Vinícius Torsani

**Efeitos da fração inspirada de oxigênio nos volumes
pulmonares regionais após oclusão lobar seletiva em
modelo fisiológico de redução volumétrica pulmonar
endoscópica com válvulas unidirecionais**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato
Coorientador: Prof. Dr. Paulo Francisco Guerreiro Cardoso

**São Paulo
2019**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Torsani, Vinícius

Efeitos da fração inspirada de oxigênio nos
volumes pulmonares regionais após oclusão lobar
seletiva em modelo fisiológico de redução volumétrica
pulmonar endoscópica com válvulas unidirecionais /
Vinícius Torsani. -- São Paulo, 2019.

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

Programa de Pneumologia.

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Coorientador: Paulo Francisco Guerreiro Cardoso.

Descritores: 1.Impedância elétrica 2.Atelectasia
pulmonar 3.Oxigênio 4.Broncoscopia 5.Fenômenos
fisiológicos respiratórios 6.Ventilação pulmonar
7.Experimentação animal

USP/FM/DBD-041/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos que não se sentem parte.
Aos que perderam a motivação de seguir.
Eu os vejo.

Agradecimentos

Esta tese representa o fechamento de um grande ciclo. Por diversos motivos, não consigo fazer aqui os agradecimentos da forma que gostaria. Faço de uma maneira limitada, porém não menos sincera.

Agradeço a todas as pessoas com quem tive o privilégio de interagir ao longo desses 40 anos de vida. Simples assim. Se estou aqui e agora fazendo o que estou fazendo é porque de alguma maneira esse encontro, breve ou prolongado, desempenhou uma influência.

Espero que a minha influência tenha sido positiva em retorno, pois isso sempre foi um grande motivador.

Epígrafe

"Sunflowers", Vincent van Gogh

“...Now I think I know what you tried to say to me
And how you suffered for your sanity
And how you tried to set them free
They would not listen, they're not listening still
Perhaps they never will”

“Vincent”

Letra e música de Don McLean

Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento de sua 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.

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

Sumário

	Lista de abreviaturas.....	
	Lista de símbolos.....	
	Lista de figuras.....	
	Lista de tabelas.....	
	Resumo.....	
	Abstract.....	
1.0	INTRODUÇÃO.....	1
1.1	Hipóteses	7
2.0	OBJETIVOS.....	8
3.0	MATERIAIS E MÉTODOS.....	10
3.1	Preparo.....	11
3.2	Recrutamento alveolar máximo e PEEP individualizada.....	13
3.3	Etapas do estudo cruzado.....	15
3.4	Gravação e análise da TIE.....	20
3.5	Distribuição de perfusão pulmonar.....	23
3.6	Tomografia computadorizada.....	24
3.7	Pressão distal.....	25
3.8	Análise estatística.....	25
4.0	RESULTADOS.....	27
4.1	TIE.....	28
4.2	TC: Min Z vs conteúdo de gás.....	32
4.3	Pdistal: Min Z vs pressão.....	36
4.4	Perfusão regional esquerda.....	37
5.0	DISCUSSÃO.....	38
6.0	CONCLUSÃO.....	44
7.0	REFERÊNCIAS.....	46

Listas

Lista de abreviações

CO₂: Dióxido de carbono

Delta P_{aw}: Variação de pressão na via aérea

Delta Z: Variação de impedância elétrica

EBV: do inglês *endobronchial valves* – válvulas endobronquômicas unidirecionais

ELVR: do inglês *endoscopic lung volume reduction* – redução volumétrica pulmonar endoscópica

Exp: Expiratório

FC: Frequência cardíaca

FiO₂: Fração inspirada de oxigênio

FR: Frequência respiratória

Insp: Inspiratório

Min Z: Mínimo Z - Impedância elétrica ao final da expiração

MRA: Manobra de recrutamento alveolar

N₂: Nitrogênio

O₂: Oxigênio

PAPm: Pressão média de artéria pulmonar

PAm: Pressão arterial média

pH a: Potencial de hidrogênio do sangue arterial

pH v: potencial de hidrogênio do sangue venoso misto

PaO₂: Pressão parcial de oxigênio do sangue arterial

PaCO₂: Pressão parcial de dióxido de carbono do sangue arterial

PEEP: do inglês *positive end-expiratory pressure* – pressão positiva ao final da expiração

PTX: Pneumotórax

PvO₂: Pressão parcial de oxigênio do sangue venoso misto

PvCO₂: Pressão parcial de dióxido do sangue venoso misto

Relação I:E: Proporção entre os tempos inspiratório e expiratório

ROI: do inglês *region of interest* – região de interesse

RVH: Reflexo de vasoconstrição hipóxica

TIE: Tomografia de impedância elétrica

TC: Tomografia computadorizada

VC: Ventilação colateral

Vt: Volume corrente

V/Q: ventilação/perfusão

Z: Impedância

Lista de símbolos

bpm: Batimentos por minuto

cmH₂O: centímetros de água

HU: Unidades Hounsfield

Hz: Hertz

mmHg: milímetros de mercúrio

mL: mililitros

mL/Kg: mililitros por kilo

s: segundos

UA: Unidades arbitrárias

Figura 1	Válvulas Zephyr-EBV® em representação esquemática (à esquerda) e posicionadas em uma aplicação clínica. Funcionamento da válvula pode ser avaliado observando sua abertura e fechamento durante os ciclos ventilatórios. Fonte: Gompelmann, D. et al ¹⁰	03
Figura 2	Dispositivo Chartis® para avaliação de VC. À esquerda o console com o cateter conectado. À direita, representação da oclusão pelo balão inflado na via aérea. Fonte: PulmonX.....	04
Figura 3	Cinta de eletrodos (faixa azul) posicionada transversalmente no tórax do porco para aquisição dos dados de impedância elétrica.....	13
Figura 4	Relatório gerado da titulação de PEEP no Enlight 1800®. Em destaque o valor de PEEP escolhido de 15cmH ₂ O baseado no valor de colapso <1%.....	15
Figura 5	Material utilizado para oclusão: 1) broncoscópio e fonte de luz; 2) swível conectado ao tubo traqueal para entrada do broncoscópio com manutenção da ventilação; 3) válvulas unidirecionais EBV-Zephyr®; 4) compressor das válvulas para reinserção no disparador; 5) seringa para inflar balão; 6) guia introduzido no canal do cateter-balão que ao ser retirado permitia conexão do transdutor de pressão para medida distal; 7) disparador da válvula.....	16
Figura 6	Esquema dos procedimentos iniciais. *Em destaque o intervalo das etapas que se repetem para cada FiO ₂ em cada método de oclusão, do momento da oclusão (T0) ao final dos 15 minutos (T15). Dados de perfusão da TIE, gasometrias arterial e venosa e hemodinâmica foram coletados nos momentos Pre e T15. MRA: manobra de recrutamento alveolar.....	17
Figura 7	Esquema ilustrando os momentos da fase balão, com ênfase na presença do broncoscópio (Bronco) durante todo o período garantindo inspeção visual da oclusão, porém aumentando a resistência das vias aéreas. MRA: manobra de recrutamento alveolar.....	18

Figura 8	Esquema ilustrando os momentos da fase válvula, com ênfase na presença do broncoscópio (Bronco) apenas para posicionamento das válvulas. MRA: manobra de recrutamento alveolar.....	20
Figura 9	Tela do software de análise de impedância elétrica ilustrando a escolha das regiões de interesse direita (<i>Right</i>) e esquerda (<i>Left</i>) por meio da divisão fixa da matriz de píxeis (barra amarela vertical). A imagem em escala de cor azul representa a variação de impedância de cada pixel no intervalo selecionado, sendo que quanto mais claro, maior a variação. Neste exemplo, está em destaque o momento da oclusão (T0) por balão visto pela soma de todos os píxeis (barra horizontal amarela curta) e pela soma dos píxeis das respectivas ROIs (barra horizontal amarela longa).....	21
Figura 10	Traçado da TIE no momento da oclusão por Balão (T0) usado para exemplificar a extração dos dados de aeração (Min Z) e ventilação (Delta Z) a partir do dado bruto. Pontos inferiores vermelhos representam a marcação Insp a que denominamos de Min Z. Pontos superiores pretos representam a marcação Exp, sendo o Delta Z a diferença entre os valores de marcação Exp e Insp.....	23
Figura 11	Exemplo de máscara confeccionada para análise da TC de tórax com divisão da região de interesse entre lado direito e esquerdo do animal.....	25
Figura 12	Min Z e Delta Z regional ao longo do tempo durante oclusão com balão em duas FiO ₂ . Traços mais claros são individuais e traço mais escuro representa a média.....	29
Figura 13	Min Z e Delta Z regional ao longo do tempo durante oclusão com válvulas em duas FiO ₂ . Traços mais claros são individuais e traço mais escuro representa a média.....	31
Figura 14	Min Z regional e conteúdo de gás ao longo do tempo durante oclusão com balão em duas FiO ₂ do animal submetido à TC.....	33

Figura 15	Min Z regional e conteúdo de gás ao longo do tempo durante oclusão com válvulas em duas FiO ₂ do animal submetido à TC.....	34
Figura 16	Imagens ilustrativas de um mesmo nível tomográfico do animal submetido à TC durante oclusão seletiva de LIE com balão ou válvulas EBV Zephyr® e FiO ₂ de 50% ou 100%. Observa-se uma sutil alteração de densidade no LIE em ambos os métodos de oclusão com FiO ₂ de 50%. Em contraste, com FiO ₂ de 100% o colapso alveolar é evidente após 15 minutos, sendo mais acentuado no método Balão. A linha pontilhada vermelha delimita o lobo acessório, que neste nível tomográfico está visivelmente mais expandido em Balão 100%.....	35
Figura 17	Min Z do lado esquerdo e Pdistal de um animal ao longo do tempo durante oclusão com balão em duas FiO ₂	36
Figura 18	Distribuição percentual da perfusão regional pela TIE nos momentos Pré oclusão e após 15 minutos de oclusão com balão em duas FiO ₂ ...	37

