Karina Tavares Timenetsky

Imagem e mecânica pulmonar regional em duas estratégias protetoras de ventilação mecânica (ARDSNet versus PEEP ajustada pela tomografia de impedância elétrica): um estudo de longo prazo em modelo experimental

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

Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

São Paulo

2012

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Timenetsky, Karina Tavares

Imagem e mecânica pulmonar regional em duas estratégias protetoras de ventilação mecânica (ARDSNet versus PEEP ajustada pela tomografia de impedância elétrica) : um estudo de longo prazo em modelo experimental / Karina Tavares Timenetsky. -- São Paulo, 2012.

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

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Respiração artificial 2.Lesão pulmonar aguda 3.Síndrome do desconforto respiratório agudo 4.Colapso pulmonar 5.Impedância elétrica

USP/FM/DBD-030/12

DEDICATÓRIA

Aos meus pais por toda a dedicação, amor, incentivo, sabedoria e amizade por todos esses anos da minha vida. Por estarem sempre presentes e apoiando as minhas escolhas.

A minha avó Therezinha e ao meu avô Eugênio pelo amor, carinho e incentivo. A minha avó Therezinha por sempre acreditar em mim e por todas as suas orações e que tenho certeza que continua orando por todos.

A minha irmã pela amizade, amor, apoio e incentivo.

Ao Leonardo, marido e companheiro pelo seu amor, apoio, compreensão e paciência nesses anos de dedicação à tese.

AGRADECIMENTOS

Ao Marcelo Amato, meu orientador, pela oportunidade oferecida. Com certeza apreendi muita coisa, conhecimento que levarei para toda a vida e que espero dissimular também.

Ao João Batista, pessoa responsável por me trazer ao laboratório, sempre apoiando, incentivando e acreditando nas pessoas.

A Susimeire Gomes, pelo apoio nos experimentos e pela ajuda.

Ao Marcelo Beraldo, pela amizade, apoio, incentivo ao longo destes anos.

Ao Mauro Tucci, pelo apoio, amizade, carinho, incentivo, companheirismo, disposição em ajudar sempre que necessário e em todos os momentos, e paciência.

A todos aqueles que tornaram essa tese possível, permanecendo horas e noites viradas: Raquel Belmino, Adriana Hirota, Ricardo Cordioli, Eduardo Leite, Toufen___, Vinicius Torsani, Otilia Batista, Guilherme Buzon.

Aos meus amigos que entenderam muitas vezes minha ausência e me apoiaram durante todos esses anos.

A minha família conquistada nesses últimos 10 anos ao lado do meu marido

Leonardo, meus sogros e meus cunhadas e cunhadas pelo apoio, carinho, incentivo e compreensão em momentos de ausência.

Normalização 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 siglas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Síndrome do desconforto respiratório agudo	1
1.2 Estratégias ventilatórias protetoras	4
1.3 Métodos de ajuste da ventilação protetora	6
1.4 Justificativa do estudo	9
2. OBJETIVOS	11
3. MATERIAIS E MÉTODOS	12
3.1 Local do estudo	12
3.2 Delineamento do estudo	12
3.2.1 Preparo dos animais e monitorização	13
3.2.1.1 Tomografia de impedância elétrica	15
3.2.1.2 Monitorização hemodinâmica	17
3.3 Outros cuidados	18
3.4 Indução da lesão pulmonar	18
3.5 Estratégias de ventilação mecânica	20
3.5.1 Estratégia de PEEP titulada pela TIE (PEEP_{TIE})	21

3.5.2	Estratégia ARDSNet	23
3.6	Tomografia computadorizada	23
3.7	Análise da mecânica pulmonar e imagem	24
3.8	Sacrifício e descarte do animal	28
3.9	Tamanho da amostra e análise estatística	30
4.	RESULTADOS	31
4.1	Comparação dos grupos na ventilação padrão pós-LPIV	31
4.2	Comparação dos grupos na zero hora e 42h do protocolo	34
4.3	Ventilação padrão ao final do estudo - alterações na oxigenação e na mecânica pulmonar determinada por cada estratégia	45
5.	DISCUSSÃO	50
6.	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	60
7.	CONCLUSÕES	61
8.	ANEXOS	62
9.	REFERÊNCIAS	69

Lista de Abreviaturas

SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
LPA	Lesão pulmonar aguda
LPIV	Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica
PEEP	do inglês “ <i>Positive End Expiratory Pressure</i> ” – pressão expiratória final positiva
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio.
OLA	“ <i>Open Lung Approach</i> ”
TIE	Tomografia de impedância elétrica.
TC	Tomografia computadorizada
VC	Volume corrente.
PCV	do inglês “ <i>Pressure Controlled Ventilation</i> ” – modo de ventilação pressão controlada.
FR	Frequência respiratória.
SF	Solução fisiológica
CPAP	“ <i>Continuous Positive Airway Pressure</i> ” – do inglês, pressão positiva Contínua sob as vias aéreas.
ROI	“ <i>Region of Interest</i> ” – do inglês, região de interesse.
TGI	“ <i>Tracheal Gas Insuflation</i> ” – do inglês, insuflação de gás traqueal

Lista de Siglas

cmH ₂ O	centímetros de água
PaO ₂	pressão arterial de oxigênio
PaCO ₂	Pressão arterial de gás carbônico.
mL	Mililitros.
NaCl	Cloreto de sódio
KCL	Cloreto de potássio.
mL/kg	mililitros/kilograma
I:E	relação do tempo inspiratório e expiratório.
Rpm	Respirações por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio.

Lista de Figuras

Figura 1 - Representação do posicionamento dos eletrodos da Tomografia de impedância elétrica ao redor do tórax.....	16
Figura 2 - Esquema da manobra de recrutamento e titulação da PEEP no grupo PEEP _{TIE}	22
Figura 3 - Representação das regiões gravitacionais, utilizadas para avaliar a distribuição da ventilação e complacência regional pela tomografia de impedância elétrica.....	26

Figura 4 - Corte de tomografia computadorizada representação as regiões gravitacionais e a escolha das regiões de interesse (ROI) para avaliação da complacência regional e atelectasia cíclica.....	26
Figura 5 - Corte de tomografia computadorizada para representação da escolha das regiões de interesse (ROI) para a quantificação de tecido não aerado (soma do pulmão direito com esquerdo).....	27
Figura 6 – Curva P-V (Pós-LPIV).....	33
Figura 7 – Complacência Regional (TIE).....	34
Figura 8- $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (ao longo do tempo).....	36
Figura 9 – PEEP (ao longo do tempo).....	37
Figura 10 – Pressão de platô (ao longo do tempo).....	38
Figura 11 – Delta de pressão (ao longo do tempo).....	39
Figura 12 – Complacência regional (TIE).....	42
Figura 13 – Complacência regional (TC).....	43
Figura 14 – Atelectasia cíclica.....	44
Figura 15 – Tecido não-aerado.....	45
Figura 16 – Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$	46
Figura 17 – Complacência pulmonar.....	47
Figura 18 – Curva P-V.....	48
Figura 19 – Complacência Regional (TIE).....	49

Título: Imagem e mecânica pulmonar regional em duas estratégias protetoras de ventilação mecânica (ARDSNet versus PEEP ajustada pela tomografia de impedância elétrica): um estudo de longo prazo em modelo experimental

Resumo

Introdução: As estratégias ventilatórias protetoras têm contribuído para a redução da letalidade da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), mas ainda está em debate qual, entre as diversas existentes, é a mais eficaz. A estratégia ARDSNet, muito utilizada na prática clínica, prioriza a redução do volume corrente para minimizar a hiperdistensão. As estratégias “Open Lung Approach” (OLA), além de procurarem reduzir a hiperdistensão, buscam minimizar o colapso pulmonar para evitar a atelectasia cíclica. Os métodos para ajuste da PEEP ideal nas estratégias OLA apresentam imperfeições: difícil implementação, não permitem avaliação regional do pulmão ou não podem ser realizados a beira leito. Uma estratégia OLA guiada por Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) que permite a avaliação regional pulmonar de modo contínuo e a beira leito pode trazer benefícios. **Objetivo:** Comparar os efeitos fisiológicos (imagem, mecânica e trocas gasosas) ao longo de 42 h entre duas estratégias ventilatórias protetoras em um modelo suíno de SDRA (estratégia ARDSNET X estratégia guiada por TIE: (PEEP_{TIE}). Comparar a mecânica pulmonar e troca gasosa nas duas estratégias ao final das 42 h de ventilação, em uma mesma condição de ventilação, para avaliar efeitos duradouros das estratégias sobre o parênquima pulmonar. **Métodos:** Sete porcos foram submetidos a ventilação mecânica por 42 horas em cada uma das duas estratégias. A lesão pulmonar foi induzida com lavagem de solução fisiológica

associada a ventilação lesiva. No grupo PEEP_{TIE}, a PEEP foi ajustada pela TIE após manobra de recrutamento, mantendo o pulmão com o mínimo de colapso menor que 5%), enquanto que na estratégia ARDSNet era ajustada através da tabela PEEP_xFiO₂. O volume corrente foi mantido entre 4-6ml/Kg em ambas estratégias, com a pressão de platô menor que 30 cmH₂O. **Resultados:** Oxigenação e mecânica pulmonary eram semelhantes em ambos os grupos após a lesão pulmonar. Durante as 42h de protocolo, a troca gasosa foi significativamente maior no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNet tanto no início ($p < 0.01$) quanto ao final do protocolo ($p < 0.01$). A PEEP inicial não foi diferente nas duas estratégias ($p = 0.14$), mas foi significativamente maior no grupo PEEP_{TIE} ($p < 0.01$) em grande parte do período de 42 h e também ao final. Não houve diferença na pressão de platô entre os grupos ($p = 0.05$). O delta de pressão foi significativamente maior no grupo ARDSNet no começo ($p = 0.03$) e ao final do protocolo ($p = 0.00$). Atelectasia cíclica ($p < 0.01$) e a porcentagem de tecido não-aerado ($p = 0.029$) foram significativamente maiores no grupo ARDSNet. Ao final do protocolo, nos mesmos ajuste de ventilação, a complacência pulmonar global ($p = 0.021$) e regional ($p = 0.002$) foram significativamente maiores no grupo PEEP_{TIE}, bem como a troca gasosa ($p = 0.048$). **Conclusões:** a estratégia PEEP_{TIE}, quando comparada a estratégia ARDSNet determinou melhor oxigenação, menor grau de colapso e de atelectasia cíclica, além de melhor mecânica pulmonar, tanto global, quanto regional. Esta melhora foi mantida ao final das 42 horas, quando os dois grupos eram ventilados com os mesmos ajustes, sugerindo que a estratégia PEEP_{TIE} determinou menor dano pulmonar. Descritores: respiração artificial, lesão pulmonar aguda, síndrome do desconforto respiratório agudo, colapso pulmonar, impedância elétrica.

Title: Image and regional lung mechanics in two protective ventilatory strategies (ARDSNet versus PEEP adjusted by electrical impedance tomography): a long term experimental model study

Abstract

Introduction: Protective ventilatory strategies have contributed for the reduction in Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) mortality, but so far there is still debate which strategy is more effective. The ARDSNet strategy, used widely in the clinical practice, emphasizes in tidal volume reduction to minimize hiperdistension. The “Open Lung Approach” (OLA), besides the reduction of hiperdistension, emphasizes reduction of lung collapse to avoid tidal recruitment. The methods to adjust ideal PEEP in the OLA strategies have some imperfections: difficult implementation, do not allow regional lung evaluation or can’t be performed at the bedside. The OLA strategy guided by Electrical Impedance Tomography (EIT) which allows a continuous and regional lung evaluation can bring benefits. **Objective:** Compare physiological effects (image, mechanics and gas exchange) during a period of 42 hours between two protective ventilatory strategies in an ARDS suine model (ARDSNet strategy x strategy guided by EIT – PEEP_{TIE}). Compare lung mechanics and gas exchange in both strategies at the end of 42 hours of ventilation, in the same ventilation condition, to evaluate the strategies longtime effects on lung parenchyma. **Methods:** Seven suines were submitted to mechanical ventilation for 42 hours in each ventilator strategy. Lung injury was induced by saline lavage associated to injurious mechanical ventilation. In the PEEP_{TIE} arm,

PEEP was selected by the electrical impedance tomography after a recruitment maneuver, trying to keep lung collapse at minimum, while the ARDSnet group followed a PEEP $\times$ FiO₂ table. Tidal volume of 4-6ml/kg was maintained in both strategies, with a plateau pressure not higher than 30 cmH₂O. **Results:** Oxygenation and lung mechanics were equally impaired in both arms after injury. During the 42 hours of protocol, gas exchange was significantly higher in the PEEP_{TIE} arm as compared to the ARDSNet arm in the beginning ($p < 0.01$) and at the end of the protocol ($p < 0.01$). PEEP at the beginning of the protocol was similar between groups ($p = 0.14$), but at most part of the protocol and at the end, PEEP was significantly higher in the PEEP_{TIE} arm ($p < 0.01$). There were no difference in plateau pressure ($p = 0.06$). Driving pressure was significantly higher in the ARDSNet arm at the beginning ($p = 0.03$) and at the end ($p = 0.00$). Tidal recruitment was significantly higher in the ARDSNet arm ($p < 0.01$), and a higher percentage of non-aerated lung tissue ($p = 0.029$). At the end of the protocol, global lung compliance was significantly higher in the PEEP_{TIE} arm ($p = 0.021$), as for regional lung compliance ($p = 0.002$) and gas exchange ($p = 0.048$). **Conclusion:** The PEEP_{TIE} strategy when compared to the ARDSNet strategy determined better gas exchange, lower percentage of collapse and tidal recruitment, besides better lung mechanics (global and regional). This improvement was maintained at the end of the 42 hours, when both groups were ventilated with the same parameters, suggesting that the PEEP_{TIE} strategy determined less lung injury.

