento da inflamação.

Assim, evidências experimentais recorrentes reforçam a hipótese que o estresse pulmonar regional possa ser um mecanismo chave para inflamação. Valores mais altos da PEEP, além de reduzirem a amplitude do esforço

inspiratório, também favorecem um gradiente vertical da pressão pleural mais homogêneo, e conseqüentemente, uma expansão regional mais homogênea.

6.4 Perspectiva da respiração espontânea na SDRA grave

Anterior ao desenvolvimento desta tese, um estudo multicêntrico francês (ACURASYS) mostrou uma redução da mortalidade em pacientes ventilados com SDRA grave ($P_aO_2/F_iO_2 < 150$ mmHg) mantidos sem esforço muscular nas primeiras 48h da ventilação mecânica(32).

Acerca do tema, diversos estudos experimentais foram realizados para investigar os possíveis fatores atrelados à presença da respiração espontânea com piores desfechos (5,7,28,31,33–35). A partir destes, é notada uma tendência para que a respiração espontânea deva ser controlada ou interrompida na presença de acentuada heterogeneidade pulmonar e elevado ΔP_L (36,37).

Recentemente, Brochard *et al* expandiram o entendimento da LPIV ao definirem um novo conceito da lesão pulmonar relacionado ao esforço respiratório demasiado, denominado de lesão pulmonar auto induzida pelo paciente (P-SILI, do inglês “*patient self-inflicted lung injury*”)(38).

Entretanto, nos últimos meses, dois estudos mostraram resultados distintos do conhecimento fisiológico apresentado até o momento. O primeiro(39), que se tratou de uma análise retrospectiva de um grande estudo epidemiológico de pacientes com SDRA (Lung Safe), observou que a presença de respiração espontânea não foi associada a piores desfechos quando comparada à ventilação mecânica controlada, sobretudo nos pacientes com SDRA grave. Sendo um estudo de coorte, é possível que esse achado tenha

sido influenciado por viés de indicação, ou seja, ventilação espontânea tende a ser permitida naqueles pacientes que são menos graves. O segundo(40), *ROSE trial (Reevaluation of Systemic Early Neuromuscular Blockade)*, não mostrou diferença significativa na mortalidade em 90 dias entre o grupo que fez uso de bloqueador (cisatracúrio) e o grupo controle (sedação leve). Em ambos os grupos, pacientes foram ventilados com PEEP maior (~ 12 cmH₂O) do que a empregada no estudo ACURASYS (~ 9 cmH₂O), o que, à luz dos nossos achados, pode ter protegido os pacientes do braço controle dos efeitos deletérios da ventilação espontânea. Outro aspecto importante do estudo ROSE é que mais de 600 pacientes foram excluídos porque já estavam usando bloqueador neuromuscular. Portanto, os pacientes mais graves e que potencialmente se beneficiariam mais da intervenção podem ter ficado de fora.

Em nenhum dos dois trabalhos foi observada diferença na pressão de distensão do sistema respiratório (ΔP = pressão de platô [P_{PLAT}] - PEEP) entre os grupos com e sem respiração espontânea. Além disso, considerando que a P_{PLAT} reflete a pressão aplicada pelo ventilador e pelo músculo do paciente para gerar o V_C desejado, esse resultado pode, indiretamente, indicar baixo esforço inspiratório. Em pacientes com intenso esforço inspiratório é possível encontrar P_{PLAT} maior que a pressão de pico(40), comportamento não identificado nos dois estudos.

Nesta tese, mostramos que animais com PEEP elevada tiveram menor esforço inspiratório, apresentaram menor ΔP_L e inflamação pulmonar regional em comparação a animais com PEEP baixa e elevado esforço inspiratório. Nossos achados sugerem que a presença da respiração espontânea *per se* não é um fator determinante da lesão pulmonar, mas sim suas consequências em

termos de fenômenos regionais (estresse regional, recrutamento cíclico, *pendelluft*). Essas consequências sofrem influência dos parâmetros ventilatórios, como a PEEP.

7 CONCLUSÃO

Em modelo experimental de SDRA grave, o ajuste da PEEP capaz de minimizar o colapso pulmonar reduziu a intensidade do esforço muscular inspiratório e atenuou a inflamação pulmonar em regiões pobremente aeradas e não aeradas (áreas susceptíveis a LPV). Animais ventilados com a estratégia PEEP Elevada também tiveram menor heterogeneidade da distribuição da ventilação pulmonar, melhor mecânica pulmonar e troca gasosa.