Tabela 1	Dados iniciais e após 15 minutos de oclusão (T15) de variáveis ventilatórias, gasométricas e hemodinâmicas nas diferentes combinações de FiO ₂ e método de oclusão. Média $\pm$ dp.Unidades: Delta P _{aw} = cmH ₂ O; Vt = mL; FC = bpm; PaO ₂ , PaCO ₂ , PvO ₂ , PvCO ₂ , PAm, PAPm = mmHg.....	28
-----------------	--	----

Resumo

Torsani V. *Efeitos da fração inspirada de oxigênio nos volumes pulmonares regionais após oclusão lobar seletiva em modelo fisiológico de redução volumétrica pulmonar endoscópica com válvulas unidirecionais* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução- Pacientes com enfisema pulmonar avançado submetidos a redução volumétrica pulmonar endoscópica (ELVR) com válvulas unidirecionais (EBV) apresentam melhores resultados quando o lobo tratado não possui ventilação colateral e atelectasia lobar é alcançada. No entanto, a resposta positiva de desinsuflação está associada a maior ocorrência de pneumotórax nessa população. Recomendações recentes enfatizam a importância de condutas no intra- e pós-operatório que busquem minimizar os riscos associados, porém muito pouco é abordado em relação ao manejo da ventilação mecânica durante a intervenção. Elevada fração inspirada de oxigênio (FiO₂) é reconhecida na indução de atelectasia por absorção e pode desempenhar um papel relevante na modulação de redução volumétrica após oclusão seletiva. Atualmente não se monitora os efeitos regionais da ELVR com EBV em tempo real. A tomografia de impedância elétrica (TIE) é uma ferramenta de imagem não-invasiva e sem radiação que fornece dados regionais em tempo real de variação de volume pulmonar por meio de uma cinta de eletrodos aplicadas no tórax. Neste contexto, o objetivo deste estudo é usar a TIE para avaliar a influência da FiO₂ na ELVR com EBV em um modelo experimental de pulmão normal suíno, animal que não possui ventilação colateral. **Métodos-** 5 suínos foram submetidos a um estudo cruzado de oclusão do lobo inferior esquerdo por dois métodos, válvulas unidirecionais (válvulas) e cateter-balão intrabronquial (balão), com FiO₂ de 50% e 100% por 15 minutos em cada etapa. O balão serviu como um controle, com oclusão assegurada por visão direta via broncoscópio e medida da pressão expiratória distal à oclusão em um animal representativo. A pressão expiratória positiva final usada foi titulada pela TIE para cada animal e recrutamento alveolar foi realizado ao final de cada etapa para reverter o colapso induzido. Foram analisados o mínimo Z (MinZ), como estimativa do volume pulmonar ao final da expiração, e o DeltaZ, variação cíclica proporcional ao volume corrente, ambos expressos em unidades arbitrárias de variação relativa, desde antes da oclusão (Pré) e em cada minuto do momento da oclusão (T0) até 15 minutos (T15). Em um animal adicional foi realizada aquisição simultânea de tomografia computadorizada (TC) e TIE para quantificação do conteúdo de gás. Em todas as análises as regiões de interesse foram direita (Dir) e esquerda (Esq). **Resultados-** Houve redução rápida e progressiva do MinZ Esq após oclusão com balão, sendo a magnitude quase 3 vezes maior na FiO₂ de 100% comparada a 50% (p<0,001). Com válvulas a 50% o MinZ Esq apresentou redução inicial, mas teve incremento progressivo de forma que em T15 não mostrou diferença em relação ao Pré (p=0,20). Em média, o MinZ Dir não sofreu alteração significativa. Os dados da TC e pressão distal tiveram padrão similar aos achados de MinZ da TIE. O DeltaZ Esq apresentou redução imediata após oclusão e se manteve estável ao longo dos 15 minutos, sem diferença entre as FiO₂ em cada método de oclusão. **Conclusão-** FiO₂ a 100% promove maior taxa de redução volumétrica secundária a oclusão lobar seletiva quando comparado a 50% e a TIE apresentou resultados coerentes e concordantes com métodos complementares.

Descritores: impedância elétrica; atelectasia pulmonar; oxigênio; broncoscopia; fenômenos fisiológicos respiratórios; ventilação pulmonar; experimentação animal.

Abstract

Torsani V. *Effects of inspired oxygen fraction on regional lung volumes during selective lobar occlusion in a physiological model of endoscopic lung volume reduction with one-way endobronchial valves* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction- Patients with advanced pulmonary emphysema undergoing endoscopic lung volume reduction (ELVR) with one-way endobronchial valves (EBV) present better results when the treated lobe has negative collateral ventilation and lobar atelectasis is achieved. However, the positive response of deflation is associated with a higher occurrence of pneumothorax in this population. Recent recommendations emphasize the importance of intra- and postoperative procedures that seek to minimize the associated risks, but very little is addressed regarding the management of mechanical ventilation during the intervention. High inspired oxygen fraction (FiO₂) is known to induce atelectasis by absorption and may play a relevant role in the modulation of volumetric reduction after selective occlusion. Currently, regional effects of ELVR with EBV is not monitored in real-time. Electrical impedance tomography (EIT) is a non-invasive and radiation-free imaging tool that provides regional real-time lung volume variation data by means of an electrode belt applied to the chest. In this context, the objective of this study is to use EIT to evaluate the influence of FiO₂ on ELVR with EBV in an experimental normal lung swine model, an animal that lacks collateral ventilation. **Methods-** Five pigs were used in a crossover study of left lower lobe occlusion by two methods, one-way valves (valves) and intrabronchial balloon catheter (balloon), with FiO₂ of 50% and 100% for 15 minutes at each stage. The balloon served as a control, where occlusion was ensured by direct bronchoscopic inspection and allowed a measurement of expiratory pressure distal to the occlusion in a representative animal. The positive end-expiratory pressure used was titrated by EIT for each animal and alveolar recruitment was performed at the end of each step to reverse the induced collapse. Minimum impedance value (MinZ) was recorded as an estimate of end-expiratory lung volume and tidal impedance variation (DeltaZ) as proportional to tidal volume, both expressed in arbitrary units of relative variation, from pre-occlusion (Pre) and every minute since occlusion (T0) up to 15 minutes (T15). In an additional animal, simultaneous acquisition of computed tomography (CT) and EIT was performed to quantify gas content. In all the analysis, regions of interest were right (R) and left (L). **Results-** There was a rapid and progressive reduction of MinZ-L after occlusion, with almost 3 times greater magnitude in FiO₂ 100% compared to 50% ($p < 0.001$). With valves at 50%, the MinZ-L presented initial reduction, but had a progressive increase so that in T15 there was no difference in relation to Pre ($p = 0.20$). On average, MinZ-R did not change significantly. CT and distal pressure data were consistent with EIT MinZ findings. DeltaZ-L presented immediate reduction after occlusion and remained stable throughout all 15 minutes, with no difference between FiO₂ in each method of occlusion. **Conclusion-** FiO₂ of 100% promotes greater rate of volumetric reduction following selective lobar occlusion when compared to 50%, and EIT presented coherent results in agreement with complementary methods.

Descriptors: electric impedance; pulmonary atelectasis; oxygen; bronchoscopy; respiratory physiological phenomena; pulmonary ventilation; animal experimentation.

1. Introdução

O enfisema pulmonar é uma doença incurável e progressiva que apresenta espessamento da parede de vias aéreas e destruição parenquimatosa com perda da retração elástica e pontos de sustentação das vias aéreas, resultando em um complexo e inter-relacionado desequilíbrio mecânico entre tórax, pulmão, vias aéreas e músculos respiratórios. As consequências ventilatórias envolvem, principalmente, aumento dos volumes pulmonares estáticos e piora dinâmica da limitação ao fluxo expiratório, sendo que a combinação desses fatores leva a dispneia, redução da tolerância ao exercício e diminuição da qualidade de vida¹.

Em casos avançados onde o tratamento clínico apresenta resposta limitada, a redução de volume pulmonar de forma cirúrgica tornou-se uma opção terapêutica reconhecida por apresentar resultados positivos na função pulmonar e qualidade de vida. Nela, a exclusão de porções disfuncionais hiperinsufladas promove um reajuste do espaço ocupado pelo pulmão dentro do tórax que resulta em incremento nas forças de retração pulmonar acompanhadas de melhora da mecânica diafragmática². No entanto, revisão dos principais ensaios clínicos evidenciou um estreito critério de seleção para obter maiores chances de sucesso e taxas de morbimortalidade consideráveis associadas ao procedimento cirúrgico de grande porte^{3, 4}.

Na tentativa de encontrarem-se alternativas não cirúrgicas para a redução volumétrica em enfisema, diferentes métodos endoscópicos utilizando dispositivos de instalação endobrônquica tem sido testados experimentalmente e em estudos clínicos^{5, 6}. Estes resultados e melhor compreensão dos mecanismos de cada método vem direcionando as recomendações para obter os melhores resultados e diminuir riscos associados^{7, 8}.

Dentre os dispositivos propostos, o método por válvulas unidirecionais endobrônquicas (EBV, do inglês *endobronchial valve*) é o mais utilizado e testado. Seu funcionamento baseia-se num sistema de válvulas auto-expansíveis que são colocadas por via broncoscópica nos brônquios segmentares da área alvo previamente definida por avaliação quantitativa de tomografia computadorizada de alta resolução⁹, identificando

os lobos com maior comprometimento do enfisema e a integridade das cissuras interlobares. As válvulas unidirecionais do tipo EBV (Zephyr-EBV®, Pulmonx, EUA) são construídas em nitinol revestido com silicone de grau médico, e possuem dispositivo valvular em formato de bico de pato em sua extremidade proximal (figura 1). Uma vez colocadas nos brônquios segmentares, as válvulas são projetadas para bloquear seletivamente o fluxo inspiratório e permitir a exalação do segmento ocluído durante a expiração, resultando em redução do volume distal e, idealmente, atelectasia do lobo tratado.

Figura 1- Válvulas Zephyr-EBV® em representação esquemática (à esquerda) e posicionadas em uma aplicação clínica. Funcionamento da válvula pode ser avaliado observando sua abertura e fechamento durante os ciclos ventilatórios. Fonte: Gompelmann, D. et al¹⁰.