Keywords: respiration artificial, acute lung injury, acute respiratory distress syndrome, pulmonary atelectasis, electrical impedance.

1. Introdução

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo determina alta letalidade para os pacientes internados em unidades de terapia intensiva (UTI) (1). As estratégias ventilatórias protetoras são a intervenção mais eficaz para reduzir a mortalidade nesses pacientes (1, 2). As estratégias ventilatórias protetoras publicadas são baseadas em poucos conceitos, sendo que nem todos estes conceitos são comuns a todas as estratégias (3-5). Nosso objetivo é avaliar o efeito de duas estratégias de ventilação protetora que representam concepções diferentes: uma estratégia visando minimizar apenas hiperdistensão pulmonar (3) e outra visando minimizar tanto a hiperdistensão quanto o atelectotrauma.

1.1 Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)

Na década de 60, foi relatada uma forma distinta de insuficiência respiratória precipitada por lesão aguda difusa nos pulmões (6) que ficou conhecida como Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto. Posteriormente, foi reconhecido que a SDRA atinge pessoas de todas as idades, incluindo recém-nascidos, sendo, por esta razão, atualmente utilizado o termo Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (7).

A lesão pulmonar aguda (LPA) e a SDRA são definidas e caracterizadas como síndromes de início agudo, com troca gasosa anormal e presença de infiltrados pulmonares bilaterais, em um paciente sem insuficiência cardíaca esquerda (pressão de oclusão de artéria pulmonar menor que 18mmHg) (8). A LPA e a SDRA apenas se

diferenciam na gravidade da troca gasosa, sendo que na LPA a relação entre pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) é inferior a 300, enquanto que na SDRA esta relação é inferior a 200(8).

A SDRA pode ser desencadeada por diversos fatores que determinam, inicialmente, uma lesão inflamatória das estruturas alveolares (epitélio e endotélio) podendo levar a um quadro grave de dano alveolar difuso (9). Com a lesão inflamatória das estruturas alveolares, os neutrófilos são recrutados para os pulmões (9), se tornam ativados e liberam mediadores, como espécies reativas de oxigênio e proteases que danificam o endotélio capilar e o epitélio alveolar (10-13). Como consequência, as barreiras normais para o edema alveolar ficam perdidas, levando ao acúmulo de proteínas, sangue e restos de células mortas, tanto no interstício pulmonar como no espaço alveolar (11). Esta inundação alveolar e a consequente disfunção do surfactante determina colapso alveolar e hipoxemia.

Na década de 80, estudo usando tomografia computadorizada de tórax (14) demonstrou que a SDRA determina um comprometimento heterogêneo dos pulmões, com áreas colapsadas nas regiões dependentes da gravidade (regiões dorsais), áreas colapsadas que se abrem durante a inspiração e se fecham na expiração (atelectasia cíclica pulmonar) e áreas normalmente ventiladas. Devido a todas estas alterações, pacientes com SDRA quase sempre necessitam de ventilação mecânica invasiva. No entanto, a ventilação tende a se direcionar para as áreas normalmente aeradas (as partes

ventrais do pulmão no paciente em posição supina) pela facilidade da entrada do ar, podendo levar a hiperdistensão dos alvéolos dessas regiões (15).

Apesar da ventilação mecânica ser fundamental no tratamento da SDRA, estudos “*in vitro*” e “*in vivo*” (16-19) mostraram que ela pode agravar a lesão pulmonar pré-existente ou até mesmo causar nova lesão pulmonar, fenômeno conhecido como Lesão Pulmonar Induzida pelo Ventilador (LPIV). Acredita-se que os dois principais mecanismos causadores de LPIV sejam a hiperdistensão alveolar, causada pelo uso de alto volume corrente e alta pressão inspiratória, e a atelectasia cíclica (atelectotrauma ou abertura e fechamento cíclico), causada pelo uso de valores de PEEP insuficiente, que se caracteriza pelo colapso das unidades alveolares e pequenas vias aéreas ao final da expiração (20). Nas décadas de 70 à 90, o objetivo da ventilação mecânica em pacientes com SDRA era normalizar os valores gasométricos(21, 22), mas, posteriormente, com a preocupação em minimizar a LPIV, foram definidas estratégias ventilatórias protetoras que usavam volume corrente baixo (6 ml/kg) para diminuir a pressão inspiratória final (não excedendo a 30 cmH₂O) e aceitando a hipercapnia(5, 23). Essa estratégia determinou redução significativa da mortalidade da SDRA, mostrando a importância da LPIV em aumentar a mortalidade dos pacientes com SDRA.

1.2 Estratégias ventilatórias protetoras

O uso de estratégias protetoras com baixo volume corrente e baixa pressão de platô têm melhorado os prognósticos dos pacientes com SDRA (5, 23). Contudo, existem importantes dúvidas em relação a como aplicar essas estratégias, como, por exemplo, o papel da pressão expiratória final positiva (PEEP) e o uso ou não de manobras de recrutamento alveolar. Existe atualmente discussão conceitual em relação a qual fator é crucial na estratégia protetora: algumas visam somente minimizar a hiperdistensão nas regiões pulmonares não dependentes (23), enquanto outras valorizam os dois mecanismos de LPIV (hiperdistensão e atelectotrauma) (5, 24, 25).

Existem evidências de que a ventilação com altos valores de volume corrente pode piorar o dano pulmonar, isto é, causar LPIV (26). No entanto, são controversos as reduções de volume corrente e a pressão de platô para maximizar a proteção pulmonar e, também, se essas duas variáveis são bons marcadores do risco de lesão pulmonar e se devem ser usadas para ajustar uma estratégia protetora ótima (27). Aqueles que consideram a hiperdistensão pulmonar como mecanismo principal da LPIV argumentam que o pico de pressão de platô (que representa o estresse a que o pulmão está submetido) é um bom marcador do risco de lesão e, sendo assim, a redução do volume corrente seria menos importante nos pacientes com a pressão de platô abaixo de 30 cmH₂O (27). No entanto, em análise “post-hoc” do estudo do grupo ARDSNet (27), não foi identificada uma pressão de platô segura, abaixo da qual não houve mais benefício em reduzir o volume corrente.

Além da hiperdistensão, a atelectasia cíclica de alvéolos e pequenas vias aéreas também determina lesão pulmonar que pode ser evitada com uso de PEEP em valores

adequados(28). Baixos valores de PEEP com altos valores de volume corrente não conseguem manter as unidades alveolares abertas ao final da expiração, levando à atelectasia cíclica dessas unidades, contribuindo com a lesão pulmonar (28-30). Estudos em humanos, comparando duas estratégias protetoras, uma com PEEP elevada e outra com PEEP menor, falharam em mostrar redução na mortalidade (31-33), apesar da melhora em alguns desfechos secundários (32, 33). Porém, analisando os estudos em conjunto, uma metanálise (2) mostrou que o uso de PEEP alta reduz a mortalidade e aumenta o número de dias livres da ventilação mecânica em um subgrupo de pacientes com SDRA. Talvez esta falta de benefício observado nos estudos individuais se deva à escolha subótima de PEEP pois, por exemplo, alguns estudos ajustaram a PEEP de acordo com tabelas pré-determinadas de PEEP e FiO₂ (31, 32), o que desconsidera alterações micromecânicas regionais de cada indivíduo.

A PEEP isoladamente, no entanto, não recruta todo o pulmão doente e há autores que defendem o uso de manobras de recrutamento alveolar para minimizar o colapso alveolar, seguido de uso de PEEP suficiente para evitar o colapso. Esta estratégia é denominada de “Open Lung Approach” - OLA) (4, 5). O conceito de recrutamento pulmonar surgiu baseado em uma série de evidências experimentais (34, 35) e clínicas (4, 5). Atualmente, considera-se que o objetivo de estratégia de recrutamento pulmonar ótima seria obter homogeneização da ventilação pulmonar em todo o pulmão, logrando-se minimizar simultaneamente os mecanismos de lesão pulmonar relacionados ao atelectotrauma e os relacionados à hiperdistensão pulmonar (36, 37).

Sendo assim, podemos caracterizar duas estratégias ventilatórias: a) uma que visa apenas a minimizar a hiperdistensão pulmonar através do uso de baixos volumes

correntes e baixa pressão de platô (estratégia ARDSNet) (23); b) outra estratégia visa tanto a minimizar a hiperdistensão quanto o atelectotrauma pulmonar (estratégia OLA) através de manobras de homogeneização pulmonar e uso de PEEP individualizada para cada paciente, o que pode ser determinado de diversas maneiras (5, 38, 39).

1.3 Métodos de ajuste da ventilação protetora

Para o ajuste do volume corrente nas estratégias ventilatórias protetoras é bem aceito o uso de valores em torno de 4 a 6 ml/kg de peso predito que são reduzidos se a pressão de platô exceder 30(5, 23). O uso de volume corrente muito baixo, por exemplo, com ventilação de alta frequência ainda está em investigação(40, 41). O ajuste da PEEP é mais controverso Brower, 2004 #2127; Meade, 2008 #2334; Mercat, 2008 #2337;Amato, 1998 #1063;Suarez-Sipmann, 2007 #2121}.

Existem vários métodos para ajustarmos a PEEP durante a ventilação protetora nos pacientes com SDRA. Podemos avaliar a mecânica pulmonar de forma global através da curva pressão-volume (curva P-V) ou da curva PEEP-Complacência (38, 42-46). No entanto, através de estudos tomográficos (47) foi reconhecido que a escolha da PEEP ideal através da curva P-V inspiratória seria subótima, pois o recrutamento alveolar ocorre durante toda a curva inspiratória. Nesta situação o recrutamento máximo do pulmão ocorre ao final da curva e ajustar a PEEP em 2 cmH₂O acima do ponto de inflexão inferior (ponto crítico de fechamento das unidades alveolares) estaria sendo subótimo e permitindo algumas áreas de colapso pulmonar. O uso de titulação com curva PEEP-complacência decremental (38) titulou a PEEP com o mínimo de colapso,

confirmado através de análise tomográfica e pela oxigenação, porém faltam estudos clínicos comprovando benefícios a longo prazo nos pacientes.

Outra forma de ajustarmos a ventilação protetora seria através da monitorização da pressão transpulmonar (pressão de via aérea menos pressão pleural), onde a pressão pleural é estimada através da medida da pressão esofágica por um catéter inserido no esôfago. Recentemente, um estudo (39) observou melhora da oxigenação ao ajustar a PEEP através da estimativa da pressão transpulmonar, titulando a PEEP para manter a pressão transpulmonar de 0 a 10 cmH₂O ao final da expiração, sendo que valores crescentes de pressão transpulmonar e FIO₂ eram escolhidos em uma tabela para manter uma oxigenação (PaO₂ ou saturação de oxigênio) adequada; o grupo controle era ventilado com a estratégia ARDSNet (23). Este método, porém, além de ser invasivo, pois depende de passagem de cateter esofágico (48, 49), também sofre influência da mudança na postura, ritmo da respiração e ativação dos músculos respiratórios, os quais podem alterar a relação da pressão esofágica com a pressão pleural dificultando seu uso na prática clínica.

Vale salientar que esses métodos globais, além das imprecisões que apresentam, não podem avaliar regionalmente o pulmão, o que é muito importante na síndrome (SDRA) que acomete os pulmões de maneira heterogênea. Um método que permitisse avaliação regional poderia permitir ajuste da ventilação que fosse mais adequada para as diversas partes do pulmão.