8 REFERÊNCIAS

1. D'Angelo E, Sant'Ambrogio G, Agostoni E. Effect of diaphragm activity or paralysis on distribution of pleural pressure. *J Appl Physiol*. 1974;37(3):311–5.
2. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 2008;359(20):2095–104.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. Report of the American-European consensus conference on ARDS: Definitions, mechanisms, relevant outcomes and clinical trial coordination. *Intensive Care Med*.;20(3):225–32.
4. Bellani G, Laffey JG, Pham T, Fan E, Brochard L, Esteban A, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *JAMA*.2016;315(8):788.
5. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. Spontaneous breathing during lung-protective ventilation in an experimental acute lung injury model. *Crit Care Med*. 2012;40(5):1578–85.
6. Wrigge H, Zinserling J, Neumann P, Muders T, Magnusson A, Putensen C, et al. Spontaneous breathing with airway pressure release ventilation favors ventilation in dependent lung regions and counters cyclic alveolar collapse in oleic-acid-induced lung injury: a randomized controlled computed tomography trial. *Crit Care*. 2005;9(6):R780-9.
7. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Beraldo M a., Costa EL V, et al. Spontaneous Effort Causes Occult Pendelluft during Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(12):1420–7.
8. Hubmayr RD. Volutrauma and Regional Ventilation Revisited. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(12):1388–9.
9. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992;18(6):319–21.
10. Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Caramez MPR, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*.

- 2006;174(3):268–78.
11. Yoshida T, Roldan R, Beraldo MA, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, et al. Spontaneous Effort During Mechanical Ventilation: Maximal Injury With Less Positive End-Expiratory Pressure. *Crit Care Med*. 2016;44(8):e678-88.
 12. Pengelly LD, Alderson AM, Milic-Emili J. Mechanics of the diaphragm. *J Appl Physiol*. 1971;30(6):797–805.
 13. De Troyer A, Wilson TA. Effect of acute inflation on the mechanics of the inspiratory muscles. *J Appl Physiol*. 2009;107(50):315-323.
 14. Musch G, Venegas JG, Bellani G, Winkler T, Schroeder T, Petersen B, et al. Regional gas exchange and cellular metabolic activity in ventilator-induced lung injury. *Anesthesiology*. 2007;106(4):723–35.
 15. Musch G, Bellani G, Vidal Melo MF, Harris RS, Winkler T, Schroeder T, et al. Relation between shunt, aeration, and perfusion in experimental acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(3):292–300.
 16. De Prost N, Costa EL, Wellman T, Musch G, Winkler T, R. Tucci M, et al. Effects of surfactant depletion on regional pulmonary metabolic activity during mechanical ventilation. *J Appl Physiol*. 2011;111(5):1249–58.
 17. Costa EL V, Musch G, Winkler T, Schroeder T, Harris RS, Jones HA, et al. Mild endotoxemia during mechanical ventilation produces spatially heterogeneous pulmonary neutrophilic inflammation in sheep. *Anesthesiology*. 2010 Mar;112(3):658–69.
 18. de Prost N, Tucci MR, Melo MFV. Assessment of Lung Inflammation With 18 F-FDG PET During Acute Lung Injury. *Am J Roentgenol*. 2010 Aug;195(2):292–300.
 19. Jones HA. Inflammation imaging. *Proc Am Thorac Soc*. 2005;2(6):545–8.
 20. Jones HA, Sriskandan S, Peters AM, Pride NB, Krausz T, Boobis AR, et al. Dissociation of neutrophil emigration and metabolic activity in lobar pneumonia and bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1997;10(4):795–803.
 21. Jones HA, Clark RJ, Rhodes CG, Schofield JB, Krausz T, Haslett C. In vivo measurement of neutrophil activity in experimental lung inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(6):1635–9.
 22. Chen DL, Schuster DP. Positron emission tomography with