A atelectasia lobar após o tratamento com válvulas EBV se mostrou como o melhor preditor de bons resultados^{5, 11}. Para tal, esta técnica depende diretamente da ausência de canais de ventilação colateral (VC), como os poros interalveolares de Kohn, canais bronquíolo-alveolares de Lambert e canais interbronquiolares de Martin. Em seres humanos existe uma grande variabilidade relacionada à presença, quantidade e resistência dessas vias alternativas de ventilação¹². No enfisema a resistência nas vias colaterais pode chegar a ser inferior que a das vias aéreas principais¹.

Até recentemente, a presença de cissura interlobar completa à tomografia computadorizada era o único recurso disponível para estimar o isolamento do lobo alvo ou possível conexão a vias colaterais de ventilação. Mais recentemente, um novo método de quantificação da ventilação colateral foi proposto e resume-se a um dispositivo de

análise dos fluxos e pressões segmentares *in vivo* cuja mensuração é realizada por via broncoscópica por meio de um cateter de oclusão por balão que simula o mecanismo unidirecional das válvulas (Chartis®, Pulmonx, EUA)¹³. Este equipamento auxilia na escolha dos segmentos a receberem as válvulas, uma vez que simulando o efeito da válvula determina-se o índice de ventilação colateral em cada lobo e segmento durante o exame broncoscópico (figura 2).

Figura 2- Dispositivo Chartis® para avaliação de VC. À esquerda o console com o cateter conectado. À direita, representação da oclusão pelo balão inflado na via aérea. Fonte: PulmonX.

Os estudos clínicos com dispositivos valvulares inicialmente foram realizados em população heterogênea, atenuando assim o impacto dos resultados atribuídos posteriormente a características específicas¹⁴. O mais recente estudo multicêntrico de redução volumétrica pulmonar endoscópica (ELVR, do inglês *endoscopic lung volume reduction*) com válvulas EBV utilizou indicação exclusiva em pacientes com ausência de VC (VC-) e demonstrou significativa melhora dos pacientes tratados em variáveis clínicas importantes, como volume expirado no primeiro segundo, volume residual, teste de caminhada de 6 minutos e questionário respiratório de St. George até após 12 meses¹⁵.

Ao mesmo tempo em que VC- está associada a melhores resultados de ELVR com EBV, a incidência de pneumotórax (PTX) é maior nesta população, chegando a aproximadamente 27% dos casos^{15, 16}. No estudo de Criner et al.¹⁵ a maioria (76% dos

eventos) ocorreu nos primeiros três dias. A ocorrência de PTX parece não reduzir os benefícios conseguidos pelo tratamento¹⁷, no entanto, sua prevenção e detecção precoce continuam recomendadas por representar risco principalmente a pacientes com baixa reserva funcional ventilatória^{18, 19}.

A propriedade mecânica de interdependência do parênquima pulmonar, que caracteriza como a distribuição de forças de uma determinada porção afeta as unidades adjacentes a ela¹², poderia ser um dos fatores a contribuir com o aumento do risco de PTX. Na ELVR com EBV a redução de volume do lobo tratado causa uma adaptação das estruturas adjacentes para ocupar o espaço disponível, levando à reconfiguração mecânica que é o principal racional desse método terapêutico. O tecido pulmonar do mesmo lado do lobo tratado, i.e. ipsilateral, tem maior resposta com expansão por interdependência do que o pulmão contralateral²⁰, o que poderia levar ruptura em casos onde há maior destruição de parênquima ou bolhas próximas ao lobo alvo.

Apesar do reconhecimento tanto da importância da indução da atelectasia, quanto do risco associado ao efeito secundário de interdependência, pouco se discute sobre potenciais variáveis envolvidas na indução da atelectasia. Em contraste, estudos sobre os mecanismos fisiológicos da atelectasia no ambiente anestésico-cirúrgico são prolíficos. Neste contexto, a atelectasia perioperatória é um evento indesejado e tem conotação patogênica por sua associação a piora da função pulmonar e complicações pulmonares pós-operatórias²¹. Dentre os principais mecanismos atribuídos à geração de atelectasia estão a redução de pressão transpulmonar, a absorção do gás alveolar por hipoventilação ou fechamento de via aérea e inativação do surfactante²². Para prevenir ou impedir sua ocorrência, as principais intervenções estudadas envolvem ajustes das pressões durante a ventilação mecânica²³ ou alteração na composição dos gases inspirados^{24, 25}, por exemplo. Em relação aos gases inspirados, o oxigênio (O_2) é conhecido por sua elevada solubilidade na barreira alvéolo-capilar, principalmente relativo ao nitrogênio (N_2). Modelos matemáticos com variáveis controladas de volume minuto e perfusão local calculam que uma unidade pulmonar ventilada com apenas oxigênio, ou fração inspirada de oxigênio (FiO_2) de 100%, pode atingir colapso completo em 4 a 6 minutos^{26, 27}. Já se ventilada com a mistura gasosa do ar ambiente, sendo FiO_2 de 21% e o restante majoritariamente N_2 , esse tempo seria aumentado para 6 a 8 horas.

Particularmente para a ELVR com EBV, a influência da FiO_2 na indução da atelectasia poderia ter implicações muito diretas ao permitir uma modulação da magnitude e tempo de colapso, em especial nos pacientes de maior risco de pneumotórax. No entanto, nenhum dos métodos de avaliação atuais utilizados na maioria dos protocolos clínicos é capaz de fornecer dados sobre a desinsuflação pulmonar de forma regional ou em tempo real durante o procedimento.

Em meio a essa lacuna de monitoração da ELVR com EBV, a tomografia de impedância elétrica (TIE) apresenta características técnicas que fazem dela um método potencialmente aplicável e útil na avaliação pré, intra e pós tratamento. Essa tecnologia permite monitoração dinâmica e contínua de ventilação pulmonar regional a beira do leito. Por meio de uma cinta de eletrodos aplicada ao redor do tórax, uma corrente elétrica de baixa amperagem é aplicada na pele e o potencial elétrico mensurado é reconstruído em um mapa de distribuição da impedância elétrica no tórax que pode calcular sua variação em cada região de interesse com elevada resolução temporal (50 imagens por segundo). Algoritmos específicos são utilizados para converter os dados regionais de variação de impedância, que possui forte correlação com a variação de volume de ar intratorácico, em ferramentas clínicas validadas e dedicadas a monitoração de ventilação, titulação da pressão positiva expiratória-final (PEEP, do inglês *positive end-expiratory pressure*) e detecção precoce de PTX²⁸⁻³¹.

De particular interesse ao procedimento de ELVR com EBV, a TIE identifica a variação do volume pulmonar sobre o qual o volume corrente cíclico ocorre, denominado de aeração ou volume pulmonar ao final da expiração (EELV, do inglês *end-expiratory lung volume*). Essa informação seria de grande valia pois reflete o comportamento da região ocluída, diferente de avaliações com base no volume corrente já que este representa a condição mecânica das áreas não-ocluídas. Existe um extensivo corpo de publicação científica, experimental e clínica, reportando o uso da TIE em diferentes intervenções³². Entretanto, até o momento não há estudos que avaliem quantitativamente a desinsuflação promovida por EBV utilizando a TIE como método de avaliação. Uma forma de explorar a potencial contribuição da TIE durante a ELVR com EBV seria testando a influência da FiO_2 na indução da atelectasia. Tendo em vista a complexidade patofisiológica e clínica do paciente enfisematoso e a ausência de relatos

prévios com essa abordagem, encontramos na elaboração de um modelo experimental fisiológico o melhor compromisso entre controle de variáveis (modelo matemático) e resposta fisiológica real (estudo clínico).

O suíno é uma espécie conhecida por não possuir ventilação colateral significativa e mensurável entre os lobos pulmonares. Woolcock & Macklem³³ demonstraram que a resistência ao fluxo colateral é elevada nos suínos por possuírem septos interalveolares bem desenvolvidos. O mesmo não ocorre em algumas outras espécies, como em cães, por exemplo, onde os septos menos desenvolvidos resultam em menor resistência e, conseqüentemente, ventilação colateral mais abundante. Kuriyama & Wagner³⁴ propuseram uma interessante hipótese na qual para manter um melhor equilíbrio entre ventilação e perfusão, espécies com extensa VC+ não tem necessidade de um significativo ajuste perfusional por meio de reflexo de vasoconstrição hipóxica (RVH), já em espécies sem VC, um RVH desenvolvido se faz necessário para melhor eficiência de troca gasosa. A TIE também fornece dados de distribuição regional de perfusão pulmonar por meio de algoritmos e ferramentas validadas³⁵, permitindo a exploração da resposta deste componente à oclusão lobar seletiva.

1.1 Hipóteses

- A TIE consegue detectar as alterações regionais relacionadas à redução volumétrica endoscópica com válvulas unidirecionais EBV;
- FiO₂ de 100% induz maior redução volumétrica comparada à FiO₂ de 50%

2 . Objetivos

- Quantificar o efeito de dois regimes de FiO_2 na dinâmica da redução volumétrica regional estimada pela TIE
- Descrever os achados da TIE como ferramenta de mensuração da aeração e da ventilação pulmonar regional em modelo suíno de redução volumétrica pulmonar endoscópica com válvulas endobrônquicas unidirecionais.

3. Materiais e Métodos

O estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, número 200/12. Foi realizado no Laboratório de Investigação Médica em Pneumologia Experimental, LIM 09, e complementado na sala de Tomografia Computadorizada do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo após aprovação do Departamento de Radiologia e Oncologia, número 046/2015.

Foram utilizados suínos da raça *Landrace*, fêmeas com peso entre 27 e 32Kg. Os animais foram entregues pelo fornecedor (Granja RG, Suzano-SP) no dia do experimento respeitando as Leis Municipal nº10.309 de 22 de abril de 1987 e Estadual nº11.977 de 25 de agosto de 2005, e sacrificados ao final do experimento de acordo com as normas vigentes na instituição.

