VALDELIS NOVIS OKAMOTO

**Segurança e eficácia da manobra de recrutamento com
pressurização progressiva em pacientes com síndrome do
desconforto respiratório agudo / lesão pulmonar aguda**

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

Área de concentração: Pneumologia

ORIENTADOR: DR. MARCELO BRITTO PASSOS AMATO

São Paulo

2003

Ao meu avô, Altino, minha primeira e triste história na Terapia Intensiva

Aos residentes, a força e a graça do Hospital das Clínicas da FMUSP

AGRADECIMENTOS

Somos mosaicos, formados pelas influências, idéias e convívio das pessoas que passaram e passam pelas nossas vidas. Não há onde esse fato seja tão nítido quanto na Universidade, e talvez o fascínio da carreira acadêmica resida justamente nisso. Volto ao passado, reconhecendo as pessoas que hoje são pedaços do que penso, sinto e sou.

Agradeço à minha mãe, Roselis, sobretudo por ter me ensinado a responsabilidade, o compromisso, o amor pela família e pelo trabalho e a preocupação genuína com os que sofrem. Ao meu pai, Valdomir, agradeço o molde do caráter, da determinação e da ousadia, e de um tipo de honestidade que é difícil de se ter: a honestidade intelectual. Às minhas queridas irmãs, Renata e Sabrina, agradeço por terem compartilhado comigo uma infância tão feliz que dura até hoje, e pela certeza do cuidado mútuo para sempre.

Na Graduação, aprendi o amor à Casa de Arnaldo através do exemplo de pessoas como os Professores Paulo Hilário do Nascimento Saldiva, Milton de Arruda Martins, Juarez Aranha Ricardo e Maria Lúcia Bueno Garcia. Tive a oportunidade de um maior convívio com eles através do Centro Acadêmico “Oswaldo Cruz”, meu querido e controverso CAOC, que eu defendi como a minha casa. Foi no CAOC que eu conheci o meu amor, Auro e alguns dos meus amigos mais queridos: Eudóxia, Michel, Cássia, Nava, Márcia Pera, Tuti, Rubens, Riberto, Débora, Maria Cláudia, Marcinha e o nosso anjo, Nelson.

Durante a Residência Médica, conheci a Pesquisa. Foi um pouco tarde, hoje eu acho, mas na época acreditava que o objetivo da Graduação era formar o médico. Só isso. Mudei de opinião, graças ao convívio dos alunos de iniciação científica: Carol, Clarissa, Taís, Mentone, Fábio, Ciro e o meu querido Harki.

De qualquer maneira, meu encontro com a Pesquisa foi especial e definitivo e correu muito próximo a uma história, que é uma das mais bonitas que testemunhei: a da UTI - Respiratória. Repetindo a trajetória de muitos colegas, foi no estágio de R1 na UTI - Respiratória que eu me encantei com um grupo de pessoas, sem as quais hoje eu não consigo me imaginar. Eles estavam coletando dados para um ensaio clínico sobre uma estratégia ventilatória protetora em pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. *“Uaaaaau! Que time, esse do Dr. Carlos!”*, pensei. Lembro-me da Carmen, sua garra e determinação, do senso crítico do Daniel, da perspicácia do Ronaldo, do entusiasmo do Gegê e da serenidade do Magaldi. Lembro-me do Marcelo Amato coletando dados para o protocolo às altas horas da noite (e eu, R1, pensando: *“Por que raios eles não fazem isso durante o dia?”*). Além deles, pós-graduandos brilhantes faziam parte do grupo: Eduardo Meyer, Mauro Tucci, Pedro Caruso, Elnara Negri, Cristiane Hoelz, Denise Medeiros e Guilherme Schettino. Não poderia querer outra coisa, senão estar junto a essas pessoas, que tanto me influenciaram e influenciam, e a quem hoje, nem sei com que palavras agradecer.

Já residente de Pneumologia, três anos e um monte de lágrimas depois, fui à minha primeira ATS, em San Francisco. Com enorme orgulho, assisti às inflamadas repercussões do recém - concluído ensaio clínico, o primeiro a demonstrar que uma estratégia ventilatória protetora poderia ser terapêutica na Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo, com implicações na sobrevida dos pacientes. Enquanto isso, Eduardo Meyer descobria, com sua tese, fatos importantes sobre a curva PV - uma das bases da estratégia.

Ainda na residência, tive a honra de aprender Pneumologia com a Dra. Teresa Takagaki, cuja presença discreta esconde a enorme admiração que gera em todos nós. Fui também privilegiada por freqüentar o Ambulatório de Tuberculose – um ambulatório especial, *joint venture* da Pneumo e da MI - e aprender com o Dr. Olavo Munhoz Leite, um dos melhores clínicos do Hospital. Lá conheci, as minhas amigas Denise, Mirna e Ana Marli e convivi um pouco mais com o já querido Vasco.

No meu estágio como R4 da UTI Respiratória, o mais marcante da minha formação, pude ajudar o Dr. João Batista Borges a coletar os primeiros dados de um novo protocolo em pacientes com SDRA. Esse novo protocolo trouxe informações que mudaram os conceitos do nosso grupo em relação à estratégia protetora. As repercussões disso ainda estão sendo, e provavelmente, ainda serão por muito tempo, estudadas. Ao Joba, mais do que agradecer pela oportunidade de participar do seu estudo e da sua vida, e com isso ter aprendido muito, tenho também que pedir desculpas por “pegar tanto no seu pé”, como uma irmã que se julga ajuizada.