A avaliação regional dos pulmões pode ser realizada pela tomografia computadorizada de tórax. Essa ferramenta possibilitou o melhor entendimento fisiopatológico, morfológico e funcional da SDRA (50). Permite, também, quantificar o

grau de atelectasia cíclica pulmonar (51), hiperdistensão pulmonar (52), guiar as manobras de recrutamento alveolar e ajudar na escolha da PEEP ideal (53). Porém, poucos locais no mundo dispõem de tomógrafos que possam realizar exames dentro da UTI, sendo frequentemente necessário o transporte desses pacientes muito graves até o departamento de radiologia (54). Além disso, esta tecnologia utiliza radiação ionizante limitando o número de exames que podem ser realizados e não permite o seguimento contínuo do paciente a beira-leito. Entre os novos métodos que vêm sendo aperfeiçoados para estudar o pulmão regionalmente, temos a tomografia de impedância elétrica (TIE) (55) que é um método não-invasivo, seguro para o paciente e pode ser realizado continuamente e à beira do leito.

Para obtermos imagem de impedância pulmonar, uma pequena corrente elétrica alternada (insensível para o paciente) é aplicada através de diversos eletrodos colocados ao redor do tórax (atualmente, dependendo do aparelho, dezesseis ou trinta e dois eletrodos). As imagens, representando secção transversa do tórax, são reconstruídas através de algoritmos matemáticos apropriados, a partir das medidas das voltagens resultantes (55-57).

A TIE avalia, de maneira não-invasiva, as mudanças relativas da impedância do tecido pulmonar durante cada ciclo respiratório e gera imagem da distribuição da ventilação regional a beira leito, possibilitando a monitorização contínua da função pulmonar e os efeitos da ventilação mecânica (58, 59). Podemos estimar com a TIE a ventilação total, a sua distribuição regional e o grau de colapso pulmonar (55, 60, 61). Através deste recurso é possível após manobra de recrutamento máximo para abrir todo o pulmão, escolher a PEEP ideal de maneira decremental (61). A PEEP ideal é aquela

que gera o menor grau de colapso e hiperdistensão pulmonares, evitando que a PEEP escolhida seja subótima.

O Laboratório de Pneumologia Experimental (LIM- 09) vem testando uma estratégia ventilatória em modelo animal de SDRA grave baseada na monitorização continua com a TIE para ajustar uma PEEP inicial e poder-se titular uma PEEP ao longo das horas que seja adequada para as condições do pulmão naquele momento. A esta estratégia chamaremos de estratégia PEEP_{TIE}.

1.4 Justificativa do estudo

A estratégia ventilatória mais usada atualmente na prática clínica é aquela que procura minimizar apenas a hiperdistensão (estratégia ARDSNet) (23). Existem evidências que o uso de estratégias OLA pode melhorar a evolução dos pacientes com SDRA (2, 4, 5). Existem diversas estratégias OLA propostas (4, 5, 37, 38) e não há consenso sobre qual é o modo mais adequado de implementá-la.

Neste contexto, a TIE pode ser útil como ferramenta para guiar uma estratégia OLA, à medida em que, com ela é possível escolher a PEEP ideal de maneira mais objetiva e individual. Assim, avaliar os efeitos (evolução das trocas gasosas, colapso pulmonar, atelectasia cíclica e da mecânica pulmonar no tempo) de uma estratégia OLA guiada por TIE (estratégia PEEP_{TIE}) em modelo animal de SDRA e compará-los com os de uma estratégia protetora focada em minimizar a hiperdistensão (ARDSNet), parece ser uma contribuição importante para o aperfeiçoamento das estratégias protetoras para pacientes com SDRA.

Nossa hipótese é que a nova estratégia guiada por TIE ($PEEP_{TIE}$), quando comparada a estratégia ARDSNET, determine redução da porcentagem de tecido pulmonar colapsado e, como consequência, melhore nas trocas gasosas, uma ventilação pulmonar mais homogênea e menor porcentagem de atelectasia cíclica o que permitiria minimizar os dois principais mecanismos de lesão pulmonar (hiperdistensão e atelectotrauma), determinando menor grau de lesão pulmonar que se expressaria por um menor comprometimento da mecânica pulmonar ao final do estudo.

2. Objetivos

- Comparar os efeitos fisiológicos (imagem, mecânica e trocas gasosas) durante 42 h de duas estratégias ventilatórias protetoras em um modelo suíno de SDRA.
- Comparar a mecânica pulmonar e troca gasosa ao final do período de 42 horas, em uma mesma condição de ajustes do ventilador, para avaliar se alterações causadas por cada estratégia no parênquima pulmonar são diferentes.

3. Materiais e métodos

3.1. Local do estudo

O estudo foi realizado no LIM-09, laboratório de Pneumologia Experimental, localizado na Faculdade de Medicina da USP, com colaboração do Instituto de Radiologia do ICHC. Os animais (suínos) para este local na realização das tomografias computadorizadas.

3.2. Delineamento do estudo

O estudo foi prospectivo e randomizado em modelo animal de SDRA. Foram utilizados porcos da raça Landrace, entre 30 a 35 kg, procedentes da granja RG (localizada em Suzano – SP). Cada animal foi transportado para o laboratório no dia da experimentação e mantido em jejum até a anestesia. Este projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesp da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo protocolo nº 003/06 (Anexo I).

A escolha da espécie suína foi pela grande semelhança morfológica aos pulmões humanos (62) e ao comportamento hemodinâmico (63).

O estudo constou das seguintes fases:

- Pré-Randomização (Anexo II):
 - Preparo do animal (cerca de 5 horas)
 - Lavagem (cerca de 45 minutos)
 - Ventilação Lesiva (3 horas)
- Randomização (envelope selado com 4 casos) e otimização hemodinâmica
- Pós-Randomização (42 horas) (Anexo III)

3.2.1. Preparo dos animais e monitoração

A anestesia e sedação inicial foram realizadas por inoculação intramuscular de quetamina (5mg/ kg), acepromazina (0,1mg/kg) e midazolam (0,5 mg/kg). O animal foi monitorado através de eletrocardiograma (ECG) e oximetria utilizando o monitor multiparametrico Dixtal® Portal DX 2020 (Dixtal, São Paulo, Brasil) e oxigenado com auxílio de máscara nasal conectada a uma fonte de oxigênio a 100%. Foi realizada punção para acesso venoso auricular para infusão de propofol (3mg/kg) e do soro de manutenção. Após sedação, foi realizada a intubação orotraqueal com tubo traqueal de 7,5 mm de diâmetro (com “cuff”) para ventilação mecânica no equipamento Newport E500 (Califórnia, EUA).

Durante a fase de preparo (antes da randomização), o animal ficou em ventilação mecânica no modo pressão controlada (VPC), sendo a pressão inspiratória ajustada para

obter o volume corrente (VC) de 10 mL/kg contanto que a pressão de platô fosse menor que 35 cmH₂O. Caso ultrapasse este valor o VC era diminuído para manter no máximo a pressão de platô em 35 cmH₂O. FiO₂ de 1,0, PEEP de 5 cmH₂O, frequência respiratória (FR) entre 20 a 40 rpm visando obter pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂) entre 35 a 45 mmHg.

Após a intubação orotraqueal, iniciou-se a infusão contínua de anestesia total intravenosa com bombas de infusão (B.Braun®) e os seguintes fármacos: quetamina (1 a 2 mg/kg/h), fentanil (3 a 5 µg/kg/h), brometo de pancurônio (0,06 mg/kg/h) e midazolan (0,50 mg/kg/h), diluídos em SF e ministrados através de bomba de infusão durante o experimento.

Em seguida, foi realizada tricotomia do tórax entre o 3º e 6º espaços intercostais, na região suprapúbica e na região cervical anterior. Os procedimentos cirúrgicos foram realizados inicialmente com antisepsia da pele com polivinilpirrolidona-iodo (Povedine Degermante®), seguida das técnicas cirúrgicas assépticas.

A veia jugular interna direita foi puncionada para a introdução do cateter na artéria pulmonar com auxílio de fibra-óptica (modelo 744HF75, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, EUA). A extremidade da fibra-óptica foi locada em ramo da artéria pulmonar para a determinação contínua da saturação de oxigênio venoso misto (*Vigilance, Baxter Edwards, EUA*) e das pressões da artéria pulmonar, do átrio direito e do capilar pulmonar através do monitor multiparamétrico Dixtal® Portal DX 2020.

A artéria femoral esquerda foi puncionada para introdução de cateter Pulsioath 4F (Pulsion Medical Systems AG, Munique, Alemanha) conectado ao equipamento PiCCO® plus (Pulsion Medical Systems AG, Munique, Alemanha) para monitorização

de variáveis hemodinâmicas. Através desse cateter, também foram coletadas amostras de sangue para análise dos gases sanguíneos.

Através de incisão na região inferior do abdômen realizou-se a cistostomia para introdução de sonda do tipo Foley na bexiga para controle do débito urinário.

Posteriormente, foi realizada a traqueostomia com inserção de tubo traqueal 7.5 mm (com “cuff”) para a ventilação mecânica. Entre o tubo traqueal e a peça em Y do circuito do ventilador foi conectado o sensor de fluxo e pressão do monitor NICO (Respironics-Philips, EUA) calibrado (foi realizado o acoplamento do sensor de CO₂ e posteriormente aquecido) para monitorização da pressão, fluxo e volume na via aérea.

Foram considerados para o estudo os animais que apresentaram: soma da pressão parcial de oxigênio (PaO₂) e PaCO₂ maior que 400 mmHg, sob ventilação mecânica com volume corrente de 10ml/kg; FiO₂ = 1,0; PEEP de 10 cmH₂O, após manobra de recrutamento pulmonar com delta de pressão acima da PEEP de 20 cmH₂O e PEEP de 15 cmH₂O. Caso não preenchesse esses critérios, o animal era excluído deste protocolo e era submetido a outro estudo do laboratório.

3.2.1.1 Tomografia de impedância elétrica (TIE)

Os dados de TIE foram adquiridos através de um tomógrafo de impedância desenvolvido no LIM 09 com a Faculdade de Engenharia da Poli/USP e auxílio de agências financiadoras nacionais (FAPESP, FINEP Brasil), capazes de produzir 50 imagens relativas por segundo, reproduzindo ao vivo a imagem da ventilação pulmonar.

Os trinta e dois eletrodos da TIE foram aplicados num plano correspondente ao 4°-5° espaço intercostal (Figura 1) sobre a pele previamente tricotomizada. Para

aquisição das imagens, correntes elétrica inócuas (5-8 mA; 125 KHz) foram injetadas através de pares de eletrodos em sequência rotatória. Durante cada padrão de injeção, diferenças de potencial foram medidas entre os 29 pares de eletrodos que não estavam injetando corrente.

Através deste aparelho foi possível obter dados em tempo real da variação da impedância torácica através de aplicativo desenvolvido no software Labview (National Instruments, EUA). Esses dados foram registrados a cada 1 hora por períodos de 3 minutos (total de 9.000 *frames*) durante o experimento e continuamente nos procedimentos de recrutamento alveolar e titulação da PEEP.

Através da análise do “software” desenvolvido para o aparelho, foi possível identificar o grau de colapso e a PEEP mais adequada para o animal durante um procedimento de titulação da PEEP, através da análise da complacência regional dos pulmões (61).

Figura 1: Representação do posicionamento dos eletrodos da Tomografia de impedância elétrica ao redor do tórax.

3.2.1.2. Monitorização Hemodinâmica

Variáveis hemodinâmicas foram obtidas com o uso dos equipamentos PiCCO® plus, do monitor de débito contínuo Vigilance® (Edwards Lifesciences, Califórnia) e do monitor multiparamétrico Dixtal®. Baseando-se nestas variáveis e conforme a fase do estudo, foram seguidos fluxogramas para “otimização hemodinâmica” (anexo IV) e para “ressuscitação hemodinâmica” (anexo V).

A “otimização hemodinâmica” (anexo IV) era realizada antes de situações onde o animal era submetido a elevadas pressões inspiratórias focando-se na obtenção de:

- Saturação venosa de oxigênio (SvO_2) > 45%
- Pressão arterial média (PAM) > 65 mmHg
- Variação da pressão de pulso < 10 %

O fluxograma de “ressuscitação hemodinâmica” (anexo V) era seguido durante o estudo e objetivava manter:

- SVO_2 > 45%
- PAM > 65 mmHg

A “otimização” e “ressuscitação” foram realizadas conforme fluxograma (anexos IV e V). Conforme necessário foi infundido colóide (Voluven®) para manter PAM e variação da pressão de pulso estáveis durante o protocolo. Nas situações definidas no fluxograma foram utilizadas drogas vasoativas: noradrenalina (até dose máxima de 200µg//min) e Dobutamina (5 - 20µg/kg/min).