- [18F]fluorodeoxyglucose to evaluate neutrophil kinetics during acute lung injury. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol*. 2004;286(4 30-4):834–40.
23. Chen DL, Rosenbluth DB, Mintun MA, Schuster DP. FDG-PET imaging of pulmonary inflammation in healthy volunteers after airway instillation of endotoxin. Vol. 100, *Journal of Applied Physiology*. 2006. 1602–1609.
 24. Jones HA, Cadwallader KA, White JF, Uddin M, Peters AM, Chilvers ER. Dissociation between respiratory burst activity and deoxyglucose uptake in human neutrophil granulocytes: Implications for interpretation of 18F-FDG PET images. *J Nucl Med*. 2002;43(5):652–7.
 25. Costa EL V, 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.
 26. Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. 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.
 27. Kim MJ, Druz WS, Danon J, Machnach W, Sharp JT. Mechanics of the canine diaphragm. *J Appl Physiol*. 1976;41(3):369–82.
 28. Morais CCA, Koyama Y, Yoshida T, Plens GM, Gomes S, Lima CAS, et al. High Positive End-Expiratory Pressure Renders Spontaneous Effort Noninjurious. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197(10):1285–96.
 29. Piquilloud L, Beloncle F, Richard J-C, Mancebo J, Mercat A, Brochard L. Information conveyed by electrical diaphragmatic activity during unstressed, stressed and assisted spontaneous breathing: a physiology study. *Ann Intensive Care*. 2019;1–14.
 30. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, et al. Recruitment and Derecruitment During Acute Respiratory Failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(1):122–30.
 31. Kiss T, Bluth T, Braune A, Huhle R, Denz A, Herzog M, et al. Effects of Positive End-Expiratory Pressure and Spontaneous Breathing Activity on Regional Lung Inflammation in Experimental Acute Respiratory Distress Syndrome. *Crit Care Med*. 2019;47(4):e358–65.

32. Papazian L, Forel J-M, Gacouin A, Penot-Ragon C, Perrin G, Loundou A, et al. Neuromuscular Blockers in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2010;363(12):1107–16.
33. Yoshida T, Uchiyama A, Matsuura N, Mashimo T, Fujino Y. The Comparison of Spontaneous Breathing and Muscle Paralysis in Two Different Severities of Experimental Lung Injury*. *Crit Care Med*. 2013;41(2):536–45.
34. Carvalho NC, Güldner A, Beda A, Rentzsch I, Uhlig C, Dittrich S, et al. Higher Levels of Spontaneous Breathing Reduce Lung Injury in Experimental Moderate Acute Respiratory Distress Syndrome*. *Crit Care Med*. 2014;42(11):e702–15.
35. Magalhães PAF, De Padilha GA, Moraes L, Santos CL, De Maia LA, Braga CL, et al. Effects of pressure support ventilation on ventilator-induced lung injury in mild acute respiratory distress syndrome depend on level of positive end-expiratory pressure. *Eur J Anaesthesiol*. 2018;35(4):298–306.
36. Brochard L. Ventilation-induced lung injury exists in spontaneously breathing patients with acute respiratory failure: Yes. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):250–2.
37. Yoshida T, Fujino Y, Amato MBP, Kavanagh BP. Fifty years of research in ards spontaneous breathing during mechanical ventilation risks, mechanisms, and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):985–92.
38. Brochard L, Slutsky A, Pesenti A. Mechanical ventilation to minimize progression of lung injury in acute respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(4):438–42.
39. van Haren F, Pham T, Brochard L, Bellani G, Laffey J, Dres M, et al. Spontaneous Breathing in Early Acute Respiratory Distress Syndrome: Insights From the Large Observational Study to UNderstand the Global Impact of Severe Acute Respiratory FailurE Study. *Crit Care Med*. 2019;47(2):229–38.
40. Moss M, Huang DT, Brower RG, Ferguson ND, Ginde AA, Gong MN, et al. Early neuromuscular blockade in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2019;380(21):1997–2008.

Apêndice A – Medidas de parâmetros fisiológicos

1.1 Tomografia por impedância elétrica

A tomografia por impedância elétrica – TIE (Enlight 1800, TIMPEL S.A., São Paulo, Brasil) foi utilizada para avaliar a distribuição da ventilação e o colapso pulmonar em diferentes valores de PEEP. As imagens de uma seção transversal do tórax foram geradas após a injeção de correntes elétricas alternadas através de eletrodos aplicados ao redor do tórax, logo abaixo da axila (Figura S1-A) (1).

A reconstrução da imagem foi feita por algoritmos que projetam as medidas de resistividade elétrica em uma matriz de 32 x 32 pixels, onde cada pixel descreve a diferença de impedância em relação a um trecho tomado como referência (Figura S1-B). A orientação espacial da imagem da TIE representa um corte axial do tórax, semelhante à imagem da tomografia computadorizada de raios X, com o lado direito localizado à esquerda da imagem e a região anterior (ventral) no topo da imagem.