3.1 Preparo

A medicação pré-anestésica foi realizada por administração intramuscular de solução contendo midazolam (0.5mg/kg), cetamina (5.0 mg/kg) e acepromazina (0.1mg/kg). Em seguida o animal era colocado em posição supina na mesa onde eram obtidos os acessos venosos auriculares para a administração de medicação de indução anestésica (propofol 3.0 mg/kg) e solução cristalóide (soro fisiológico ou ringer lactato). Prosseguiu-se com intubação orotraqueal com laringoscópio, introdução de cânula traqueal nº 8,0 e conexão ao ventilador mecânico (SERVO-i, Maquet, Suécia). Iniciou-se a infusão venosa contínua para manutenção da anestesia contendo cetamina (1,7 mg/kg/h), midazolam (0.3mg/kg/h), fentanil (0,02mg/kg/h) e pancurônio (0.4 mg/kg/h). O bloqueador neuromuscular pancurônio se fez necessário para que não houvesse interferência da respiração espontânea na aquisição de dados de mecânica ventilatória. Os níveis de sedação e relaxamento muscular foram continuamente avaliados durante o

experimento através de dados de pressão arterial sistêmica, frequência cardíaca e reflexos testados.

O acesso venoso central fora obtido por punção ou dissecação de veia jugular interna para administração de cristalóides e colóides. Puncionava-se uma artéria femoral para passagem de cateter para medida da pressão arterial invasiva e coleta de sangue arterial para gasometria. Por outra veia jugular interna obtida por punção ou dissecação era introduzido um cateter de Swan-Ganz que seria posicionado na artéria pulmonar para dados da pressão média de arterial pulmonar (PAPm) e coleta de sangue venoso misto para análise gasométrica. Esses sinais eram integrados em um monitor multiparamétrico (DX 2020, Dixtal, Brasil) que também forneceu dados de ritmo e frequência cardíacas por eletrocardiograma usando eletrodos colocados na região anterior do tórax.

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

Após os procedimentos iniciais e monitorização hemodinâmica, foi realizada traqueostomia na altura do terceiro anel traqueal com introdução e fixação de cânula traqueal nº 8,5. Esta fez-se necessária para eliminar o longo espaço morto das vias aéreas superiores e permitir que o broncoscópio chegasse à posição distal necessária para a oclusão. Foram coletados sangue arterial e venoso misto para monitoração dos gases sanguíneos em seringa heparinizada (1ml/amostra) e analisados no aparelho ABL-800FLEX™ (Radiometer Medical Aps, Dinamarca), Oxímetro de pulso foi colocado na cauda do animal, para acompanhamento em tempo real da saturação periférica de O₂.

Para avaliar a condição pulmonar inicial do animal, a rotina do LIM 09 inclui a realização de um procedimento padrão com manobra de recrutamento alveolar (MRA) em modo pressão controlada (PCV) com delta de pressão na via aérea (Delta P_{aw}) de 20 cmH₂O e PEEP de 15 cmH₂O, totalizando 35 cmH₂O de pressão de platô, por dois minutos. Após a MRA os parâmetros são alterados para Delta P_{aw} = 10 cmH₂O e PEEP = 10 cmH₂O por 10 minutos e ao final coleta-se uma gasometria arterial. Os animais com PaO₂ + PaCO₂ ≤ 400 mmHg são excluídos, por haver associação desse limiar a uma quantidade excessiva de tecido não-aerado e representar um pulmão com anormalidades significativas na troca gasosa³⁷.

O modelo de TIE utilizado (Enlight 1800®, Timpel, Brasil) possui um total de 32 eletrodos distribuídos em duas cintas, direita e esquerda, que foram colocadas ao redor do tórax em um plano transversal ao redor do 6º espaço intercostal (figura 3). Um pneumotacógrafo integrado e conectado ao tubo traqueal obteve os dados de pressão da via aérea, fluxo e volume corrente e que são sincronizados com o registro de impedância.

Figura 3 - Cinta de eletrodos (faixa azul) posicionada transversalmente no tórax do porco para aquisição dos dados de impedância elétrica.

3.2 Recrutamento alveolar máximo e PEEP individualizada

Os animais incluídos no estudo eram submetidos à titulação de PEEP após um recrutamento alveolar máximo para definição da pressão expiratória utilizada ao longo do experimento. A justificativa deste procedimento se deu devido à influência de diversos fatores na pressão transpulmonar de forma regional, como a pressão abdominal e gradiente gravitacional pulmonar³⁹, podendo induzir formação de atelectasias nas regiões gravidade-dependente independentemente da oclusão intencional. Uma PEEP fixa para todos os animais poderia gerar níveis diferentes de distensão alveolar entre os

animais e se tornar um fator de confusão para a comparação relativa proveniente da TIE. Sendo assim, foi optado por individualizar a PEEP de cada animal por meio de uma titulação decremental com a ferramenta dedicada do Enlight 1800®, onde uma quantificação da complacência global, percentual de colapso e percentual de hiperdistensão são reportados ao final da manobra²⁹.

Primeiramente era realizada uma MRA máxima gradual em PCV com Delta P_{aw} fixo de 15 cmH₂O e PEEP = 25cmH₂O por 30 segundos, seguido de PEEP = 30cmH₂O por outros 30 segundos e finalmente PEEP de 35cmH₂O por 1 minuto, totalizando platô de 50cmH₂O. Após a MRA, a PEEP era colocada em 21cmH₂O e o modo ventilatório alterado para controlado a volume (VCV) com volume corrente (V_t) de 5ml/Kg. Após iniciar o registro pela ferramenta de titulação de PEEP do Enlight 1800® a PEEP era reduzida a cada 40 segundos, seguindo protocolo rápido utilizado no LIM 09 em passos de 2cmH₂O até chegar em 7cmH₂O. Encerrando o registro da ferramenta de titulação um relatório gerado permitia a revisão do percentual de colapso e hiperdistensão para cada passo de PEEP (figura 4). Foi definida a PEEP ótima para o estudo como o menor valor de PEEP que resultasse em no máximo 1% de colapso, na intenção de encontrar o melhor compromisso entre redução de hiperdistensão não-dependente e uma distensão alveolar que precedesse o colapso na região dependente, potencialmente sensibilizando sua detecção após a oclusão seletiva. Com a escolha da PEEP para o respectivo animal, uma nova MRA máxima era realizada para reversão do colapso gerado na titulação e depois a PEEP ajustada no valor escolhido para o experimento todo. Uma ventilação padrão foi ajustada para um período de estabilização de 10 min antes de seguir com as intervenções onde foram coletados todos os dados relativos à condição basal do experimento, sendo o modo PCV, Delta P_{aw} necessário para obter 10ml/Kg de V_t , frequência respiratória (FR) = 20/min e proporção entre os tempos inspiratório e expiratório (relação I:E) = 1:2. Essa estratégia ventilatória, junto com a PEEP ótima individual, foi mantida ao longo de todas as etapas do experimento.

Figura 4 - Relatório gerado da titulação de PEEP no EnLight 1800®. Em destaque o valor de PEEP escolhido de 15cmH₂O baseado no valor de colapso <1%.

3.3 Etapas do estudo cruzado

Cada animal foi submetido a 4 etapas de 15 minutos cada, resultado da combinação de dois métodos de oclusão (figura 5) com duas FiO₂:

- Método Balão: oclusão por cateter-balão com FiO₂ a 50% e 100%
- Método Válvulas: oclusão por válvulas unidirecionais com FiO₂ a 50% e 100%

Figura 5 - Material utilizado para oclusão: 1) broncoscópio e fonte de luz; 2) swível conectado ao tubo traqueal para entrada do broncoscópio com manutenção da ventilação; 3) válvulas unidirecionais EBV-Zephyr®; 4) compressor das válvulas para reinserção no disparador; 5) seringa para inflar balão; 6) guia introduzido no canal do cateter-balão que ao ser retirado permitia conexão do transdutor de pressão para medida distal; 7) disparador da válvula.

A ordem da FiO_2 administrada foi randomizada e a ordem aplicada para o método Balão foi repetida no método Válvulas. Para reversão do colapso induzido pelas oclusões e restaurar as condições basais de ventilação, ao final de cada uma das etapas a mesma MRA com platô máximo de $50\text{cmH}_2\text{O}$ foi realizada, retornando a PEEP ao valor previamente definido. Abaixo um esquema das etapas iniciais do experimento (figura 6).

Figura 6 - Esquema dos procedimentos iniciais. *Em destaque o intervalo das etapas que se repetem para cada FiO_2 em cada método de oclusão, do momento da oclusão (T0) ao final dos 15 minutos (T15). Dados de perfusão da TIE, gasometrias arterial e venosa e hemodinâmica foram coletados nos momentos Pre e T15. MRA: manobra de recrutamento alveolar.

Balão: oclusão com cateter-balão

Após MRA com a FiO_2 randomizada e ajuste da PEEP ótima com estabilização de 10 minutos realizou-se uma coleta de dados inicial denominada de momento “Pré”. Em seguida era introduzido o broncoscópio (broncofibroscópio modelo BFB 160-Olympus, Tóquio, Japão) com o cateter-balão já no canal de trabalho e o conjunto era posicionado no brônquio lobar inferior esquerdo. Com intenção de avaliar uma possível indução de atelectasia pela introdução do broncoscópio, o mesmo foi mantido em posição no LIE por 1 minuto sem inflar o balão, sendo este momento denominado “Bronco”. Após esse período o balão situado em sua extremidade era inflado, ocluindo

completamente o brônquio do LIE e confirmado por visualização direta. O momento exato da oclusão foi denominado T0 e esse ciclo ventilatório era facilmente identificável na análise da TIE, reforçando a determinação do tempo correto. A gravação da TIE e da pressão distal foi contínua em cada etapa desde a estabilização basal após cada MRA. Os dados de hemodinâmica e gasometrias arterial e venosa mista foram coletados nos momentos Pré e ao final dos 15 minutos. Ao final dos 15 minutos o balão foi desinflado e a segunda FiO₂ ajustada para nova MRA, ajuste da PEEP ótima, registros dos dados Pré e repetição da sequência como na FiO₂ anterior (figura 7).