3.3. Cuidados adicionais

Profilaxia de infecção: foi administrado antibiótico nos animais durante o período de estudo - ampicilina 1 grama por via endovenosa a cada 6 horas e gentamicina 150mg/kg por via endovenosa 1 vez ao dia;

Profilaxia de Tromboembolismo pulmonar: heparina não fracionada 3.000U via SC 12/12 hs;

Umidificação das vias aéreas: utilização de umidificador aquecido.

Aspiração de vias aéreas: utilização de sistema fechado (“Trach care”® infantil) somente quando necessário (presença de secreção visível na ausculta pulmonar ou visualizada na curva de monitoramento do ventilador);

Nutrição: infusão de soro de manutenção (SG5% 1000mL em 24 hs. associado a NaCl 20% 30mL e KCl 19,1% 10mL) por via endovenosa com soro glicosado 5% por SNG 500mL em 24hs.

3.4. Indução da lesão pulmonar

Após estabilização hemodinâmica do animal e avaliação da adequada analgesia e sedação (através de parâmetros fisiológicos – frequência cardíaca, pressão arterial, variação de pressão de pulso, débito cardíaco e SvO₂) foi induzida a lesão pulmonar por meio do método de lavagem do surfactante pulmonar com SF 0,9%, 30 ml/kg de peso. Com o animal em posição supina, o tubo traqueal foi desconectado do ventilador e

realizou-se a instilação de solução salina aquecida a 37°C através de mangueira de 25 cm de comprimento conectada a um funil. Após 1 minuto de apnéia, o líquido foi drenado por gravidade. Foram realizadas lavagens com solução salina (intervalos de até 5 minutos) até que se obtivesse lesão pulmonar, definida como $\text{PaO}_2 < 100 \text{ mmHg}$ estável por no mínimo 5 minutos (64).

Posteriormente, o animal foi submetido à lesão pulmonar induzida pela ventilação (LPIV) seguindo uma tabela de PEEP e pressão de platô (Anexo II) durante 30 minutos, com coleta de gasometria a cada 15 minutos para alterar a PEEP/Pressão de Platô conforme a tabela. Após este período, para retirar resíduos de surfactante no pulmão, foi realizada manobra de recrutamento com PEEP de 35 cmH₂O e delta de pressão de 15 cmH₂O, seguido de nova lavagem com SF, após a qual a ventilação era retomada com PEEP de 16 cmH₂O e delta de pressão de 15 cmH₂O. A ventilação lesiva prosseguiu, sendo ajustada conforme a tabela (anexo II), até completar 3 horas ou por tempo inferior, caso a PEEP fosse maior que 15 cmH₂O após o tempo mínimo de 1 hora e 30 minutos de ventilação lesiva.

Após a VILI, todos os animais foram submetidos à homogeneização pulmonar através de manobra de recrutamento alveolar com PEEP de 35 cmH₂O e delta de pressão de 15 cmH₂O e, posteriormente, ventilados em modo pressão controlada com delta de pressão de 15 cmH₂O e PEEP de 10 cmH₂O. Após 10 minutos, foi avaliada a gasometria arterial e gravado imagens da TIE (momento considerado como ventilação padrão). Para confirmar a indução da lesão pulmonar, a PaO_2 deveria estar abaixo de 150mmHg na PEEP 10 cmH₂O. Caso este objetivo não fosse atingido, a LPIV continuava até a ocorrência da lesão, apresentando PaO_2 abaixo de 150mmHg tolerando

o tempo máximo de 5 horas de LPIV, caso mesmo assim não atingir PaO_2 abaixo de 150 mmHg o protocolo era interrompido e o animal era submetido a um outro experimento do laboratório.

Em seguida, os animais foram novamente submetidos à manobra de recrutamento alveolar conforme descrito acima e, posteriormente, foi realizado uma curva pressão-volume (representado pela variação de impedância elétrica) para análise de mecânica pulmonar através da TIE: a ventilação mecânica foi ajustada em modo CPAP com 40 cmH_2O e a PEEP foi reduzida em 3 cmH_2O a cada 4 segundos até atingir 1 cmH_2O . Esta mesma manobra foi repetida no final do estudo.

3.5. Estratégias de ventilação mecânica

Após a indução e instalação da lesão pulmonar, os animais foram randomizados através de envelope selado em dois grupos distintos de estratégias de ventilação mecânica segundo os quais foram ventilados por 42 horas. O grupo controle foi denominado de “Estratégia ARDSnet” sendo essa estratégia baseada no estudo publicado em 2000 (23). O grupo experimental foi denominado de “ PEEP_{TIE} ” e, conforme descrito na introdução, busca minimizar as pressões inspiratórias com uso da modalidade pressão controlada com delta de pressão inspiratória mínimo para permitir troca gasosa adequada (mas tolerando valores de PaCO_2 elevados – hipercapnia permissiva) e com ajuste da PEEP através da TIE visando a minimizar o colapso pulmonar e atelectasia cíclica.

3.5.1. Estratégia de PEEP titulada pela TIE (PEEP_{TIE})

Após randomização (Anexo VI), foi realizada manobra de recrutamento alveolar (Figura 2) utilizando modo PCV, FR= 10 irpm, I: E= 1:1, FiO₂= 1,0; com delta de pressão acima da PEEP fixo em 15 cmH₂O. Valores crescentes de PEEP foram aplicados por 2 minutos, em etapas com aumento de PEEP em 5 cmH₂O, de 25 a 45 cmH₂O. Cada etapa/passo foi seguido por período de repouso de 2 minutos com PEEP de 25 cmH₂O. Após o recrutamento máximo, definido pela presença de PaO₂ + PaCO₂ superior a 400 mmHg (37) ou após o uso de pressões de distensão iguais a 60 cmH₂O, a PEEP foi titulada.

A titulação da PEEP (Figura 2) foi realizada no modo PCV, com delta de pressão de 6 cmH₂O, FR = 10 ipm, FiO₂ = 1,0 e pressões expiratórias decrescentes, em etapas/passos de 2 cmH₂O e 4 minutos de duração. Essa manobra foi realizada para obtenção dos dados da TIE para definir a escolha da PEEP (61).

Recrutamento e Titulação da PEEP

Figura 2 – Esquema da manobra de recrutamento e titulação da PEEP no grupo PEEP_{TIE}.

Para escolha da PEEP através da ferramenta “PEEP titration” da TIE (61), a PEEP foi reduzida até a obtenção de 20% de colapso. A seguir, era realizado novo recrutamento e a PEEP era ajustada 2cmH₂O acima do nível de PEEP que apresentou colapso maior que 5%. Uma gasometria era obtida, sendo esta considerada a gasometria de referência. Os animais foram ventilados em modo PCV, com Pplatô menor ou igual ao platô a 30 cmH₂O e ajustando o delta de pressão para manter o volume corrente entre 4 a 6 ml/kg de peso predito. A frequência respiratória foi ajustada entre 20 - 40 rpm para manter a PaCO₂ entre 50-120 mmHg. Quando a PaCO₂ monitorizada durante o estudo pela gasometria apresentava valores maiores do que 120 mmHg iniciava-se a TGI

(insuflação de gás traqueal) com fluxo de 4L/min. Durante o estudo, a PEEP foi ajustada pela TIE através de um fluxograma (Anexo VI).

3.5.2. Estratégia ARDSNet

Os animais foram ventilados em modo volume controlado(23). O volume corrente foi ajustado inicialmente em 6 mL/kg conforme protocolo (anexo VII). A frequência respiratória foi ajustada conforme o protocolo para manter a PaCO₂ entre 35 - 45 mmHg, mantendo pressão de plateau menor ou igual a 30 cmH₂O.

A FiO₂ e a PEEP foram ajustadas em conjunto, de acordo com tabela (anexo VII) na obtenção de PaO₂ entre 55–80 mmHg ou a SatO₂ entre 88–95%. Inicialmente, após a randomização, a PEEP foi ajustada em 14 cmH₂O e FIO₂ em 0,7.

3.6. Tomografia computadorizada

Após a fase de randomização e com a PEEP titulada em cada grupo, o animal foi levado para o Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP – INRAD, onde foi realizada tomografia computadorizada helicoidal “multislice”, com filtro “sharp”, colimação de 10x1,5, cortes de 5mm de espessura com incremento de 5mm. Primeiramente, foi realizada a imagem em CPAP ajustada no mesmo valor da PEEP definida em cada estratégia como ideal e posteriormente em CPAP com o valor da pressão de platô. Procedimento semelhante foi realizado ao final do estudo, antes do sacrifício do animal. As imagens tomográficas foram obtidas com equipamento de tomografia computadorizada “Multislice” Philips Brilliance CT -40

(Philips Medical Systems®, Cleveland, Estados Unidos). Elas foram armazenadas na “Workstation” da disciplina de Pneumologia da FMUSP para posterior análise.

Realizamos análise da tomografia computadorizada para quantificar a porcentagem de atelectasia cíclica (51), a complacência regional pulmonar (variação de volume entre a tomografia em CPAP com pressão de platô e a com PEEP ideal, dividido pelo delta de pressão) e quantificar a porcentagem de colapso pulmonar em CPAP com a PEEP ideal nos dois grupos, tanto no início quanto no final do protocolo.

3.7 Análise de mecânica pulmonar e imagem

Os dados de mecânica pulmonar foram obtidos através do monitor NICO2® conectado ao computador com um aplicativo desenvolvido no software LabView (National Instruments, EUA) que armazenava os dados de fluxo, volume corrente e pressão. Esses dados foram posteriormente avaliados através de outro aplicativo para obtenção de valores de complacência pulmonar através do método de regressão linear múltipla, nos seguintes momentos para os dois grupos: ventilação padrão com 10 cmH₂O após a LPIV e no final do protocolo.

Para avaliarmos a distribuição da ventilação regional, utilizamos as imagens gravadas pela TIE e, posteriormente ao estudo, realizamos análise dessas imagens. Através do software da TIE, foi possível escolher as regiões de interesse (ROI do inglês “region of interest”) e obter dados de delta Z (variação da impedância elétrica em cada região escolhida). Para avaliação da ventilação regional, dividimos a imagem do pulmão em 4 regiões isogravitacionais e avaliamos o delta Z (variação de impedância elétrica) referente a cada região (Figura 3). Posteriormente, foi obtido o valor de complacência

regional avaliado pela TIE, através da divisão dos valores de delta Z pelo delta de pressão, nos seguintes momentos: ventilação padrão com PEEP de 10 cmH₂O após a LPIV e ao final do protocolo, e logo antes de realizar a tomografia computadorizada inicial e final, com os mesmos parâmetros ventilatórios.

Para a quantificação na TC da porcentagem de atelectasia cíclica e da complacência regional pulmonar, utilizamos a tomografia realizada com CPAP no valor da PEEP ideal e a tomografia com CPAP no valor da pressão de platô. Através do software Osiris® (Hospital Universitário de Genova, Suíça), dividimos o pulmão em 4 regiões isogravitacionais (Figura 4) e para cada região foi definida a ROI (composta da soma dos pulmões direito e esquerdo), analisando 10 cortes da tomografia, 5 cortes acima e 5 cortes abaixo da altura da faixa da TIE. Posteriormente era realizada a análise da imagem no software Labview para quantificar a densidade pulmonar através da unidade de Hounsfield (-100 a 100 tecido não aerado, -500 a -101 pobremente aerado, -900 a -501 normalmente aerado e -1000 a -901 hiperdistendido). Além da densidade pulmonar o software também avaliou o volume do tecido e volume de ar para cada ROI. Com esses valores quantificados realizamos cálculo matemático, conforme descrito abaixo, para quantificar a complacência regional pulmonar e a porcentagem de atelectasia cíclica no início e final do protocolo:

Complacência regional:

$$\left[\frac{(\text{Volume do tecido} + \text{volume de ar}) \times (\text{densidade expiratória} - \text{densidade inspiratória})}{\text{densidade inspiratória} + 1000} \right]$$

Abertura e fechamento cíclico regional foi avaliada pela diferença da massa de tecido pulmonar não-aerado no CPAP com PEEP ideal e no CPAP com a pressão de platô que o animal foi ventilado dividido pelo total de massa pulmonar dessa região (65).

Figura 3: Representação das regiões gravitacionais, utilizadas para avaliar a distribuição da ventilação e complacência regional pela tomografia de impedância elétrica.

Figura 4: Corte de tomografia computadorizada representação as regiões gravitacionais e a escolha das regiões de interesse (ROI) para avaliação da complacência regional e atelectasia cíclica.