Figura S1. (A) Posicionamento da cinta com 32 eletrodos no tórax do animal, logo abaixo da axila. (B) Imagem da tomografia por impedância elétrica projetada em uma matriz de 32 x 32 pixels. As cores azuis escuras e claras representam, respectivamente, áreas com menor e maior variação da ventilação pulmonar. Fonte: Arquivos do autores.

Avaliação do Colapso e Hiperdistensão Pulmonar

O Enlight 1800 utiliza o método desenvolvido por Costa *et al*(2) para estimar o colapso e hiperdistensão pulmonar usando informações regionais (complacência do pixel) durante uma manobra decremental da PEEP. Em cada etapa da PEEP, a complacência regional é calculada a partir da quantidade de ar que entra no pulmão (ΔZ) e da pressão elástica do sistema respiratório ($P_{elástica}$) estimada através do método dos mínimos quadrados, o que dispensa a presença de pausas inspiratórias. Dessa forma, a complacência em cada pixel é estimada como: $Complacência_{pixel} = \Delta Z / P_{elástica}$

Este método pressupõe que a redução da complacência do pixel em níveis de PEEP acima da PEEP de melhor complacência indica hiperdistensão. Da mesma forma, assume que a perda de complacência nos níveis de PEEP abaixo da PEEP de melhor complacência indica a existência de colapso pulmonar.

1.2 Monitoração da pressão esofágica

Um cateter com balão (Cooper Surgical, Trumbull, CT, USA) foi introduzido no esôfago por via transoral, depois de esvaziado (Figura S2-A). O cateter esofágico foi suavemente avançado a uma profundidade de cerca de 45 cm para atingir o estômago, conectado ao sistema de aquisição de sinais (Odin 1400, Lynx Technology, São Paulo, Brasil) com uma torneira de três vias e inflado com 0,6 mL, partindo de uma pressão negativa de -30 cmH₂O (menor volume do faixa de volume não estressado do cateter; Figura S2-B). A posição intragástrica do cateter era confirmada por uma deflexão positiva da pressão durante uma leve compressão manual epigástrica manual. Posteriormente, o cateter foi progressivamente tracionado, até o aparecimento de artefatos cardíacos nos traçados da pressão esofágica (P_{ES})(3). Na sequência, o balão foi inflado progressivamente (a cada 0,2 mL) até obter às maiores variações da P_{ES} (inspiratórias e expiratórias)(4).

Três Compressões manuais externas na caixa torácica foram aplicadas durante uma pausa expiratória (manobra de “Baydur” modificada)(5) para verificar mudanças na pressão transpulmonar ($PL = P_{VA} - P_{ES}$). A medida era

considerada confiável quando a relação $\Delta P_{ES}/\Delta P_{VA}$ estivesse entre 0,8 e 1,2 (Figura S2-C). Caso contrário, o volume do balão era verificado novamente ou o cateter era reposicionado(4).

Com o objetivo de evitar um erro sistemático na medida causado por possíveis vazamentos ao longo do tempo, todas as aquisições da P_{ES} foram antecedidas de uma desinsuflação do balão até -30 cmH₂O e re-inflação com o volume obtido para a melhor relação $\Delta P_{ES}/\Delta P_{VA}$,

Figura S2. (A) Cateter com balão esofágico (Cooper Surgical, Trumbull, CT, USA); Fonte: Disponível em: www.coopersurgical.com. (B) Curva pressão-volume in vivo do balão esofágico obtida em suíno ventilado com PEEP 10 cmH₂O; Fonte: Arquivos do LIM-09. (C) Curvas de P_{VA} , P_{ES} e P_L durante compressões manuais externas na caixa torácica (área sombreada). Note que a compressão torácica manual eleva a P_{VA} e P_{ES} igualmente (mínima mudança na P_L). Nesta ilustração, a relação $\Delta P_{ES}/\Delta P_{VA}$ foi 0,89, indicando a colocação adequada do balão. Fonte: Arquivos dos autores.

1.3 Monitoração da atividade elétrica do diafragma

A demanda ventilatória do animal foi estimada através da atividade elétrica do diafragma (EAdi - do inglês “*electrical activity of the diaphragm*”). Esta variável representa a despolarização das células musculares do diafragma induzida pela atividade elétrica gerada nos centros respiratórios(6).