Figura 7- Esquema ilustrando os momentos da fase balão, com ênfase na presença do broncoscópio (Bronco) durante todo o período garantindo inspeção visual da oclusão, porém aumentando a resistência das vias aéreas. MRA: manobra de recrutamento alveolar.

Válvulas: oclusão com válvulas unidirecionais (Zephyr-EBV®)

A preparação da fase de oclusão por válvulas consiste no retorno à primeira FiO_2 randomizada, como na fase I, e seguimento com MRA e ajuste na PEEP ideal para aquisição das medidas Pré. Após concluídas as medidas basais foram instaladas 3 a 4 válvulas unidirecionais de 4,0 mm ou 5,5 mm em maneira sequencial, do brônquio segmentar mais distal ao mais proximal do lobo inferior esquerdo sob visão broncoscópica com o intuito de ocluírem-se todos os brônquios segmentares para o LIE. A oclusão e funcionamento das válvulas foi certificada visualmente antes da remoção do broncoscópio.

No caso das válvulas, o momento da oclusão T0 não é tão definido quanto no balão, pois ao finalizar a colocação da última válvula as anteriores já exerceram influência na redução de volume pulmonar. No entanto, diversos sinais eram percebidos durante a aplicação das válvulas, como aspiração de secreções e vazamento transitório de ar pelo canal de trabalho após cada retirada do aplicador até sua recolocação com a próxima válvula a ser posicionada. Sendo assim, devido à inviabilidade de se controlar essas variáveis, foi definido como T0 o momento imediatamente após a colocação de todas as válvulas e retirada do broncoscópio. O registro de hemodinâmica e coleta de gasometrias foram realizadas como no método Balão, nos momentos Pré e T15. As válvulas foram então removidas e repetiu-se a MRA na segunda FiO_2 e ajuste da PEEP ótima para repetição desta etapa do protocolo (figura 8).

Figura 8 - Esquema ilustrando os momentos da fase válvula, com ênfase na presença do broncoscópio (Bronco) apenas para posicionamento das válvulas. MRA: manobra de recrutamento alveolar.

3.4 Gravação e análise da TIE

Os dados brutos foram gravados de forma contínua nas etapas estabelecidas no protocolo para posterior análise *off-line* em software (EIT_Main 8.11.2) desenvolvido em LabView versão 7.4 (National Instruments, EUA). O processo de análise foi constituído de reconstrução do dado bruto, inspeção da qualidade do sinal, redução de ruído, definição da região de interesse (divisão entre lados direito e esquerdo) (figura 9) e exportação em formato “.txt” para gerenciamento em banco de dados como Excel (Microsoft, EUA) e R (*R Foundation for Statistical Computing*, Vienna, Áustria).

A impedância elétrica calculada pelo algoritmo, representada pela letra Z, é expressa em unidades arbitrárias (U. A.) e resulta de uma variação relativa a uma referência, seja para um pixel, a soma dos píxeis de regiões de interesse ou a soma dos

píxeis para toda matriz de medidas. Para comparação intra- e inter-animais entre todas as combinações de intervenção, optamos por definir o início de cada período de intervenção como referência. Este aspecto é especialmente importante para a aeração, que tem no valor de impedância ao final da expiração, denominado aqui de Mínimo Z (Min Z), sua principal representação proporcional ao EELV³⁶. A ventilação, resultado da variação cíclica do volume corrente, é representada na impedância pelo termo Delta Z, também podendo ser referente a um pixel, uma região ou global (todos os píxeis medidos pela TIE).

Figura 9 - Tela do software de análise de impedância elétrica ilustrando a escolha das regiões de interesse direita (*Right*) e esquerda (*Left*) por meio da divisão fixa da matriz de píxeis (barra amarela vertical). A imagem em escala de cor azul representa a variação de impedância de cada pixel no intervalo selecionado, sendo que quanto mais claro, maior a variação. Neste exemplo, está em destaque o momento da oclusão (T0) por balão visto pela soma de todos os píxeis (barra horizontal amarela curta) e pela soma dos píxeis das respectivas ROIs (barra horizontal amarela longa).

A gravação da TIE ocorreu a cada nova combinação de intervenção, iniciando-se após a coleta dos dados relativos à etapa Pré. Com o início da gravação da TIE durante o período de estabilidade “Pré”, este início serviu como referência da impedância na análise *offline* para todo o arquivo até o final dos 15 minutos da respectiva intervenção. Sendo assim, 4 arquivos de ~30 min cada foram gerados por animal, com frequência de amostragem de 50Hz, ou ~90.000 medidas por arquivo. Devido a essa grande quantidade de dados gravados continuamente pela TIE, momentos específicos foram escolhidos para possibilitar a representação das variáveis ao longo do tempo. Os valores de impedância respectivos para cada momento escolhido foram obtidos por meio de uma marcação automática denominada de marcação inspiratória (Insp) ou marcação expiratória (Exp) realizada pelo software de análise após adaptação realizada para esse fim. Estas marcações são definidas com base no sensor de fluxo da TIE, sendo a marcação Insp o instante que precede o início do fluxo inspiratório e a marcação Exp o instante que precede o início do fluxo expiratório (figura 10). Em casos de falha na marcação automática, conferidas por inspeção visual dos traçados, a correção foi feita manualmente.

Este processo de análise foi estruturado durante uma fase piloto conferindo uma série de vantagens operacionais e metodológicas ao estudo, como redução funcional da amostragem bruta (uma medida Insp e Exp para cada ciclo) e utilização da marcação Insp como medida sistemática do Min Z e a diferença entre Insp e Exp como medida do Delta Z. As medidas de TIE são reportadas no momento Pré, Bronco e a cada minuto de oclusão (T0 a T15). Em Pré e Bronco um ciclo representativo de cada etapa foi escolhido dentre o respectivo período de estabilidade. Em T0, o primeiro ciclo ventilatório completo após oclusão (no método EBV, após a última válvula posicionada e a saída do broncoscópio) foi considerado como medida válida e os ciclos subsequentes a cada 20 incursões, representando 1 minuto de intervalo dada a FR programada na ventilação controlada.

Figura 10 - Traçado da TIE no momento da oclusão por Balão (T0) usado para exemplificar a extração dos dados de aeração (Min Z) e ventilação (Delta Z) a partir do dado bruto. Pontos inferiores vermelhos representam a marcação Insp a que denominamos de Min Z. Pontos superiores pretos representam a marcação Exp, sendo o Delta Z a diferença entre os valores de marcação Exp e Insp.

3.5 Distribuição de perfusão pulmonar

Devido ao seu caráter de “braço controle”, o método de oclusão com balão também foi utilizado para explorar possíveis alterações fisiológicas da distribuição de perfusão pulmonar medida pela TIE por efeito da oclusão seletiva. O procedimento⁽³⁵⁾ consistiu da aplicação de um *bolus* de solução salina hipertônica (10mL de Cloreto de Sódio a 10%) em acesso central durante gravação do arquivo de TIE utilizando uma ferramenta específica do Enlight® para confirmação *online* da qualidade do sinal. Posteriormente, os valores de distribuição foram obtidos por meio de análise *offline* em software dedicado (EIT_Main 8.11.2). As medidas foram realizadas ao final do período Pré e ao final do T15, sempre após coletar todos os demais dados.

3.6 Tomografia computadorizada

Para confirmação dos resultados encontrados com a TIE, realizamos um experimento com aquisição simultânea de TC e TIE. As imagens tomográficas helicoidais foram obtidas com um equipamento de TC modelo Discovery CT750 HD (GE Healthcare, EUA) e algumas adaptações no protocolo foram necessárias por motivos operacionais. Na fase da oclusão por balão, o broncoscópio foi posicionado em um suporte para a saída do broncoscopista da sala durante as aquisições tomográficas. Fez-se necessária a redução do número de aquisições de TC, porém foi mantido o foco para se obter os dados no intervalo crítico, a cada minuto entre o início da oclusão e o 5º minuto (T0 a T5). Além desse intervalo, temos a aquisição logo após o RA máximo com ajuste da PEEP titulada (Pré) e ao final dos 15 minutos (T15). Outra adaptação relevante foi a necessidade de um período de apneia em cada aquisição de TC helicoidal e isso foi feito colocando o ventilador mecânico em modo CPAP no valor da PEEP utilizada. O tempo de aquisição durou aproximadamente 20 segundos e a ventilação retornava ao padrão entre as aquisições de TC.

As imagens da tomografia computadorizada de tórax foram analisadas com o ImageJ, um programa de domínio público distribuído gratuitamente na *internet*, de autoria de Wayne Rasband (Bethesda, Maryland, USA). Nesse programa, foi confeccionada uma rotina para seleção automática do tórax do animal em cada corte, formando uma máscara, utilizada posteriormente para cálculo do volume de ar em um programa desenvolvido para esse fim no *software* LabView. A região de interesse foi definida em direita e esquerda por meio de uma divisão fixa vertical e o cálculo foi realizado a partir da densidade média (HU, unidades Hounsfield) e do volume da região de interesse (figura 11). As imagens foram reconstruídas em 5mm e o volume pulmonar foi calculado em um segmento relativo a 15cm de espessura, que é a espessura aproximada atribuída à medida da TIE³² sendo que a posição do segmento foi definida determinando-se o corte tomográfico correspondente ao meio da cinta e selecionando metade dos cortes acima e metade abaixo da cinta de eletrodos, totalizando os 15cm.

Figura 11 - Exemplo de máscara confeccionada para análise da TC de tórax com divisão da região de interesse entre lado direito e esquerdo do animal.

3.7 Pressão distal

A medida da pressão distal à oclusão pelo balão foi feita conectando a respectiva saída do cateter Chartis a um transdutor de pressão calibrado (Lynx ENG, São Paulo) com registro em software desenvolvido em LabView (LabView 7.4, National Instruments, EUA). Os arquivos eram exportados em formato “.txt” para análise.