A quantidade de tecido não aerado foi analisado com TC em CPAP com PEEP ideal em ambos os grupos no início e ao final do protocolo. Para a análise de tecido não aerado analisamos todos os cortes tomográficos com espessura de 5 mm, somando o pulmão direito com o pulmão esquerdo (Figura 5), representando a quantidade total de tecido não aerado no pulmão.

Figura 5: Corte de tomografia computadorizada para representação da escolha das regiões de interesse (ROI) para a quantificação de tecido não aerado (soma do pulmão direito com esquerdo).

Algumas variáveis (tabela 1) foram utilizadas para comparar os grupos após a indução da lesão pulmonar (“ventilação padrão – pós-LPIV” - antes da randomização), durante a ventilação com as duas estratégias (comparando “hora zero – início” e “42h – final” e a evolução no tempo de algumas variáveis de mecânica pulmonar) e após o final protocolo (“ventilação padrão – final”). A comparação das variáveis ao final do protocolo na ventilação padrão permitiu verificar se as alterações mecânicas determinadas por cada estratégia foram duradouras e diferentes.

3.8. Sacrifício e descarte do animal

Ao final das 42 horas pós randomização, após a realização da TC final, os animais foram sacrificados. Para o procedimento, foi infundido um bolus adicional de sedação, seguido de inoculação intravenosa de cloreto de potássio 19,1% (10ml).

A seguir, os animais foram acondicionados em saco plástico específico para descarte de animais e encaminhados ao depósito de lixo biológico da FMUSP, devidamente identificados, para posterior incineração.

Tabela 1. Variáveis de mecânica pulmonar avaliadas durante o protocolo.

Variáveis	Ventilação padrão	Evolução das duas estratégias (0 a 45hs)			Ventilação padrão
	Pós-VILI	Hora 0 (INÍCIO)	Evolução no tempo (0 a 45hs)	Hora 45 (FINAL)	Final
PaO ₂ /FiO ₂	X	X		X	X
Complacência Global (Nico)	X	X		X	X
Curva P-V	X				X
PEEP		X	X	X	
Pressão Platô		X	X	X	
Delta de pressão		X	X	X	
Ventilação Regional pela TIE	X				X
Complacência Regional pela TIE e/ou TC		X	X	X	X
Atelectasia cíclica na TC		X	X	X	
Colapso na TC		X	X	X	

3.9. Tamanho da amostra e análise estatística

Como uma das abordagens ventilatórias é totalmente inédita e como não há estudos semelhantes (no tipo de lesão pulmonar e no tempo de ventilação), não foi possível definir a amostra necessária para o estudo.

Trata-se de estudo para avaliar os efeitos causados por duas estratégias ventilatórias diferentes. Nossa proposta foi avaliar os desfechos propostos (alteração da mecânica pulmonar, alterações nas trocas gasosas, ventilação pulmonar regional, colapso e abertura e fechamento cíclico) em 14 animais, sendo 7 animais em cada estratégia para verificar se houve evolução distinta entre os grupos.

Foi realizada análise descritiva das diversas variáveis respiratórias de interesse. As variáveis quantitativas foram expressas em médias ($\pm$ desvio padrão) quando apresentavam distribuição paramétrica e medianas (percentil 25% - 75%) quando apresentavam distribuição não paramétrica. Para algumas comparações entre os grupos, foi realizada análise univariada através do teste t não pareado (para variáveis paramétricas) e do teste de Mann-Whitney (para variáveis não paramétricas). O comportamento das diversas variáveis contínuas em cada grupo foi comparado no tempo através da análise “ANOVA para medidas repetidas”. Nos casos de distribuições não paramétricas as variáveis foram normalizadas por transformação logarítmica e, posteriormente, realizada a análise ANOVA de medidas repetidas. Para análise estatística foi utilizado o software estatístico SPSS versão 13.

4. Resultados

Foram incluídos no estudo 24 animais, no entanto 10 foram excluídos (seis animais devido a óbito em diversas fases do estudo e quatro por não terem tomografia computadorizada no momento inicial e/ou final). Assim, 14 animais apresentaram condições para a proposta de estudo sendo 7 animais em cada estratégia ventilatória. Inicialmente compararam-se os grupos após a indução da lesão pulmonar (ventilação padrão - pós-LPIV - antes da randomização) demonstrando que a lesão pulmonar nos dois grupos, antes da randomização, não foi diferente. Posteriormente, avaliou-se o efeito das duas estratégias de ventilação protetora sobre variáveis de oxigenação e mecânica pulmonar. Após este período de ventilação protetora, os dados de oxigenação e mecânica pulmonar foram comparados entre os grupos na situação de ventilação padrão (ventilação padrão – final) para avaliar se as alterações pulmonares duradouras determinadas por cada estratégia foram diferentes.

4.1 Comparação dos grupos na ventilação padrão - pós-LPIV

No momento pós-LPIV, com PEEP de 10 cmH₂O, não houve diferença estatística na oxigenação (PaO₂/FiO₂) (Tabela 2), na complacência pulmonar global (Tabela 2), curva P-V (Figura 6) e na distribuição da ventilação regional (Figura 7) mostrando que a lesão nos dois grupos não foi diferente.

Tabela 2: Comparação das variáveis de oxigenação e complacência entre os grupos ARDSNet e PEEP_{TIE} pós-LPIV (lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica).

Variáveis	ARDSNet	PEEP _{TIE}	P
Peso (kg)	31 (30-32)	30 (28-31)	0,12 [§]
PaO ₂ +PaCO ₂ exclusão	510 (492-586)	509 (432-566)	0,53 [§]
Complacência basal (ml/cmH ₂ O)	28 (27-29)	25 (21-26)	0,09 [§]
Tempo de LPIV (h)	3 (±1,3)	3 (±1)	0,53*
Nº Lavagens (n)	10 (±1,7)	8 (±3,2)	0,23*
PaO ₂ /FiO ₂ pós-LPIV			
PEEP 10	52,5 (46,4-88,8)	61,2 (47,5-83,8)	0,87 [§]
Complacência pós-LPIV (ml/cmH ₂ O)			
PEEP 10	10,2 (±3,3)	9,6 (±2,2)	0,68*

Valores em mediana (percentil 25% e 75%) ou média (±DP – desvio padrão);

* Teste t não pareado; § Teste não paramétrico – Mann Whitney.

CURVA P-V (Pós-LPIV)

Figura 6: Curva PV expiratória (decremental) obtida através da tomografia de impedância elétrica, no momento “pós-LPIV” nos grupos ARDSNet e PEEP_{TIE}.

Valores em mediana com percentil 25% e 75%;

P: significância entre os grupos (teste Mann Whitney para área sob a curva).

UA: soma dos pixels (valor de cada pixel é uma variação percentual da resistividade basal em Ohms x metro).

Figura 7: Complacência regional obtido pela tomografia de impedância elétrica (TIE) durante ventilação padrão com PEEP= 10 cmH₂O no momento pós-LPIV.

Valores individuais e traço representando mediana.

P: significância entre os grupos (ARDSnet vs. PEEP_{TIE} ; teste ANOVA two-way para medidas repetidas pós-transformação logarítmica).

UA: soma dos pixels (valor de cada pixel é uma variação percentual da resistividade basal em Ohms x metro).

4.2 Comparação dos grupos na hora zero e 42h do protocolo (Início e Final)

A oxigenação ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) foi significativamente maior no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNet tanto no início quanto ao final do protocolo (Tabela 3). Em relação à evolução no tempo, a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ foi significativamente maior no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNet (Figura 8).

A PEEP inicial ajustada para cada estratégia não apresentou diferença significativa (Tabela 3). No entanto, ao final do protocolo a PEEP ajustada no grupo ARDSNet foi significativamente menor do que a do grupo PEEP_{TIE} (Tabela 2). A PEEP

ao longo do protocolo foi significativamente maior no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNet (Figura 9).

Tabela 3: Comparação de parâmetros ventilatórios e complacência pulmonar nos momentos zero hora e 42h do protocolo entre os grupos ARDSNet e PEEP_{TIE}.

Variáveis	ARDSNet	PEEP _{TIE}	P
PEEP (cmH ₂ O)			
0h	16 (±5)	21 (±5,4)	0,14*
42h	10 (±3,7)	22 (±6)	0,00*
Pressão de Platô (cmH ₂ O)			
0h	32 (±2,7)	26 (±8)	0,13*
42h	28 (±3)	28 (±3,4)	0,93*
Delta Pressão (cmH ₂ O)			
0h	15 (±2,4)	6,6 (±8,2)	0,03*
42h	18 (±4)	5,1 (±6,6)	0,00*
VT (ml/kg)			
0h	5,5 (±0,7)	5 (±1,1)	0,17*
42h	4,6 (±1,1)	4,5 (±1)	0,70*
Complacência (ml/cmH ₂ O)			
0h	10,6 (9,9-12,1)	12,2 (8,5-14,1)	0,79§
42h	7,5 (6,6-9)	15,2 (9-18,5)	< 0,001§
PaO ₂ /FIO ₂			
0h	116 (76,5-194)	409 (306-452)	0,00§
42h	130 (120-141)	394 (348-431)	0,00§
Balanço hídrico (ml) – 42h	4385 (1145-4629)	3734 (1914-7728)	0,75§

Valores em média (±DP) ou mediana (percentil 25% e 75%)

*Teste t não pareado; § Teste não paramétrico – Mann-Whitney

Figura 8: Evolução da $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ao longo do tempo entre os grupos ARDSNet e PEEP_{TIE}.

Valores representando média e desvio padrão.

P: significância entre os grupos ao longo do tempo (teste ANOVA “two-way” para medidas repetidas).

Figura 9: Evolução da PEEP ao longo do tempo entre os grupos ARDSNet e PEEP_{TIE}.

Valores representando média e desvio padrão.

P: significância entre os grupos ao longo do tempo (teste ANOVA “two-way” para medidas repetidas).

A pressão de platô obtida com os ajustes ventilatórios, diferentes para cada estratégia, não houve diferença entre os grupos nos momentos inicial e final (Tabela 3).

A evolução no tempo também não foi diferente entre os grupos (Figura 10).

PRESSÃO DE PLATÔ

Figura 10: Evolução da pressão de platô ao longo do tempo entre os grupos ARDSNet e PEEP_{TIE}.

Valores representando a média e desvio padrão.

P: significância entre os grupos ao longo do tempo (teste ANOVA para medidas repetidas).

O delta de pressão (Tabela 3) foi significativamente maior no grupo ARDSNet quando comparado ao grupo PEEP_{TIE}, tanto no início quanto ao final do estudo. Em relação à evolução no tempo, o delta de pressão foi significativamente maior no grupo ARDSNET do que no grupo PEEP_{TIE} (Figura 11).

DELTA DE PRESSÃO

Figura 11: Evolução do delta de pressão ao longo do tempo entre os grupos ARDSNet e PEEP_{TIE}.
 Valores representando a média e desvio padrão.
 P: significância entre os grupos ao longo do tempo (teste ANOVA para medidas repetidas).

O volume corrente, expresso em ml/kg, não apresentou diferença entre os dois grupos no início e ao final do estudo (Tabela 3).

A complacência pulmonar (Tabela 3), obtida através das curvas de fluxo e pressão, não apresentou diferença significativa entre os grupos no início do protocolo, porém foi significativamente maior no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNet ao final.

As variáveis hemodinâmicas FC, PAM, PMAP e A SvO₂ (Tabela 4) não apresentaram diferença entre os grupos no início nem ao final do protocolo. No entanto, o IC foi significativamente menor no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNet ao final.

Tabela 4: Evolução das variáveis hemodinâmicas entre os grupos ARDSNet e PEEP_{TIE}.

	ARDSNet (n=7)	PEEP _{TIE} (n=7)	P
FC (bpm)			
0H	142 (130-156)	137 (117-142)	0,61§
42H	116 (111-134)	125 (112-148)	0,75§
PAM (mmHg)			
0H	93 (76-101)	82 (78-92)	0,66§
42H	101 (83-106)	80 (72-100)	0,37§
IC (L/min/m ²)			
0H	4,39 (±0,99)	3,55 (±1,05)	0,15*
42H	6,8 (±1,13)	4,99 (±1,30)	0,02*
SvO ₂ (%)			
0H	56,5 (±10,3)	66,3 (±9,9)	0,09*
42H	60,42 (±12,3)	65,4 (±4,7)	0,45*
PMAP (mmHg)			
0H	44 (35-45)	31 (28-43)	0,33§
42H	29 (26-31)	27 (23-27)	0,17§

FC (frequência cardíaca), PAM (pressão arterial média), IC (índice cardíaco), SvO₂ (saturação venosa de oxigênio), PMAP (pressão média de artéria pulmonar)

- Valores em mediana (percentil 25% e 75%) ou média (±DP – desvio padrão);

* Teste t não pareado; § Teste não paramétrico – Mann Whitney.