A avaliação da EAdi foi possibilitada por um cateter com eletrodos de eletromiografia (12 Fr / 125 cm, Nº referência 6685787, Maquet Critical Care), posicionados no 1/3 distal do esôfago e conectados a um sistema de tratamento de sinal implementado em um ventilador disponível comercialmente (Servo-i, Maquet Critical Care, Sweden).

O cateter foi posicionado segundo a recomendação do fabricante, a saber, quando as derivações centrais dos eletrodos estivessem destacadas em azul, que indica a proximidade dos eletrodos centrais com o diafragma (Figura S3). Se as derivações superiores estivessem destacadas, o cateter era levemente tracionado. Opostamente, caso as derivações inferiores estivessem destacadas, o cateter era levemente inserido. Todas as aquisições da EAdi foram antecedidas da confirmação de adequado posicionamento do cateter.

Figura S3. Ilustração do cateter com eletrodos posicionados no 1/3 inferior do esôfago. O posicionamento adequado do cateter é confirmado quando as derivações centrais dos eletrodos estão destacadas em azul.

1.4 Quantificação da inflamação pulmonar por PET-CT

A quantificação da inflamação pulmonar foi realizada através de índices dinâmicos (modelos bicompartimental e tricompartimental) derivados da cinética do FDG-F¹⁸, durante um período de 60 minutos, a partir da injeção intravenosa do radiofármaco.

Modelo bicompartimental (Patlak)

O modelo proposto por Patlak *et al*(7) é composto por um compartimento central, que tem rápido equilíbrio com o plasma sanguíneo e um compartimento periférico no qual o radiofármaco fica irreversivelmente preso (Figura S4). A análise gráfica é baseada em um gráfico x-y no qual o eixo-y representa a atividade de FDG-F¹⁸ em um ROI normalizada para a atividade plasmática e o eixo-x é a integral da atividade plasmática no tempo normalizado para a atividade plasmática(7). A taxa de captação do FDG-F¹⁸ (K_i) na ROI é a inclinação da reta da regressão linear (Figura 9B). Este modelo foi utilizado para gerar as imagens paramétricas.

Modelo tricompartimental (Sokoloff)

O modelo tricompartimental, proposto por Sokoloff *et al*(8), possui o compartimento sanguíneo e dois teciduais, chamados de precursor e metabólico (Figura S4). As taxas de transferência caracterizam o transporte entre compartimentos: k₁ quantifica o transporte de FDG-F¹⁸ do sangue para o tecido (compartimento precursor) por unidade de volume pulmonar; k₂ quantifica o transporte do marcador do compartimento precursor de volta ao sangue; e k₃ caracteriza a fosforilação de FDG-F¹⁸ em FDG-F¹⁸-6-fosfato (compartimento metabólico), que é considerado proporcional à atividade da hexoquinase(8). A partir desses compartimentos, podem ser calculadas a taxa de transferência de FDG-F¹⁸ do plasma para o tecido (K_i) e a distribuição de volume do compartimento precursor (F_e) como uma fração do volume pulmonar:

$$F_e = k_1 / (k_2 + k_3)$$

$$K_i = F_e \times k_3$$

Modelo bicompartimental (Patlak)

Modelo tricompartimental (Sokoloff)

Figura S4. Cinética do FDG-F¹⁸ quantificada pelos modelos bicompartimental e tricompartimental. Setas indicam a direção do transporte da massa. $C_p(t)$ = concentração de FDG no plasma; $C_m(t)$ = concentração de FGD fosforilado; $C_e(t)$ = concentração de FDG extravascular.

Função de entrada dos modelos

A função de entrada dos modelos (*input function*) foi estimada a partir de uma região de interesse sobre o ventrículo direito (ROI_{VD} ; delineada no centro ventrículo com 8 mm²). As atividades plasmáticas de FDG-F¹⁸ das amostras de sangue foram usadas para calibrar a ROI_{VD} (Figura S5).

Figura S5. Concentração de FDG-F18 na região de interesse sobre o plasma, ventrículo direito (ROI_{VD}), a ROI_{VD} calibrada pela atividade plasmática (função de entrada).