3.8 Análise estatística

As análises descritivas para os dados quantitativos foram realizadas, apresentado as médias acompanhadas dos respectivos desvios padrão (+dp). Os pressupostos da distribuição normal em cada grupo e a homogeneidade das variâncias entre os grupos foram avaliados respectivamente, com o teste de Shapiro-Wilk e com o teste de Levene.

Para as variáveis quantitativas onde foram analisados dois fatores foi utilizada a Análise de Variância de Duplo Fator de Medidas Repetidas (ANOVA), e quando foi necessária a realização de comparações múltiplas de médias, foi utilizado o teste de Bonferroni. Quando foi realizada a comparação entre duas médias, foi utilizado o teste t pareado. Todas as análises foram realizadas no software SPSS 21 for Windows com nível de significância de $\alpha=0,05$.

4. Resultados

5 animais foram incluídos no estudo com TIE, sendo que em um foi possível obter dados confiáveis de P_{distal} nas duas FiO₂ utilizadas. Um animal adicional fez TC e TIE simultaneamente. A PEEP titulada média foi de 16±2cmH₂O. Os dados coletados no momento Pré e após 15 minutos de oclusão estão reportados na tabela 1.

Tabela 1 - Dados iniciais e após 15 minutos de oclusão (T15) de variáveis ventilatórias, gasométricas e hemodinâmicas nas diferentes combinações de FiO₂ e método de oclusão. Média ±dp.
Unidades: Delta P_{aw} = cmH₂O; Vt = mL; FC = bpm; PaO₂, PaCO₂, PvO₂, PvCO₂, PAm, PAPm = mmHg.

	Balão 50%		Balão 100%		Válvulas 50%		Válvulas 100%	
	Pre	T15	Pre	T15	Pre	T15	Pre	T15
Delta P_{aw}	9±2	9±2	9±2	9±2	9±2	9±2	9±2	9±2
Vt	310±24	117±35	297±23	94±27	320±39	202±30	298±41	181±18
pH a	7.37±0.08	7.15±0.07	7.33±0.05	7.10±0.07	7.34±0.05	7.27±0.07	7.34±0.07	7.22±0.07
PaO₂	225±38	89±11	460±15	140±23	236±22	126±12	465±24	335±71
PaCO₂	42±7	76±15	46±7	89±16	44±6	55±9	45±6	62±9
pH v	7.30±0.09	7.14±0.06	7.25±0.04	7.08±0.07	7.25±0.04	7.22±0.06	7.24±0.06	7.18±0.07
PvO₂	44±7	49±6	54±8	59±7	45±1	45±4	51±6	55±7
PvCO₂	55±12	81±11	59±6	93±17	63±9	66±9	62±7	72±11
FC	117±28	124±26	122±17	126±23	139±23	136±33	142±42	135±32
PAm	87±19	89±11	86±20	90±11	91±17	87±18	84±15	84±9
PAPm	21±3	32±3	26±4	32±5	23±3	28±6	22±2	25±2

4.1 TIE

Balão

A impedância pulmonar ao final da expiração (Min Z) direita e esquerda têm valor inicial próximo de zero e similar, como previsto por serem referência, e não há alteração com a introdução do broncoscópio no LIE. No momento exato da oclusão com balão ocorre uma queda rápida e progressiva do Min Z esquerdo, principalmente na FiO₂ de 100% onde a queda foi aproximadamente 3x maior do que em FiO₂ 50% após 15 minutos (p<0,001; interação FiO₂ e tempo). No lado direito, embora tenha ocorrido aumento do

Min Z em um animal na FiO_2 de 100%, em média não houve alteração ao longo do tempo durante a oclusão comparado com o Pré e esta estabilidade ocorreu de igual maneira nas duas FiO_2 testadas (figura 12).

Figura 12 - Min Z e Delta Z regional ao longo do tempo durante oclusão com balão em duas FiO_2 . Traços mais claros são individuais e traço mais escuro representa a média.

O Delta Z regional teve uma redução de aproximadamente metade em ambos os lados com a introdução do broncoscópio durante ventilação em PCV. Com a oclusão,

o pulmão esquerdo sofre uma redução adicional no T0, acompanhado por um incremento contralateral significativo em ambas FiO₂ (100% $p<0,01$; 50% $p=0,01$; Bronco vs T0). Tanto o lado direito quanto o lado esquerdo mantêm estabilidade na respectiva ventilação ao longo dos 15 minutos (esquerdo $p=0,42$; direito $p=0,97$; interação FiO₂ e tempo).

Válvulas

Da mesma forma que na fase de oclusão por balão, apenas a introdução do broncoscópio no segmento a ser ocluído com válvulas no LIE não causou alteração no Min Z. 4 animais precisaram de 3 válvulas e 1 animal de 4 válvulas com um tempo total médio de aplicação de 3 minutos. A escala de tempo entre Bronco e T0 foi ajustada proporcionalmente baseada neste tempo médio de aplicação para permitir uma interpretação visual da taxa inicial média de desinsuflação mais aproximada da medida real. No momento T0, indicando todas as válvulas posicionadas e a retirada do broncoscópio, uma redução do Min Z esquerdo já é significativa ($p<0,01$; pre vs T0, interação FiO₂ e tempo). Individualmente é possível observar q, em FiO₂ 50%, dois animais mantêm a redução inicial de Min Z esquerdo no T0 de forma consistente até o final, sendo que o restante tem um ritmo de incremento com variabilidade considerável entre eles, fazendo com que em T15 o valor médio de impedância não seja significativamente diferente do momento Pré ($p=0,20$). Em FiO₂ 100% um animal teve uma evolução de Min Z esquerdo fora do padrão e caótica, apesar das medidas se manterem abaixo do valor Pré. O lado direito não apresentou diferenças estatisticamente significantes ($p=0,56$; interação FiO₂ e tempo). Aqui também é possível identificar um dos animais com incremento progressivo de Min Z do lado direito quando em FiO₂ 100% (figura 13).

Figura 13 - Min Z e Delta Z regional ao longo do tempo durante oclusão com válvulas em duas FiO_2 . Traços mais claros são individuais e traço mais escuro representa a média.

O Delta Z regional na oclusão com válvulas mostra, como no balão, uma queda pela metade com a introdução do broncoscópio e em T0 os valores do pulmão esquerdo seguem reduzidos apenas com a oclusão das válvulas. O lado direito retorna aos valores de base após a retirada do broncoscópio e permanece inalterado até o final. Não há diferença dos respectivos Delta Z regionais entre as duas FiO_2 (esquerdo $p=0,27$; direito $p=0,79$; interação FiO_2 e tempo).

4.2 TC: Min Z vs conteúdo de gás

No animal em que foi realizada TIE com TC simultaneamente encontramos um padrão consistente com o que foi visto nos animais apenas com TIE. O Min Z direito se mantém estável independente da FiO_2 e a queda de Min Z do pulmão ocluído é maior em FiO_2 100% que 50% (figura 14). A dinâmica de redução do Min Z e conteúdo de gás foi mais acentuada do que a média dos animais apenas com TIE. As diferenças ficam por conta de um valor mais baixo de Min Z esquerdo atingido principalmente no método com válvulas, tanto na FiO_2 100% em que chega a -70 quanto em 50% que chega a -32 (versus média de -43 em 100% e -16 em 50%). O animal da TC manteve uma estabilidade de redução do EELI e conteúdo de gás com válvula a 50%, o que ocorreu com a minoria dos animais visto apenas com a TIE (figura 15).

Balão

Figura 14 - Min Z regional e conteúdo de gás ao longo do tempo durante oclusão com balão em duas FiO_2 do animal submetido à TC.

Válvulas

Figura 15 - Min Z regional e conteúdo de gás ao longo do tempo durante oclusão com válvulas em duas FiO_2 do animal submetido à TC.

Nas imagens, no entanto, é possível identificar aspectos que reforçam diferenças entre os métodos de oclusão, em especial a atelectasia maciça do LIE com balão a 100%, mas uma atelectasia incompleta com válvulas a 100% no mesmo momento T15 (figura 16). Nas imagens de TC essa diferença é mais marcante do que na avaliação quantitativa de TC e TIE do respectivo animal.

Figura 16 - Imagens ilustrativas de um mesmo nível tomográfico do animal submetido à TC durante oclusão seletiva de LIE com balão ou válvulas EBV Zephyr® e FiO₂ de 50% ou 100%. Observa-se uma sutil alteração de densidade no LIE em ambos os métodos de oclusão com FiO₂ de 50%. Em contraste, com FiO₂ de 100% o colapso alveolar é evidente após 15 minutos, sendo mais acentuado no método Balão. A linha pontilhada vermelha delimita o lobo acessório, que neste nível tomográfico está visivelmente mais expandido em Balão 100%.

4.3 Pdistal: Min Z esquerdo vs pressão

A medida foi realizada em todos os animais, porém apenas um obteve sinal sem ruído significativo para ser considerado para avaliação. Com esta medida exploratória é observa-se o mesmo padrão de redução de impedância do lado ocluído visto pela TIE sendo reproduzido na variação pressórica do segmento bloqueado. Com FiO_2 100% a pressão alcança valores negativos rapidamente em até 4 minutos (figura 17).

Figura 17 - Min Z do lado esquerdo e Pdistal de um animal ao longo do tempo durante oclusão com balão em duas FiO_2 .

4.4 Perfusão regional esquerda

A distribuição da perfusão regional esquerda medida pela TIE durante oclusão por balão mostra uma distribuição inicial pouco abaixo de 50% e que reduz para $37\pm 2\%$ e $40\pm 4\%$ nas FiO_2 de 100% e 50%, respectivamente, sem diferença estatística entre FiO_2 . Para facilitar a visualização, os valores complementares do lado direito foram omitidos, reportando apenas o percentual de perfusão da ROI esquerda (Figura 18).

Figura 18 - Distribuição percentual da perfusão regional pela TIE nos momentos Pré oclusão e após 15 minutos de oclusão com balão em duas FiO_2 .

5. Discussão

Este é um estudo inédito de utilização da TIE para a avaliação dos efeitos da ELVR com válvulas EBV na demonstração da consistência entre os achados da TIE e de métodos complementares. A TIE mostrou-se como um método útil para a mensuração das alterações regionais de aeração e a ventilação. Neste modelo, a FiO_2 exerceu uma influência significativa na dinâmica da redução volumétrica.