A análise da complacência regional, avaliada pela TIE, mostrou que a diferença entre os grupos foi significativa ($p=0,007$), apesar de não haver diferença ao longo do tempo entre os grupos ($p=0,06$) (Figura 12). Houve diferença significativa ($p = 0,00$) entre as regiões.

Figura 12: Complacência regional pela tomografia de impedância elétrica (TIE) no início e ao final do protocolo nos grupos ARDSNet e PEEP_{TIE}.

Valores individuais e traço representando mediana.

p: significância entre grupos (ARDSNet vs. PEEP_{TIE} ; teste ANOVA two-way para medidas repetidas pós-transformação logarítmica).

UA: soma dos pixels (valor de cada pixel é uma variação percentual da resistividade basal em Ohms x metro).

A complacência regional avaliada pela tomografia computadorizada foi significativamente maior no grupo $PEEP_{TIE}$ quando comparado ao grupo ARDSNet (Figura 13) ($p=0,02$ entre grupos). Houve diferença significativa entre as regiões ($p=0,001$).

Figura 13: Complacência regional pela tomografia computadorizada (TC) no início e ao final do protocolo nos grupos ARDSNet e $PEEP_{TIE}$.

Valores individuais e traço representando a mediana.

p: significância entre grupos (ARDSnet vs. $PEEP_{TIE}$; teste ANOVA two-way para medidas repetidas pós-transformação logarítmica).

A porcentagem de atelectasia cíclica regional (Figura 14) avaliado pela TC foi significativamente menor no grupo $PEEP_{TIE}$ ($p < 0,01$). Houve diferença significativa ($p=0,026$) entre as regiões.

Figura 14: Atelectasia cíclica avaliada pela tomografia computadorizada (TC) no início com PEEP ideal e ao final do protocolo nos grupos ARDSNet e PEEP_{TIE}.

Valores individuais e traço representando a mediana.

p: significância entre Grupos (teste ANOVA two-way para medidas repetidas pós-transformação logarítmica).

A mediana do colapso pulmonar (Figura 15) medido pela TC, durante o CPAP com PEEP ideal para cada estratégia no momento zero hora, foi significativamente maior no grupo ARDSNet (13%, 12-17%) quando comparado ao grupo PEEP_{TIE} (2%, 1-3%) ($p = 0.001$). O mesmo ocorreu no momento do CPAP com PEEP ideal no momento 42 horas do protocolo (20%, 15-26% x 4%, 4-5%, respectivamente; $p = 0.002$). Houve aumento do colapso do início para o final do estudo no grupo ARDSNET quando compara ao grupo PEEP_{TIE} ($p = 0.008$ para a interação entre grupos).

Figura 15: Colapso pulmonar, medido pela tomografia computadorizada, durante CPAP com PEEP ideal para cada estratégia no início e no final do protocolo nos grupos ARDSNet e PEEP_{TIE}.

O traço representa a mediana em cada grupo.

p: significância entre grupos (teste ANOVA two-way para medidas repetidas pós-transformação logarítmica).

4.3 Ventilação padrão ao final do estudo – alterações na oxigenação e na mecânica pulmonar determinada por cada estratégia

A oxigenação ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) com PEEP de 10 (Figura 16) foi significativamente maior no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNET. Houve aumento da

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ do momento pós-LPIV para a ventilação padrão final, sobretudo no grupo PEEP_{TIE} ($p=0,048$; para interação tempo x Grupo).

Figura 16: Troca gasosa ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) durante ventilação padrão com PEEP 10 cmH_2O , nos instantes pós-LPIV e final entre os grupos ARDSNet e PEEP_{TIE} .

Valores individuais de cada animal em cada grupo.

p: significância da interação tempo vs. grupo (teste ANOVA two-way para medidas repetidas) após transformação logarítmica.

Houve melhora significativa da complacência obtida pelas curvas de fluxo e pressão com PEEP 10 cmH_2O , no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNet, no momento pós-LPIV em relação a ventilação padrão final (Figura 17).

Figura 17: Complacência pulmonar medida durante ventilação padrão com PEEP 10 cmH₂O, nos instantes pós-LPIV e ao final do protocolo.

Valores individuais de cada animal em cada grupo.

p: significância da interação tempo vs. Grupo (ARDSnet vs. PEEP_{TIE}; teste ANOVA two-way para medidas repetidas pós-transformação logarítmica).

Houve diferença no comportamento da curva P-V entre os grupos, sendo que a melhora da complacência expressa pela área abaixo da curva P-V foi significativamente maior no grupo PEEP_{TIE} quando comparada ao grupo ARDSNet no momento da ventilação padrão ao final do protocolo (Figura 18).

Figura 18: Curva PV expiratória (decremental) obtida através da tomografia de impedância elétrica, no momento Pós-LPIV versus final do protocolo entre os grupos ARDSNet e PEEP_{TIE}.

P: significância da interação tempo versus grupo (teste ANOVA “two-way” para medidas repetidas para área sob a curva).

UA: soma dos pixels (valor de cada pixel é uma variação percentual da resistividade basal em Ohms x metro).

Houve ganho significativo de complacência regional avaliada pela TIE com PEEP de 10 cmH₂O (Figura 19) no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNet no momento pós-LPIV em relação a ventilação padrão final ($p < 0,01$).

Figura 19: Complacência regional obtido pela tomografia de impedância elétrica (TIE) durante ventilação padrão com PEEP=10 cmH₂O, nos instantes pós-LPIV e final.

Valores individuais de cada animal em cada grupo.

p: significância da interação tempo vs. Grupo (ARDSnet vs. PEEP_{TIE} ; teste ANOVA two-way para medidas repetidas pós-transformação logarítmica).

UA: soma dos pixels (valor de cada pixel é uma variação percentual da resistividade basal em Ohms x metro).

5. Discussão

Os principais achados deste estudo comparando os efeitos de duas estratégias ventilatórias protetoras em modelo animal de SDRA foram: a) durante o período de ventilação, o grupo $PEEP_{TIE}$ evoluiu com melhor oxigenação, maior complacência pulmonar global e regional, menores porcentagens de atelectasia cíclica e de colapso pulmonar quando comparado ao grupo ARDSNet; b) ao final do estudo, com os grupos em iguais ajustes da ventilação mecânica, após manobra de recrutamento alveolar o grupo $PEEP_{TIE}$ apresentou melhores oxigenação e complacência pulmonar global e regional quando comparado ao grupo ARDSNet.

5.1 Modelo animal de SDRA

Existem diversos modelos animais de SDRA descritos (66), instilação nas vias aéreas de substâncias (por exemplo, lavagem pulmonar com soro fisiológico para remoção do surfactante, instilação de ácidos ou outras substâncias levando à lesão pulmonar direta), injeção intravenosa de substâncias causadoras da inflamação pulmonar (bleomicina, endotoxina etc), ventilação pulmonar lesiva e produção do quadro de inflamação sistêmica associada a infecções (peritonite) (66). O modelo mais utilizado em suínos é o de lavagem pulmonar com SF para a remoção do surfactante (64).

No entanto, o modelo de lavagem pulmonar, isoladamente, determina lesão homogênea e de grau leve, não representando a observada em pacientes com SDRA. Além disso, neste tipo de modelo ocorre recuperação progressiva (em horas) da troca gasosa por produção de surfactante, que não o torna adequado para estudos de longo prazo como no presente estudo. Desta maneira, foi desenvolvido no LIM 09 um modelo

de lesão pulmonar que exhibe características inflamatórias e funcionais compatíveis com a dos humanos (67). Este modelo desenvolvido associa dois fatores lesivos, a lavagem do surfactante com SF e o estiramento pulmonar através da ventilação lesiva, favorecendo lesão pulmonar heterogênea. A lesão produzida se caracteriza por dano alveolar difuso e determina insuficiência respiratória grave, geralmente com relação $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ menor do que 100mmHg.

Pode-se verificar, no momento após o final da lesão pulmonar, que os dois grupos estudados não eram diferentes em relação à gravidade do distúrbio de trocas gasosas ou em relação à mecânica pulmonar global e regional. A relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ observada foi extremamente baixa, menor que os valores encontrados em estudos clínicos (23, 32, 33), onde a PEEP utilizada para avaliar a troca gasosa era bem menor que a utilizada em nosso estudo (PEEP 5 cmH₂O versus 10 cmH₂O e FiO_2 de 1,0, respectivamente), o que demonstra que lesão pulmonar obtida nos animais foi mais grave do que a observada nesses estudos clínicos.

5.2 Comparação das estratégias ventilatórias ao longo do tempo

Comparou-se duas estratégias ventilatórias protetoras, uma estratégia que já demonstrou benefícios em reduzir a mortalidade, minimizando a hiperdistensão pulmonar através do uso de baixo volume corrente e baixa pressão de platô (estratégia ARDSNet); a outra estratégia proposta neste estudo que consiste em minimizar tanto a hiperdistensão quanto a atelectasia cíclica, através de manobra de recrutamento alveolar e escolha da PEEP de maneira decremental através da TIE (estratégia PEEP_{TIE}).

A manobra de recrutamento utilizada na estratégia PEEP_{TIE} foi uma manobra de recrutamento máximo proposta por Borges e cols. (37). Esta manobra foi utilizada por conta dos benefícios a ela associados. A manobra de recrutamento alveolar mais frequentemente utilizada é a manobra com insuflação sustentada, realizada em CPAP de 40 cmH₂O por até 60 segundos (68-70), que se mostrou efetiva em reduzir atelectasia (71) e melhorar a oxigenação (68) e a mecânica respiratória (71). Porém estudos mostraram que a insuflação sustentada pode ser menos efetiva (72), ter curta duração dos benefícios (73, 74), além de estar associada a comprometimento hemodinâmico (74-76) e maior risco de barotrauma (77, 78). Esta manobra também pode contribuir para a lesão induzida pelo ventilador (79) ao determinar translocação de bactérias (80) e citocinas no tecido pulmonar(81) para o sistema circulatório. Na manobra proposta por Borges e colaboradores (37), a PEEP e o pico de pressão são aumentados progressivamente, mantendo o delta de pressão constante, o que permite reverter, quase que completamente, o colapso pulmonar, sem determinar repercussões hemodinâmicas significativas.

Em relação à escolha da PEEP nos pacientes com SDRA, estudos clínicos sobre SDRA utilizaram diferentes métodos (5, 23, 31-33). Muitos estudos escolhem a PEEP ideal através de uma tabela PEEP/FiO₂ pré-determinada para manter a oxigenação adequada (23, 31, 32), o que não considera as características individuais de cada paciente. Um estudo (5) utilizou a curva pressão-volume inspiratória para a escolha da PEEP ideal, titulando a PEEP 2 cmH₂O acima do ponto de inflexão inferior (ponto crítico de fechamento das unidades alveolares). Porém há evidências (47) que o recrutamento alveolar ocorre durante toda a extensão da curva pressão-volume

inspiratória, tornando esta metodologia um instrumento subótimo para a escolha da PEEP ideal.

A escolha da TIE para o ajuste da PEEP nos parecia superior ao método da tabela PEEP/FIO₂ e acreditamos que o conjunto dos resultados (melhor troca gasosa, melhor mecânica pulmonar global e regional, menor grau de atelectasia cíclica e menos colapso pulmonar) comprovaram isso. A TIE permite a avaliação à beira do leito e fornece avaliação contínua do colapso e hiperdistensão pulmonar durante a titulação de PEEP decremental após manobra de recrutamento máximo (61), permitindo escolher a PEEP ideal de maneira individual, baseado no grau de colapso e hiperdistensão pulmonares, minimizando os mecanismos de lesão pulmonar.

5.3 Evolução dos parâmetros respiratórios e das trocas gasosas

A troca gasosa desde o início do estudo foi significativamente maior no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNet e manteve-se maior ao longo do estudo e ao final. No entanto o ganho, em relação ao momento pós-LPIV, foi significativamente maior no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNet. Nos estudos clínicos (31-33) que utilizaram valores de PEEP mais elevados, apresentaram aumento significativo da troca gasosa, porém valores menores do que os encontrados em no presente estudo (PaO₂/FiO₂ em torno de 200 versus 394, respectivamente). Os valores de troca gasosa desses estudos são próximos aos encontrados no nosso grupo ARDSNet (mediana de 190) que não utilizou tabela de PEEP/FIO₂ usada em alguns estudos (31, 32). Essa diferença em relação à troca gasosa entre o presente estudo experimental e os outros estudos clínicos provavelmente se deve a estratégia PEEP_{TIE} que associa uma

manobra de recrutamento máximo a titulação decremental de PEEP baseada na quantidade de colapso pulmonar observado. Nossa estratégia foi capaz de abrir o pulmão e mantê-lo aberto, enquanto que nos outros estudos, a PEEP utilizada pode ter sido subótima, determinando aumento menos expressivo na troca gasosa.