1.5 Cálculo do *shunt*

Amostras de sangue venoso misto e arterial foram coletadas com seringas heparinizadas $F_iO_2 = 100\%$. O *shunt* foi calculado automaticamente pelo equipamento ABL800FLEX (Radiometer Medical Aps, Dinamarca) segundo a equação apresentada por Siggaard-Andersen *et al* (9, 10) e Wandrup JH *et al* (11):

$$\frac{\dot{Q}_s}{\dot{Q}_t} = \frac{1}{1 + \frac{ctO_2(a - \bar{v})}{ctO_2(A) - ctO_2(a)}}$$

Onde:

$\dot{Q}_s$ é o *shunt* pulmonar fisiológico (mL/min);

$\dot{Q}_t$ é o débito cardíaco (mL/min);

$ctO_2(a)$ é o conteúdo de oxigênio no sangue arterial;

$ctO_2(v)$ é o conteúdo de oxigênio no sangue venoso misto;

$ctO_2(A)$ é o conteúdo de oxigênio alveolar;

Mais informações no manual do ABL800FLEX disponível em:
<http://www.healthandcareni.net/stlabs/webhb/poct/documents/poct%20abl800%20man.pdf>

Referências

1. Costa EL, Lima RG, Amato MB. Electrical impedance tomography. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(1):18–24.
2. Costa EL V, 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.
3. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(5):520–31.
4. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, Rittayamai N, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting:

- meaning, usefulness and perspectives. *Intensive Care Med.* 2016;42(9):1360–73.
5. Baydur A, Behrakis PK, Zin WA, Jaeger M, Milic-Emili J. A simple method for assessing the validity of the esophageal balloon technique. *Am Rev Respir Dis.* 1982;126(5):788–91.
 6. Sinderby C, Navalesi P, Beck J, Skrobik Y, Comtois N, Friberg S, et al. Neural control of mechanical ventilation in respiratory failure. *Nat Med.* 1999;5(12):1433–6.
 7. Patlak CS, Blasberg RG, Fenstermacher JD. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983;3(1):1–7.
 8. Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Rosiers MH Des, Patlak CS, Pettigrew KD, et al. The [¹⁴C]Deoxyglucose Method for the Measurement of Local Cerebral Glucose Utilization: Theory, Procedure, and Normal Values in the Conscious and Anesthetized Albino Rat. *J Neurochem.* 1977;28(5):897–916.
 9. Siggaard-Andersen O, Wimberley PD, Fogh-Andersen N, Gothgen IH. Measured and derived quantities with modern pH and blood gas equipment: calculation algorithms with 54 equations. *Scand J Clin Lab Invest.* 1988; 48, Suppl 189: 7-15.
 10. Siggaard-Andersen O, Gothgen IH, Wimberley PD, Fogh-Andersen N. The oxygen status of the arterial blood revised: relevant oxygen parameters for monitoring the arterial oxygen availability. *Scand J Clin Lab Invest.* 1990; 50, Suppl 203: 17-28.
 11. Wandrup JH. Oxygen uptake in the lungs. *Blood Gas News.* 1992; 1,1: 35.

Apêndice B - Dados suplementares

Sample Size For Comparing Two Means

Input Data			
Confidence Interval (2-sided)	95%		
Power	80%		
Ratio of sample size (Group 2/Group 1)	1		
	Group 1	Group 2	Difference*
Mean	0.0077	0.013	-0.0053
Standard deviation	0.0015	0.004	
Variance	0.00000225	0.000016	
Sample size of Group 1	6		
Sample size of Group 2	6		
Total sample size	12		

*Difference between the means

Results from OpenEpi, Version 3, open source calculator--SSMean
Print from the browser with ctrl-P
or select text to copy and paste to other programs.

Figura S6. O tamanho amostral estimado através do programa OpenEpi (Versão 3.01, Emory University, Rollins School of Public Health, 2013).

Figura S7. Ilustração do comportamento da pressão inspiratória máxima (P_{IMAX}) após randomização para PEEP-Elevada. Observe a diferença na amplitude da deflexão negativa entre a PEEP-Baixa e PEEP-Elevada.

Figura S8. Efeito da PEEP na variação da pressão esofágica (ΔP_{es}) durante constante pressão arterial de oxigênio (P_{aO_2}) em dois experimentos (A e B). Note que o aumento da PEEP diminuiu sistematicamente a ΔP_{ES} . Abreviações: ΔE_{adi} = variação da atividade elétrica do diafragma; P_{aCO_2} = pressão arterial de gás carbônico; V_T = volume corrente.