A ELVR com válvulas unidirecionais do tipo EBV é uma opção de tratamento menos invasiva para pacientes com enfisema grave. Os fatores preditores para melhores resultados são a atelectasia lobar completa na ausência de ventilação colateral⁵. Por mecanismos atribuídos à interdependência alveolar, as regiões adjacentes ao lobo tratado podem sofrer rápida expansão resultando em elevada prevalência de PTX nesta população. Ao identificar a dinâmica de redução volumétrica e a influência da FiO_2 neste processo, torna-se possível considerar condutas que busquem individualizar a resposta do paciente, equilibrando acesso aos benefícios e exposição aos riscos inerentes ao procedimento.

No presente estudo, a FiO_2 100% induziu uma redução volumétrica significativamente maior quando comparada à FiO_2 50% dentro do intervalo de tempo estudado de 15 minutos. No método Balão, a maior parte dessa redução (~90% em ambas as FiO_2) ocorreu nos primeiros 5 minutos, semelhante ao que fora descrito em estudos prévios usando modelagem matemática^{26, 27, 40}. A fundamentação teórica se baseia na Lei de Fick de conservação de massa em que o fluxo de ar exalado de uma unidade alveolar que recebe determinada perfusão de sangue venoso misto é resultante da composição do gás inspirado, da solubilidade de cada gás pela barreira alvéolo-capilar, do gradiente pressórico de cada gás entre alvéolo e sangue venoso misto. Ou seja, o saldo do que entra até o alvéolo e não passa para o sangue somado ao que sai do sangue para o alvéolo é o que será exalado. Oxigênio e dióxido de carbono (CO_2) passam rápido do alvéolo para o sangue e do sangue para o alvéolo, respectivamente. Já o N_2 , por ser pouco solúvel no sangue, demora muito mais para ser absorvido. Dantzker et al.²⁶ exploram o conceito de uma relação ventilação-perfusão crítica em que passa mais conteúdo do alvéolo para o sangue do que sai do sangue para o alvéolo, resultando em um saldo “negativo” expiratório e uma redução progressiva do volume

alveolar até o colapso. No caso de oclusão da via aérea, eliminando por completo a alimentação do gás alveolar, é apenas uma questão de tempo para absorção do conteúdo que ocorre em função da quantidade de gás aprisionado, a solubilidade de sua composição e a perfusão com sangue venoso misto^{40, 41}. Zonas mais perfundidas, como nas regiões dorsais do pulmão, chegariam ao colapso em um tempo menor que unidades menos perfundidas²⁶. Em um estudo de detecção de VC por TC de dupla energia, Park et al.⁴² realizaram oclusão lobar por balão em cães e porcos, respectivos modelos opostos de VC+ e VC-. As imagens que ilustram os resultados dos porcos evidenciam atelectasia quase completa do segmento ocluído, sendo que a FiO₂ usada foi de 0.4. A diferença para o resultado encontrado nesse estudo é que o gás usado junto ao oxigênio foi o Xenônio, mais solúvel que o N₂, e o tempo de oclusão foi de 1 hora.

O N₂ é tratado muitas vezes como um gás inerte por afetar muito pouco o processo de absorção no curto prazo, mas eventualmente o N₂ também será absorvido, principalmente em uma oclusão completa⁴⁰. Na oclusão por balão a 50% vemos que, mesmo alcançando 1/3 da redução atingida na FiO₂ 100%, o padrão dinâmico da redução é similar, onde a maior parte do volume absorvido total aos 15 minutos ocorre em até 5 minutos, podendo representar o período de maior absorção do oxigênio existente no ar aprisionado. Como em 50% de FiO₂ metade do conteúdo alveolar estaria preenchido com N₂, 15 minutos não foram suficientes para gerar atelectasia. Os resultados da oclusão por válvula a 50% mostram um comportamento diferente e com maior variabilidade entre os animais a ponto de ter um valor médio de Min Z aos 15 minutos que não apresenta diferença estatisticamente significativa se comparado ao momento antes da oclusão. Uma possibilidade para isso seria uma imperfeição na oclusão da válvula, onde alíquotas de ar poderiam entrar de alguma maneira no segmento ocluído. O modelo suíno de VC- contribui para essa interpretação, pois descartamos a possibilidade de acesso de fluxo de ar por outro trajeto que não seja pela via aérea ocluída. É difícil gerar hipóteses sobre a gênese dessa imperfeição, podendo estar relacionada à expansão da válvula na via aérea ou ao funcionamento das cúspides unidirecionais, mas mesmo sem elaboração completa desta hipótese, outros dados deste estudo convergem para a mesma percepção.

Primeiramente, ao comparar o Min Z das válvulas entre as duas FiO_2 , em 100% a redução é progressiva a partir do T0, já em 50% ocorre o incremento em ritmo variável, como já descrito. No caso de oclusão imperfeita, essa diferença atribuída apenas à diferença de mistura dos gases poderia ser explicada pelo saldo resultante entre a quantidade de gás que entra e o que é absorvido, sendo que em 50% metade do que entra é N_2 e se somaria ao N_2 aprisionado e que teria uma absorção mais lenta do que se acumula. Em 100% a manutenção da redução volumétrica, apesar de uma oclusão teoricamente imperfeita, seria resultado de uma absorção mais rápida do O_2 puro sem possibilitar acúmulo.

Um segundo dado relacionado a essa hipótese é a comparação de balão a 100% vs válvulas a 100%. A inclusão da etapa de oclusão por balão sem o Chartis foi motivada para isolar a dinâmica fisiológica de absorção do gás aprisionado. Já era previsto que diferenças no procedimento entre balão e válvulas não permitiriam uma comparação direta entre os métodos. Entretanto, uma comparação exploratória surpreende por seu comportamento contra-intuitivo: o gás aprisionado pelo balão possui apenas um mecanismo de saída do alvéolo, a absorção para o sangue; já a válvula possui mecanismos combinados de absorção do gás adicionado da possibilidade de exalação pelas válvulas. Acrescentando o fato de que o T0 definido para válvulas é iniciado ao final da colocação de todas elas, resultando em uma “vantagem” média de 3 minutos, o esperado seria uma redução mais proeminente e mais rápida do Min Z no método com Válvulas, e não no método Balão como foi observado.

As imagens de TC também destacam a diferença entre oclusão por balão e válvulas, de forma evidente na FiO_2 de 100%. Apesar das vantagens adicionais da válvula para obter redução volumétrica, apenas o método Balão obteve atelectasia completa em 15 minutos. A redução proporcional calculada do conteúdo de gás na TC é similar entre balão e válvula em 100% e atribuímos isso à escolha de quantificar a redução volumétrica como conteúdo de gás em vez de quantidade de tecido não-aerado ou pobremente aerado. A TIE possui grande sensibilidade para variação do conteúdo de ar torácico e a similaridade entre TIE e TC ofereceu segurança na interpretação dos achados da TIE.

Os dados de Pdistal também foram extremamente similares com os respectivos valores de TIE. Em teoria, essa medida, após estabilização, representa a medida de pressão pleural local. Utilizada em estudos clássicos de fisiologia⁴³ e mais recentemente em estudos também envolvendo TIE⁴⁴, este método fornece uma perspectiva adicional na interpretação da redução volumétrica com EBV. Em FiO₂ de 100% a pressão fica negativa em menos de 5 minutos e em 50% estabiliza em +10cmH₂O. Isso reforça a hipótese de interdependência que potencializa ocorrência de PTX nos casos de maior resposta à redução volumétrica por distensão do tecido adjacente. Nos animais analisados, apenas 1 demonstrou claro aumento de Min Z após oclusão com balão e FiO₂ de 100%, podendo corresponder a um efeito de compensação. Três aspectos devem ser considerados nessa interpretação, que podem também ser considerados como limitações do estudo: 1) o desenho deste estudo priorizou uma abordagem fisiológica, com intervenção em pulmão normal. A complacência mais baixa em comparação à encontrada nos pacientes com enfisema pode ter subestimado o efeito de redistribuição de forças secundário à atelectasia completa; 2) suínos tem um pequeno lobo adicional chamado de lobo acessório, e que fica localizado na região inferior do mediastino como ramificação do pulmão direito. O que pode ser observado na TC é o efeito da atelectasia induzida na distorção deste lobo (figura 16), de maneira mais enfática na oclusão por balão a 100%. É plausível considerar que esse lobo adicional tenha atenuado a redistribuição de forças que afetaria o lado direito; e 3) A definição de direito e esquerdo como regiões de interesse, tanto na TC quanto na TIE, é baseada em uma linha divisória que não contempla a anatomia, sendo que a invasão de um lobo do lado direito para o lado esquerdo em resposta à interdependência não seria contabilizada como do pulmão direito e sim do lado esquerdo. Uma análise segmentada anatomicamente poderia fornecer dados mais precisos para avaliação deste comportamento²⁰.

Relativo aos achados exploratórios de perfusão, observamos uma redução significativa da perfusão no lado da oclusão lobar após 15 minutos comparado com pré-occlusão, porém na metodologia utilizada aqui não é possível identificar o momento em que o RVH tem início. O RVH é conhecidamente desenvolvido em suínos e funciona como uma proteção ao se adaptar desviando fluxo de sangue para regiões oxigenadas

em busca de uma melhor troca gasosa^{12, 45}. Sua resposta é regional por meio de estruturas sensíveis ao oxigênio localizados principalmente nas células musculares lisas das arteríolas pulmonares. Acredita-se que essa regulação tenha um ajuste contínuo em função da queda de oxigenação e que, quando de forma localizada, levaria de 15 a 30 minutos para atingir uma contração máxima estável ao chegar a valores entre 25 e 50mmHg de pressão alveolar de oxigênio (P_{AO_2}). Porém, este mecanismo fisiológico também é multifatorial e a crescente evidência reforça a influência do CO_2 , hemodinâmica, duração e local de exposição à hipóxia, para citar alguns relacionados aos resultados apresentados^{26, 45}. Ao que diz respeito à análise exploratória da perfusão regional visto pela TIE pela metodologia adotada aqui, é interessante ressaltar que a redução da perfusão secundária a oclusão foi independente da FiO_2 , dando indícios de que a mecanismo que predomina é químico (esgotamento do oxigênio local) em vez de mecânico (desenvolvimento de atelectasia). A gasometria arterial, por ser uma mistura de sangue proveniente de zonas pulmonares ocluídas e não-ocluídas, tem limitada capacidade na identificação desse mecanismo.