A PEEP usada ao longo do tempo foi significativamente maior no grupo PEEPTIE, apesar de a PEEP titulada inicialmente não ter sido significativamente diferente entre os grupos. No entanto, é importante frisar que a $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ foi significativamente maior na hora zero no grupo PEEPTIE refletindo que, apesar de a PEEP não ser estatisticamente diferente, o colapso foi significativamente menor neste grupo. Outro ponto interessante foi que mesmo com o uso de uma PEEP maior, o delta de pressão foi significativamente menor no grupo PEEPTIE. O delta de pressão é um forte preditor de lesão pulmonar e de mortalidade em estudos experimentais e clínicos (5, 82-84).

Assim, podemos questionar a efetividade da lógica da estratégia ARDSNet de guiar o ajuste da PEEP para minimizar a hiperdistensão por um critério de oxigenação mínima adequada. O critério de oxigenação não muito elevada permitiu a redução significativa da PEEP ao longo do estudo, mas isto determinou aumento do delta de pressão, que é um marcador de maior risco de lesão pulmonar.

Houve aumento significativo da complacência pulmonar no grupo PEEPTIE quando comparado ao grupo ARDSNet tanto ao final das duas estratégias quanto no momento da ventilação padrão final. Esta mesma melhora foi observada em um estudo clínico (33) que testava a ventilação protetora com PEEP mais elevada, após 3 dias de VM, no grupo com PEEP mais alta, quando comparado ao grupo com PEEP mais baixa.

A melhora na complacência pulmonar global, como a melhora observada pela curva P-V no grupo $PEEP_{TIE}$, provavelmente se deve ao fato da estratégia evitar colapso pulmonar significativo. A complacência regional avaliada pela TIE também foi significante melhor no grupo $PEEP_{TIE}$ desde o início do estudo.

A distribuição da ventilação regional pela TIE após a ventilação lesiva, usando o mesmo ajuste de PEEP (10 cmH₂O) não foi diferente entre os grupos. No entanto, ao final do protocolo, houve ganho significativo de ventilação regional no grupo $PEEP_{TIE}$, principalmente nas regiões 3 e 4. Segundo estudos tomográficos (14) estas regiões dependentes são as regiões que apresentam maior perda de ventilação na SDRA, devido ao colapso pulmonar. Conforme mostrado pela TC de tórax, a estratégia $PEEP_{TIE}$ foi capaz de minimizar o colapso observado na SDRA.

5.4 Evolução da atelectasia cíclica e do colapso pulmonar

A atelectasia cíclica foi significativamente maior no grupo ARDSNet tanto no início quanto no final da experimentação, sendo que o aumento foi mais evidente no grupo ARDSNET (interação significativa entre o fator grupo e o fator tempo na análise multivariada). No grupo ARDSNet, no início do estudo observou-se maior porcentagem média de atelectasia cíclica na região 4 (12% - ao final do estudo era de 15%) e, também na região 3 (5% de atelectasia cíclica), enquanto que o grupo $PEEP_{TIE}$ permaneceu praticamente com 0% de atelectasia cíclica, possivelmente minimizando o risco de lesão pulmonar.

A atelectasia cíclica mesmo com uso de baixo volume corrente pode levar a lesão pulmonar através das forças de cisalhamento nos alvéolos e pequenas vias aeras (34, 85-87). Tais forças de cisalhamento são classificadas como estresse (ou tensão mecânica) e deformação(34, 85-87). Macroscopicamente pode-se definir o estresse como a pressão gerada dentro das estruturas pulmonares devido a força de distensão aplicada. Tal força corresponde à pressão transpulmonar(34, 85-87). A deformação pode ser definida como a razão da mudança de volume pulmonar total ao volume pulmonar residual durante o ciclo respiratório(34, 85-87).

O excesso de estresse e deformação pode estimular respostas inflamatórias dentro do parênquima pulmonar através da variedade de estímulos bioquímicos provavelmente devido as alterações geradas na matriz extra-celular, local de potencial lesão estrutural (88).

De acordo com Mead e colaboradores (89), no pulmão homogêneo, quando uma força é aplicada na rede de fibras da estrutura pulmonar, o estresse e a deformação gerados são semelhantes em qualquer região pulmonar, cada fibra suporta a mesma carga e sofre a mesma deformação. No caso da SDRA, os pulmões apresentam distribuição heterogênea, por tanto quando uma força é aplicada na rede de fibras apresentará a distribuição heterogênea no parênquima pulmonar, sendo mais concentrada em regiões ao redor das áreas colapsadas e consolidadas (87, 89). As fibras conectadas à essas áreas terão que suportar a carga inicial fornecida pelo colapso e/ou consolidação e consequentemente resultando em aumento localizado do estresse e da deformação e agem como amplificadores do estresse ou multiplicadores de pressão nas regiões vizinhas(87).

A presença de regiões agindo como amplificadores de estresse podem explicar como mesmo com o uso de baixa pressão transpulmonar pode ser perigosa em pulmão heterogêneo e que a diminuição dos amplificadores de estresse e da heterogeneidade é a única explicação racional do porque a PEEP deve melhorar a mortalidade na SDRA(87). No presente estudo observou-se menor porcentagem de atelectasia cíclica no grupo PEEP_{TIE}, e menor porcentagem de colapso pulmonar, provavelmente gerando menor resposta inflamatória e minimizando os potenciais mecanismos de lesão pulmonar. No entanto, ainda não temos os resultados de resposta inflamatória para justificar a essa questão.

O colapso pulmonar foi maior no grupo ARDSNet desde o início do protocolo. No grupo PEEP_{TIE} o colapso permaneceu estável, em valor menor que 5%, desde o início até o final do protocolo, pois neste grupo a PEEP foi titulada pela TIE com o objetivo de manter o pulmão ventilando com colapso de até 5%.

A oxigenação (PaO_2/FiO_2) melhorou ao longo do estudo em ambos os grupos. No entanto no grupo PEEP_{TIE} este aumento foi significativamente maior quando comparado ao grupo ARDSNet tanto no início quanto ao final do protocolo, e manteve-se maior ao longo de todo o estudo. Apesar do ganho de oxigenação ao final do estudo no grupo ARDSNet observou-se aumento significante de colapso pulmonar, permanecendo em torno de 20% ao final do estudo. Essa porcentagem de colapso encontrada em nosso estudo no grupo ARDSNet, é menor da encontra no estudo de Terragni e colabores (25) (em torno de 34%), porém a PEEP utilizada em nosso estudo era maior. Provavelmente esta melhora na oxigenação, apesar do colapso pulmonar pode ser por dois motivos: aumento da vasoconstrição hipóxia devido a diminuição da inflamação ou diminuição da

hiperdistensão pulmonar em aéreas normalmente aeradas devido ao uso de altos valores de PEEP no início redirecionando o fluxo sanguíneo para

5.5 Evolução dos parâmetros hemodinâmicos

As variáveis hemodinâmicas FC, PAM e PMAP não apresentaram diferença entre os grupos no início nem ao final do protocolo. No entanto, o IC foi significativamente menor no grupo PEEP_{TIE} quando comparado ao grupo ARDSNet ao final. Esse resultado é explicado parcialmente pela PEEP utilizada que permaneceu elevada no grupo PEEP_{TIE}, enquanto foi reduzida drasticamente no grupo ARDSNET. Apesar do IC ser menor no grupo PEEP_{TIE} isto não determinou oferta de oxigênio inadequada para os tecidos, pois os valores de SvO₂ no grupo PEEP_{TIE} foram maiores do que no grupo ARDSNet.

5.6 Condições do pulmão ao final do estudo na situação de ventilação padrão

O grupo PEEP_{TIE}, ao final do protocolo na ventilação padrão (PEEP 10), apresentou melhor oxigenação, melhor complacência pulmonar global e regional quando comparado ao grupo ARDSNet, mesmo após manobra de recrutamento alveolar realizada nos dois grupos facilitando igualmente a recuperação pulmonar. Isso mostra efeitos duradouros da estratégia PEEP_{TIE}, provavelmente, pois ao minimizar a hiperdistensão (menor distribuição da ventilação nas regiões 1 e 2) e manter o pulmão aberto nas regiões colapsadas, minimizando a atelectasia cíclica nessas regiões mais suscetíveis, houve menor dano estrutural ao pulmão. Aguarda-se a análise de histológica pulmonar desses animais para verificar se essas alterações na mecânica podem ser

justificadas por um aumento de fibrose. Com a lesão pulmonar há modificação na matriz extra-celular levando à alterações mecânicas no tecido pulmonar e fibrose resultando em aumento da elastância e viscoelasticidade (90).

6. Limitações do estudo

O presente estudo apresenta algumas limitações. A lesão pulmonar induzida é extremamente grave, não refletindo a lesão pulmonar da maioria dos pacientes com SDRA nos estudos clínicos até o momento. Os animais estudados são jovens e saudáveis, não apresentando comorbidades, ao contrário da maioria dos pacientes com SDRA que muitas vezes são indivíduos idosos com outros acometimentos clínicos associados, agravando o quadro da SDRA e tornando mais difícil o seu tratamento. O tempo de nosso estudo, apesar de longo, quando comparado com outros estudos em animais, pode ainda não ser suficiente para refletir a evolução da SDRA em humanos, onde, em alguns estudos (31-33), a melhora ocorre a partir do terceiro dia de tratamento. É necessário comprovar se os benefícios encontrados neste estudo também serão observados humanos.

7. Conclusões

- O grupo $PEEP_{TIE}$, quando comparado ao grupo ARDSNet, apresentou melhor oxigenação e mecânica pulmonar global e regional, menor porcentagem de atelectasia cíclica e colapso pulmonar
- Ao final do estudo, em uma situação de ventilação padrão, isto é com mesmos parâmetros ajustados no ventilador, observamos uma melhor oxigenação e melhor mecânica pulmonar global e regional no grupo $PEEP_{TIE}$ quando comparado com o grupo ARDSNet, desmonstrando alterações duradouras da estratégia ventilatória no parênquima pulmonar.

Anexo I: Aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa - CAPPesq

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08.02.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **003/06**, intitulado: "Comparação de duas estratégias de ventilação protetora em modelo animal de SDRA: ajustada por tabela PEEP e FIO₂ versus ajustada por Tomografia de Impedância Elétrica (TIE)." apresentado pelo Departamento de **CARDIOPNEUMOLOGIA**.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c").

Pesquisador(a) Responsável: Dr. Marcelo Brito Passos Amato

Pesquisador (a) Executante: Dr. Mauro Roberto Tucc

CAPPesq, 08 de fevereiro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP
Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - CEP 05403 010 - São Paulo - SP
Fone: 011 - 30696442 fax : 011 - 3069 6492 - e-mail : cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq@hcnet.usp.br
VCN

Anexo III: Fluxograma Pós-Randomização

Anexo IV: Fluxograma de otimização da hemodinâmica

Anexo V: Ressuscitação hemodinâmica.

RESSUSCITAÇÃO HEMODINÂMICA

Anexo VII: Estratégia ARDSNet

9. Referências Bibliográficas

1. Wheeler AP, Bernard GR. Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet*. 2007 May 5;369(9572):1553-64.
2. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):865-73.
3. ARDSNet. 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.
4. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992;18:319-21.
5. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-54.
6. Ashbaugh D, Bigelow D, Petty T, al e. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967;2:319-23.
7. Bernard GR. Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct 1;172(7):798-806.
8. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, Carlet J, Falke K, Hudson L, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Mar;149(3 Pt 1):818-24.

9. Piantadosi CA, Schwartz DA. The acute respiratory distress syndrome. *Ann Intern Med.* 2004 Sep 21;141(6):460-70.
10. Roumen RM, Hendriks T, de Man BM, Goris RJ. Serum lipofuscin as a prognostic indicator of adult respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Br J Surg.* 1994 Sep;81(9):1300-5.
11. Calandrino FS, Anderson DJ, Mintun MA, Schuster DP. Pulmonary vascular permeability during the adult respiratory distress syndrome: a positron emission tomographic study. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:421-8.
12. Ware LB, Matthay MA. Alveolar fluid clearance is impaired in the majority of patients with acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 May;163(6):1376-83.
13. Berthiaume Y, Folkesson HG, Matthay MA. Lung edema clearance: 20 years of progress: invited review: alveolar edema fluid clearance in the injured lung. *J Appl Physiol.* 2002 Dec;93(6):2207-13.
14. Gattinoni L, Presenti A, Torresin A, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, et al. Adult respiratory distress syndrome profiles by computed tomography. *J Thorac Imaging.* 1986;1(3):25-30.
15. Gattinoni L, Pelosi P, Crotti S, Valenza F. Effects of positive end-expiratory pressure on regional distribution of tidal volume and recruitment in adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(6):1807-14.
16. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other

conditions: an interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine*. 1944;23:281-352.