Tabela S1. R² entre a inflamação pulmonar em regiões pobremente aeradas e não aeradas com algumas variáveis ventilatórias globais (ΔP_{ES} , ΔP_L e FR) e regionais (%Vent.ESP e razão %Vent.ESP/%Vent.CONT na região dorsal), através de regressão linear simples.

Modelo	Grupos	
	PEEP-Elevada	PEEP-Baixa
ΔK_i pobremente aerado e ΔP_{ES}	0,28	0,06x10 ⁻⁴
ΔK_i não aerado e ΔP_{ES}	0,34	0,04
ΔK_i pobremente aerado e P_{VENT}	0,13	0,09
ΔK_i não aerado e P_{VENT}	0,06	0,09
ΔK_i pobremente aerado e ΔP_L	0,28	0,81*
ΔK_i não aerado e ΔP_L	0,11	0,77*
ΔK_i pobremente aerado e FR	0,04	0,07
ΔK_i não aerado e FR	0,01x10 ⁻¹	0,01
ΔK_i pobremente aerado e %Vent.ESP ROI3	0,19	0,04x10 ⁻⁴
ΔK_i não aerado e %Vent.ESP ROI3	0,19	0,08x10 ⁻¹
ΔK_i pobremente aerado e %Vent.ESP /%Vent.CONT ROI3	0,04x10 ⁻²	0,06
ΔK_i não aerado e %Vent.ESP /%Vent.CONT ROI3	0,05x10 ⁻²	0,01x10 ⁻¹

Legenda: ΔK_i = Diferença na taxa da captação pulmonar do FGD-F¹⁸ (ΔK_i) entre o primeiro e o segundo exame de PET-CT; ΔP_{ES} = variação da pressão esofágica; P_{VENT} = pressão inspiratória gerada pelo ventilador mecânico; ΔP_L = variação da pressão transpulmonar pico; FR = frequência respiratória; %Vent.ESP = distribuição da ventilação durante ventilação espontânea; %Vent.ESP /%Vent.CONT = razão entre a distribuição da ventilação espontânea e controlada; ROI3 = região dorsal. *P < 0,05.

Apêndice C - Produção científica vinculada ao programa de Pneumologia

Artigo nº.	Informações (autores, título, revista, ano e fator de impacto):
1	<p>FUMAGALLI, JACOPO; SANTIAGO, ROBERTA R. S.; TEGGIA DROGHI, MADDALENA; ZHANG, CHANGSHENG; FINTELMANN, FLORIAN J.; TROSCHER, FABIAN M.; MORAIS, CAIO C. A.; AMATO, MARCELO B. P.; KACMAREK, ROBERT M.; BERRA, LORENZO; PALMA, SOPHIA; LARSON, GRANT M.; KANEKI, SHIGERU W.; FISHER, DANIEL; REZOAGLI, EMANUELE; PIRRONE, MASSIMILIANO; MARRAZZO, FRANCESCO; ZHANG, HUI; ZHAO, JING. LUNG RECRUITMENT IN OBESE PATIENTS WITH ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME.</p> <p>REVISTA (ANO): ANESTHESIOLOGY (2019) FATOR DE IMPACTO: 6,523</p>
2	<p>MORAIS, CAIO C. A.; KOYAMA, YUKIKO; YOSHIDA, TAKESHI; PLENS, GLAUCO M.; GOMES, SUSIMEIRE; LIMA, CRISTHIANO A. S.; RAMOS, OZIREZ P. S.; PEREIRA, SÉRGIO M.; KAWAGUCHI, NAOMASA; YAMAMOTO, HIROFUMI; UCHIYAMA, AKINORI; BORGES, JOÃO B.; VIDAL MELO, MARCOS F.; TUCCI, MAURO R.; AMATO, MARCELO B. P.; KAVANAGH, BRIAN P.; COSTA, EDUARDO L. V.; FUJINO, YUJI. HIGH POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE RENDERS SPONTANEOUS EFFORT NONINJURIOUS.</p> <p>REVISTA (ANO): AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE (2018) FATOR DE IMPACTO: 15,23</p>
3	<p>BACHMANN, M CONSUELO; MORAIS, CAIO; BUGEDO, GUILLERMO; BRUHN, ALEJANDRO; MORALES, ARTURO; BORGES, JOÃO B; COSTA, EDUARDO; RETAMAL, JAIME. ELECTRICAL IMPEDANCE TOMOGRAPHY IN ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME.</p> <p>REVISTA (ANO): CRITICAL CARE (2018) FATOR DE IMPACTO: 6,425</p>
4	<p>PLENS, GLAUCO M; MORAIS, CAIO CA; NAKAMURA, MARIA A; SOUZA, PATRICIA N; AMATO, MARCELO BP; TUCCI, MAURO R; COSTA, EDUARDO LV. EFFECT OF CARDIOGENIC OSCILLATIONS ON TRIGGER DELAY DURING PRESSURE SUPPORT VENTILATION.</p> <p>REVISTA (ANO): RESPIRATORY CARE (2018) FATOR DE IMPACTO: 2,07</p>
5	<p>YOSHIDA, TAKESHI; AMATO, MARCELO B. P.; GRIECO, DOMENICO LUCA; CHEN, LU; LIMA, CRISTHIANO A. S.; ROLDAN, ROLLIN; MORAIS, CAIO C. A.; GOMES, SUSIMEIRE; COSTA, EDUARDO L. V.; CARDOSO, PAULO F. G.; CHARBONNEY, EMMANUEL; RICHARD, JEAN-CHRISTOPHE M.; BROCHARD, LAURENT; KAVANAGH, BRIAN P. ESOPHAGEAL MANOMETRY AND REGIONAL TRANSPULMONARY PRESSURE IN LUNG INJURY.</p> <p>REVISTA (ANO): AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE (2018) FATOR DE IMPACTO: 15,23</p>
6	<p>PEREIRA, SÉRGIO M.; TUCCI, MAURO R.; MORAIS, CAIO C. A.; SIMÕES, CLAUDIA M.; TONELOTTO, BRUNO F. F.; POMPEO, MICHEL S.; KAY, FERNANDO U.; PELOSI, PAOLO; VIEIRA, JOAQUIM E.; AMATO, MARCELO B. P. INDIVIDUAL POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE SETTINGS OPTIMIZE INTRAOPERATIVE MECHANICAL VENTILATION AND REDUCE POSTOPERATIVE ATELECTASIS.</p> <p>REVISTA (ANO): ANESTHESIOLOGY (2018). FATOR DE IMPACTO: 6,523</p>