A perfusão em pacientes enfisematosos é igualmente complexa, o que faz sentido se for considerado o aumento e variabilidade da VC como uma forma adaptativa para ajuste da relação ventilação/perfusão (V/Q)¹ e a inter-relação entre VC e RVH³⁴. Em pacientes submetidos a ELVR com EBV, avaliação com cintilografia V/Q pré e pós intervenção mostrou uma redução proporcional de perfusão no lobo tratado e aumento compensatório contralateral⁴⁶. Como na TIE a distribuição de perfusão é apresentada em proporção, não há como saber se neste estudo houve algum efeito compensatório na perfusão contralateral, principalmente porque não houve acesso a medidas de débito cardíaco.

A evolução da ELVR com EBV tem se baseado na identificação dos fatores que promovem os melhores resultados a pacientes que já tem limitação de opções terapêuticas. Os mecanismos fisiológicos envolvidos no processo têm um papel fundamental, pois muito do que se avançou foi consequência desta compreensão. Neste contexto, acreditamos que este estudo traz consideráveis contribuições para futuros estudos e o avanço da técnica.

6. Conclusão

A FiO_2 exerceu considerável influência na dinâmica regional de redução volumétrica após oclusão lobar seletiva e a TIE foi capaz de identificar essas alterações de forma consistente e reprodutível neste estudo controlado.

7. Referências

1. Brusasco V, Martinez F. Chronic obstructive pulmonary disease. *Compr Physiol*. 2014;4(1):1-31.
2. Estenne M, Fessler HE, DeCamp MM. Lung transplantation and lung volume reduction surgery. *Compr Physiol*. 2011;1(3):1437-71.
3. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part I: Lessons learned about emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(7):763-70.
4. Criner GJ, Cordova F, Sternberg AL, Martinez FJ. The National Emphysema Treatment Trial (NETT) Part II: Lessons learned about lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(8):881-93.
5. Shah PL, Herth FJ. Current status of bronchoscopic lung volume reduction with endobronchial valves. *Thorax*. 2014;69(3):280-6.
6. Valipour A. Valve therapy in patients with emphysematous type of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): from randomized trials to patient selection in clinical practice. *J Thorac Dis*. 2018;10(Suppl 23):S2780-S96.
7. Slebos DJ, Shah PL, Herth FJ, Valipour A. Endobronchial Valves for Endoscopic Lung Volume Reduction: Best Practice Recommendations from Expert Panel on Endoscopic Lung Volume Reduction. *Respiration*. 2017;93(2):138-50.
8. Herth FJF, Slebos DJ, Criner GJ, Shah PL. Endoscopic Lung Volume Reduction: An Expert Panel Recommendation - Update 2017. *Respiration*. 2017;94(4):380-8.
9. Herth FJF, Kirby M, Sieren J, Herth J, Schirm J, Wood S, et al. The Modern Art of Reading Computed Tomography Images of the Lungs: Quantitative CT. *Respiration*. 2018;95(1):8-17.
10. Gompelmann D, Eberhardt R, Herth F. Endoscopic volume reduction in COPD- a critical review. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(49):827-33.
11. Herth FJ, Noppen M, Valipour A, Leroy S, Vergnon JM, Ficker JH, et al. Efficacy predictors of lung volume reduction with Zephyr valves in a European cohort. *Eur Respir J*. 2012;39(6):1334-42.

12. Menkes HA, Macklem PT. Collateral Flow. In: Terjung R, editor. *Comprehensive Physiology* 2011.
13. Aljuri N, Freitag L. Validation and pilot clinical study of a new bronchoscopic method to measure collateral ventilation before endobronchial lung volume reduction. *Journal of Applied Physiology*. 2009;106(3):774-83.
14. Sciurba FC, Ernst A, Herth FJ, Strange C, Criner GJ, Marquette CH, et al. A randomized study of endobronchial valves for advanced emphysema. *N Engl J Med*. 2010;363(13):1233-44.
15. Criner GJ, Sue R, Wright S, Dransfield M, Rivas-Perez H, Wiese T, et al. A Multicenter Randomized Controlled Trial of Zephyr Endobronchial Valve Treatment in Heterogeneous Emphysema (LIBERATE). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2018;198(9):1151-64.
16. Trudzinski FC, Hoink AJ, Leppert D, Fahndrich S, Wilkens H, Graeter TP, et al. Endoscopic Lung Volume Reduction Using Endobronchial Valves in Patients with Severe Emphysema and Very Low FEV1. *Respiration*. 2016;92(4):258-65.
17. Gompelmann D, Herth FJ, Slebos DJ, Valipour A, Ernst A, Criner GJ, et al. Pneumothorax following endobronchial valve therapy and its impact on clinical outcomes in severe emphysema. *Respiration*. 2014;87(6):485-91.
18. Gompelmann D, Lim H-J, Eberhardt R, Gerovasili V, Herth FFJ, Heussel CP, et al. Predictors of pneumothorax following endoscopic valve therapy in patients with severe emphysema. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. 2016;Volume 11:1767-73.
19. Herzog D, Poellinger A, Doellinger F, Schuermann D, Temmesfeld-Wollbrueck B, Froeling V, et al. Modifying Post-Operative Medical Care after EBV Implant May Reduce Pneumothorax Incidence. *PLoS One*. 2015;10(5):e0128097.
20. Brown MS, Kim HJ, Abtin FG, Strange C, Galperin-Aizenberg M, Pais R, et al. Emphysema lung lobe volume reduction: effects on the ipsilateral and contralateral lobes. *Eur Radiol*. 2012;22(7):1547-55.
21. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity. *Anesthesiology*. 2005;102(4):838-54.

22. Hedenstierna G, Rothen HU. Respiratory function during anesthesia: effects on gas exchange. *Compr Physiol*. 2012;2(1):69-96.
23. Pereira SM, Tucci MR, Morais CCA, Simoes CM, Tonelotto BFF, Pompeo MS, et al. Individual Positive End-expiratory Pressure Settings Optimize Intraoperative Mechanical Ventilation and Reduce Postoperative Atelectasis. *Anesthesiology*. 2018;129(6):1070-81.
24. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet*. 1995;345(8962):1387-91.
25. Edmark L, Kostova-Aherdan K, Enlund M, Hedenstierna G. Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia. *Anesthesiology*. 2003;98(1):28-33.
26. Dantzker DR, Wagner PD, West JB. Instability of lung units with low V_a/Q ratios during O₂ breathing. *Journal of Applied Physiology*. 1975;38(5):886-95.
27. Joyce CJ, Williams AB. Kinetics of absorption atelectasis during anesthesia: a mathematical model. *J Appl Physiol* (1985). 1999;86(4):1116-25.
28. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramez MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(7):791-800.
29. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Jr., Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1132-7.
30. Costa EL, Chaves CN, Gomes S, Beraldo MA, Volpe MS, Tucci MR, et al. Real-time detection of pneumothorax using electrical impedance tomography. *Crit Care Med*. 2008;36(4):1230-8.
31. Morais CC, De Santis Santiago RR, Filho JR, Hirota AS, Pacce PH, Ferreira JC, et al. Monitoring of Pneumothorax Appearance with Electrical Impedance Tomography during Recruitment Maneuvers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(8):1070-3.
32. Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDY group. *Thorax*. 2017;72(1):83-93.

33. Woolcock AJ, Macklem PT. Mechanical factors influencing collateral ventilation in human, dog, and pig lungs. *J Appl Physiol*. 1971;30(1):99-115.
34. Kuriyama T, Latham LP, Horwitz LD, Reeves JT, Wagner WW, Jr. Role of collateral ventilation in ventilation-perfusion balance. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;56(6):1500-6.
35. Borges JB, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Melo A, Maripuu E, et al. Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *J Appl Physiol* (1985). 2012;112(1):225-36.
36. Hinz J, Hahn G, Neumann P, Sydow M, Mohrenweiser P, Hellige G, et al. End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change. *Intensive Care Med*. 2003;29(1):37-43.
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;174(3):268-78.
38. Gesierich W, Samitas K, Reichenberger F, Behr J. Collapse phenomenon during Chartis collateral ventilation assessment. *Eur Respir J*. 2016;47(6):1657-67.
39. El-Dash SA, Borges JB, Costa EL, Tucci MR, Ranzani OT, Caramez MP, et al. There is no cephalocaudal gradient of computed tomography densities or lung behavior in supine patients with acute respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016;60(6):767-79.
40. Joyce CJ, Baker AB, Kennedy RR. Gas uptake from an unventilated area of lung: computer model of absorption atelectasis. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74(3):1107-16.
41. Engel LA, Grassino A, Anthonisen NR. Demonstration of airway closure in man. *Journal of Applied Physiology*. 1975;38(6):9.
42. Park EA, Goo JM, Park SJ, Lee CH, Park CM. Collateral Ventilation Quantification Using Xenon-Enhanced Dynamic Dual-Energy CT: Differences between Canine and Swine Models of Bronchial Occlusion. *Korean J Radiol*. 2015;16(3):648-56.
43. Martin CJ, Young AC, Ishikawa K. Regional Lung Mechanics in Pulmonary Disease. *J Clin Invest*. 1965;44:906-13.

44. Yoshida T, Torsani V, Gomes S, De Santis RR, Beraldo MA, Costa EL, et al. Spontaneous effort causes occult pendelluft during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(12):1420-7.
45. Sylvester JT, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiol Rev*. 2012;92(1):367-520.
46. Pizarro C, Ahmadzadehfar H, Essler M, Tuleta I, Fimmers R, Nickenig G, et al. Effect of endobronchial valve therapy on pulmonary perfusion and ventilation distribution. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118976.