17. Parker JC, Hernandez LA, KJ. P. Mechanisms of ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med*. 1993;21:131-43.

18. Slutsky AS. Consensus conference on mechanical ventilation--January 28-30, 1993 at Northbrook, Illinois, USA. Part 2. *Intensive Care Med*. 1994;20(2):150-62.

19. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):294-323.

20. Plataki M, Hubmayr RD. The physical basis of ventilator-induced lung injury. *Expert Rev Respir Med*. 2010 Jun;4(3):373-85.

21. Petty TL. Acute respiratory distress syndrome (ARDS). *Dis Mon*. 1990 Jan;36(1):1-58.

22. Brochard L, Lemaire F. Tidal volume, positive end-expiratory pressure, and mortality in acute respiratory distress syndrome [editorial; comment]. *Crit Care Med*. 1999;27(8):1661-3.

23. The Acute Respiratory Distress Syndrome N. 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 May 4, 2000;342(18):1301-8.

24. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1334-49.

25. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, et al. Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Jan 15;175(2):160-6.
26. Kolobow T, Moretti MP, Fumagalli R, Mascheroni D, Prato P, Chen V, et al. Severe impairment of lung function induced by high peak airway pressure during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135:312-5.
27. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, Brower RG. Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Nov 15;172(10):1241-5.
28. Farias LL, Faffe DS, Xisto DG, Santana MC, Lassance R, Prota LF, et al. Positive end-expiratory pressure prevents lung mechanical stress caused by recruitment/derecruitment. *J Appl Physiol*. 2005 Jan;98(1):53-61.
29. Faridy EE, Permutt S, Riley RL. Effect of ventilation on surface forces in excised dogs' lungs. *J Appl Physiol*. 1966;21:1453-62.
30. Steinberg JM, Schiller HJ, Halter JM, Gatto LA, Lee HM, Pavone LA, et al. Alveolar instability causes early ventilator-induced lung injury independent of neutrophils. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jan 1;169(1):57-63.
31. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):327-36.
32. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress

Syndrome: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2008 February 13, 2008;299(6):637-45.

33. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. JAMA. 2008 February 13, 2008;299(6):646-55.

34. Muscedere JG, Mullen JBM, Gan K, AS. S. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. Am J Respir Crit Care Med. 1994;149:1327-34.

35. Bilek AM, Dee KC, Gaver DP, 3rd. Mechanisms of surface-tension-induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening. J Appl Physiol. 2003;94(2):770-83.

36. Borges JB, Carvalho CR, Amato MB. Lung recruitment in patients with ARDS. N Engl J Med. 2006 Jul 20;355(3):319-20; author reply 21-2.

37. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Caramez MP, 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 Aug 1;174(3):268-78.

38. Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Pesch T, Thamm O, Reissmann H, et al. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. Crit Care Med. 2007 Jan;35(1):214-21.

39. 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 Nov 13;359(20):2095-104.

40. Derdak S, Mehta S, Stewart TE, Smith T, Rogers M, Buchman TG, et al. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Sep 15;166(6):801-8.
41. Fujita Y, Uchiyama A, Mashimo T, Nishimura M, Fujino Y. Permissive hypercapnia, instituted via reduction of pressure amplitude on pulmonary tissue protection during high frequency oscillatory ventilation, is not protective in a rat model of acid-induced lung injury. *Med Sci Monit*. 2009 Aug;15(8):BR207-12.
42. Eissa NT, Ranieri VM, Corbeil C, Chasse M, Robatto FM, Braidy J, et al. Analysis of behavior of the respiratory system in ARDS patients: effects of flow, volume, and time. *J Appl Physiol*. 1991 Jun;70(6):2719-29.
43. Hermle G, Mols G, Zugel A, Benzing A, Lichtwarck-Aschoff M, Geiger K, et al. Intratidal compliance-volume curve as an alternative basis to adjust positive end-expiratory pressure: a study in isolated perfused rabbit lungs. *Crit Care Med*. 2002 Jul;30(7):1589-97.
44. Ward NS, Lin DY, Nelson DL, Houtchens J, Schwartz WA, Klinger JR, et al. Successful determination of lower inflection point and maximal compliance in a population of patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2002 May;30(5):963-8.
45. Bigatello LM, Davignon KR, Stelfox HT. Respiratory mechanics and ventilator waveforms in the patient with acute lung injury. *Respir Care*. 2005 Feb;50(2):235-45; discussion 44-5.
46. Lucangelo U, Bernabe F, Blanch L. Respiratory mechanics derived from signals in the ventilator circuit. *Respir Care*. 2005 Jan;50(1):55-65; discussion -7.

47. Terragni PP, Rosboch GL, Lisi A, Viale AG, Ranieri VM. How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients. *Eur Respir J Suppl.* 2003 Aug;42:15s-21s.
48. Hubmayr RD, Margulies SS. Effects of unilateral hyperinflation on the interpulmonary distribution of pleural pressure. *J Appl Physiol.* 1992 Oct;73(4):1650-4.
49. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(1):122-30.
50. Gattinoni L, Pelosi P, Pesenti A, Brazzi L, Vitale G, Moretto A, et al. CT scan in ARDS: clinical and physiopathological insights. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1991;95:87-94.
51. Grasso S, Terragni P, Mascia L, Fanelli V, Quintel M, Herrmann P, et al. Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. *Crit Care Med.* 2004 Apr;32(4):1018-27.
52. Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, et al. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-induced lung overdistension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;158(5 Pt 1):1571-7.
53. Pelosi P, Rocco PR, de Abreu MG. Use of computed tomography scanning to guide lung recruitment and adjust positive-end expiratory pressure. *Curr Opin Crit Care.* 2011 Jun;17(3):268-74.
54. Simon BA, Christensen GE, Low DA, Reinhardt JM. Computed tomography studies of lung mechanics. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2(6):517-21, 06-7.

55. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caraméz MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Apr 1;169(7):791-800.
56. Victorino J. Validação da Tomografia de Impedância Elétrica através da Tomografia Computadorizada em pacientes críticos [Doutorado]. São Paulo, SP: University of São Paulo; 2000.
57. Victorino JA, Okamoto VN, Borges JB, Janot GF, Tucci MR, Carvalho CRR, et al. Disturbed regional ventilation in ALI/ARDS assessed by EIT: functional CT validation (abstract). *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(Suppl.):A618.
58. Wolf GK, Arnold JH. Noninvasive assessment of lung volume: respiratory inductance plethysmography and electrical impedance tomography. *Crit Care Med*. 2005 Mar;33(3 Suppl):S163-9.
59. Wrigge H, Zinserling J, Muders T, Varelmann D, Gunther U, von der Groeben C, et al. Electrical impedance tomography compared with thoracic computed tomography during a slow inflation maneuver in experimental models of lung injury. *Crit Care Med*. 2008 Mar;36(3):903-9.
60. Costa EL, Lima RG, Amato MB. Electrical impedance tomography. *Curr Opin Crit Care*. 2009 Feb;15(1):18-24.
61. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Jr., Böhm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2009 Jun;35(6):1132-7.
62. Hedenstierna G, Hammond M, Mathieu-Costello O, Wagner PD. Functional lung unit in the pig. *Respir Physiol*. 2000;120(2):139-49.

63. Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. *Lab Anim Sci*. 1990 May;40(3):293-8.
64. Lachmann B, Robertson B, Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1980 Jun;24(3):231-6.
65. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2006 April 27, 2006;354(17):1775-86.
66. Matute-Bello G, Frevert CW, Martin TR. Animal models of acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008 Sep;295(3):L379-99.
67. Gomes S, Belmiro R, A. H, Costa ELV, Barbeiro DF, Nascimento ECT, et al., editors. A new experimental model of the acute lung injury [Abstract]. American Thoracic Society; 2009; San Diego.
68. Lapinsky SE, Aubin M, Mehta S, Boiteau P, Slutsky AS. Safety and efficacy of a sustained inflation for alveolar recruitment in adults with respiratory failure. *Intensive Care Med*. 1999;25(11):1297-301.
69. Rimensberger P, Cox P, Frndova H, al: e. The open lung during small tidal volume ventilation: Concepts of recruitment and “optimal” positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 1999;27:1946–52.
70. Kloot TEVAND, Blanch L, Melynn Youngblood A, Weinert C, Adams AB, Marini JJ, et al. Recruitment Maneuvers in Three Experimental Models of Acute Lung

Injury . Effect on Lung Volume and Gas Exchange. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 May 1, 2000;161(5):1485-94.

71. Farias LL, Faffe DS, Xisto DG, Santana MCE, Lassance R, Prota LFM, et al. Positive end-expiratory pressure prevents lung mechanical stress caused by recruitment/derecruitment. *J Appl Physiol*. 2005 January 1, 2005;98(1):53-61.

72. Villagra A, Ochagavia A, Vatua S, Murias G, Del Mar Fernandez M, Lopez Aguilar J, et al. Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):165-70.

73. Brower RG, Morris A, MacIntyre N, Matthay MA, Hayden D, Thompson T, et al. Effects of recruitment maneuvers in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome ventilated with high positive end-expiratory pressure. *Crit Care Med*. 2003 Nov;31(11):2592-7.

74. Oczenski W, Hormann C, Keller C, Lorenzl N, Kepka A, Schwarz S, et al. Recruitment maneuvers after a positive end-expiratory pressure trial do not induce sustained effects in early adult respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2004 Sep;101(3):620-5.

75. Lim SC, Adams AB, Simonson DA, Dries DJ, Broccard AF, Hotchkiss JR, et al. Transient hemodynamic effects of recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004;32:2378–84.

76. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology*. 2002;96:795–802.

77. Boussarsar M, Thierry G, Jaber S, Roudot-Thoraval F, Lemaire F, Brochard L. Relationship between ventilatory settings and barotrauma in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med.* 2002;28(4):406-13.
78. Meade MO, Cook DJ, Griffith LE, Hand LE, Lapinsky SE, Stewart TE, et al. A study of the physiologic responses to a lung recruitment maneuver in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2008 Nov;53(11):1441-9.
79. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside. *Intensive Care Med.* 2006 Jan;32(1):24-33.
80. Cakar N, Akinci O, Tugrul S, Ozcan PE, Esen F, Eraksoy H, et al. Recruitment maneuver: does it promote bacterial translocation? *Crit Care Med.* 2002 Sep;30(9):2103-6.
81. Halbertsma FJ, Vaneker M, Pickkers P, Neeleman C, Scheffer GJ, Hoeven van der JG. A single recruitment maneuver in ventilated critically ill children can translocate pulmonary cytokines into the circulation. *J Crit Care.* 2010 Mar;25(1):10-5.
82. Vazquez de Anda GF, Gommers D, Verbrugge SJ, De Jaegere A, Lachmann B. Mechanical ventilation with high positive end-expiratory pressure and small driving pressure amplitude is as effective as high-frequency oscillatory ventilation to preserve the function of exogenous surfactant in lung-lavaged rats. *Crit Care Med.* 2000 Aug;28(8):2921-5.
83. Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies AS. Deformation-induced injury of alveolar epithelial cells. Effect of frequency, duration, and amplitude. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):357-62.

84. Amato MBP, Barbas CSV, Pastore L, Grunauer MA, Magaldi RB, Carvalho CRR. Minimizing barotrauma in ARDS: protective effects of PEEP and the hazards of driving and plateau pressures. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(4(Suppl)):A375.
85. Taskar V, John J, Evander E, Robertson B, B. J. Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. 1997;155:313–20.
86. Slutsky AS. Lung Injury Caused by Mechanical Ventilation. *Chest*. 1999 July 1, 1999;116(90001):9S-a-15.
87. Gattinoni L, Carlesso E, Caironi P. Stress and strain within the lung. *Curr Opin Crit Care*. 2011 Dec 9.
88. Gattinoni L, Protti A, Caironi P, Carlesso E. Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework. *Crit Care Med*. 2010 Oct;38(10 Suppl):S539-48.
89. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol*. 1970 May;28(5):596-608.
90. Rocco PR, Facchinetti LD, Ferreira HC, Negri EM, Capelozzi VL, Faffe DS, et al. Time course of respiratory mechanics and pulmonary structural remodelling in acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004 Oct 12;143(1):49-61.