7	YOSHIDA, TAKESHI; NAKAMURA, MARIA APARECIDA MIYUKI; MORAIS, CAIO C. A. ; AMATO, MARCELO B.P.; KAVANAGH, BRIAN P . REVERSE TRIGGERING CAUSES AN INJURIOUS INFLATION PATTERN DURING MECHANICAL VENTILATION.
	REVISTA (ANO): AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE (2018). FATOR DE IMPACTO: 15,239
8	MORAIS, CAIO C. A. ; DE SANTIS SANTIAGO, ROBERTA R.; FILHO, JOSÉ R. B. DE OLIVEIRA; HIROTA, ADRIANA S.; PACCE, PEDRO H. D.; FERREIRA, JULIANA C.; CAMARGO, ERICK D. L. B.; AMATO, MARCELO B. P.; COSTA, EDUARDO L. V. . MONITORING OF PNEUMOTHORAX APPEARANCE WITH ELECTRICAL IMPEDANCE TOMOGRAPHY DURING RECRUITMENT MANEUVERS.
	REVISTA (ANO): AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE (2017). FATOR DE IMPACTO: 15,239
9	FUMAGALLI, JACOPO; BERRA, LORENZO; ZHANG, CHANGSHENG; PIRRONE, MASSIMILIANO; SANTIAGO, ROBERTA R. DE SANTIS; GOMES, SUSIMEIRE; MAGNI, FEDERICO; DOS SANTOS, GLAUCIA A. B.; BENNETT, DESMOND; TORSANI, VINICIUS; FISHER, DANIEL; MORAIS, CAIO ; AMATO, MARCELO B. P.; KACMAREK, ROBERT M. TRANSPULMONARY PRESSURE DESCRIBES LUNG MORPHOLOGY DURING DECREMENTAL POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE TRIALS IN OBESITY*.
	REVISTA (ANO): CRITICAL CARE MEDICINE (2017). FATOR DE IMPACTO: 6,63
10	TUCCI, M. R.; COSTA, E. L. V.; NAKAMURA, M. A.; MORAIS, C. C. A. . NONINVASIVE VENTILATION FOR ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME: THE IMPORTANCE OF VENTILATOR SETTINGS.
	REVISTA (ANO): JOURNAL THORACIC DISEASE (2016). FATOR DE IMPACTO: 1,804