Terminada a Residência e estimulada pelo Carlos, viajei para Cuzco, Peru, para participar do *1999 International Respiratory Epidemiology Course* promovido pela *American Thoracic Society*. As conseqüências dessa viagem, as sinto até hoje. Sempre agradeço à Sonia Buist (*Mum*) por tudo o que ela é – a prova de que no mundo ainda existe lugar para os idealistas. Agradeço também a William Vollmer, *my statistical guru*, Randy Curtis e, claro, Gordon Rubinfeld. Agradeço também a Jonathan Sammet, outro idealista, para quem a Pesquisa serve para mudar o mundo. O contato com essa família me fez entender melhor o que é a Ciência e a enxergar a literatura com olhos mais críticos. Também me fez ter ainda mais orgulho do nosso grupo, da UTI - Respiratória, agora, uma referência internacional. Voltei decidida a iniciar a Pós - Graduação.

Agradeço ao Prof. Francisco Vargas Suso pela oportunidade de seguir a Pós - Graduação pela Disciplina de Pneumologia e aos genuínos esforços do Prof. Mario Terra Filho e do Dr. Rogério Souza em aprimorá-la.

Agradeço a solidariedade dos meus colegas da Pós, em particular, à Suelene – a pós - graduanda mais brilhante dessa nossa “leva”, com quem tive a sorte de compartilhar livros, artigos, aulas e confidências.

Fui parar no LIM 09 por uma sugestão da Maria Paula ao Marcelo Amato. Tenho dificuldade de agradecer à Maria Paula, fada madrinha por vocação, por tudo o que ela significa para mim.

No LIM 09, a união é a força. Agradeço a força e a torcida da Neide, da Susi, da Ivany, do Josué, da Shari, da Patrícia, da Márcia, da Cristiane, do William e da Oda. Agradeço ao nosso *personal engineer*, Ricardo, pela

ajuda com o sistema LabView e pela excelente companhia nas horas do almoço.

No dia a dia dos protocolos, tive muita ajuda. Agradeço aos residentes da UTI - Respiratória e aos colegas das UTI's da Clínica Médica e do Pronto - Socorro, em particular ao André Amaral, Luciano, José Paulo, Vítor, Rubens, Rita e Marjorie. À equipe de enfermagem das UTI's do 6º andar, particularmente às enfermeiras Walquíria, Edzângela e Fátima e à auxiliar Graça, agradeço pela enorme ajuda e paciência de Jó.

Agradeço ao Sorô por ter me ensinado a pilotar o sistema LabView. Ao Maurão, por todos os inúmeros problemas que somente o nosso “*Maaaurãããã*” é capaz de resolver. Agradeço ao Kadu e à Malu pela torcida e apoio.

Ao Marcelo Park, médico brilhante e uma nova liderança no HC, nem sei como agradecer, tamanha a ajuda que recebi nos protocolos, e fora deles. Também sou muito grata ao Gustavo, uma das melhores traduções da palavra amigo. À Janaína, à Adriana, à Juliana, ao Vinicius e ao Leandro, agradeço o entusiasmo, justamente no momento em que o meu próprio estava esmorecendo.

Agradeço a todos os que dividiram e dividem comigo o gosto e as agruras da pesquisa clínica, noite a noite (*até hoje não sei por que sempre à noite...*), nos protocolos, semana a semana, nas reuniões de terça, ano a ano, nos Congressos.

Agradeço ao meu orientador, Marcelo Amato, por tudo o que agora a emoção e a falta de jeito com as palavras me impedem de expressar - e que prefiro chamar de magia.

Ao Carlos, nosso maestro, agradeço por tudo o que ele fez e faz por mim e por tantas gerações de clínicos formados por essa Escola, nós que levamos um pouco dele na nossa prática, vida afora - a marca do verdadeiro Professor. E é só isso que importa.

Finalmente agradeço ao meu amor, Auro, o único que vejo com seus olhos e que consegue me ver com os meus. Agradeço a ele por cuidar tão bem de mim, sem que eu jamais me sentisse presa, sempre sua caloura. Ele tem me mostrado a vida, assim como me mostrou a Faculdade - por ângulos só nossos - transformando o meu mosaico em uma espécie de caleidoscópio.

O presente estudo contou com o apoio financeiro da Fundação de Amparo à
Pesquisa do Estado de São Paulo

SUMÁRIO

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Estratégias ventilatórias protetoras: protegendo de quê?	6
1.2 O pulmão deve ser “repousado” ou “recrutado”?	8
1.3 Abra o pulmão e o mantenha aberto. Como?	13
2 OBJETIVOS	17
3 CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	20
3.1 Local do estudo.....	20
3.2 Delineamento do estudo	20
3.3 Manobra de recrutamento com pressurização progressiva	22
3.3.1 Procedimento	22
3.3.2 Derivação dos parâmetros para a titulação da PEEP	26
3.4 Pacientes.....	30
3.4.1 Triagem de pacientes.....	30
3.4.1.3 Consentimento após informação	33
3.5 Instrumentos	34
3.5.1 Ventiladores mecânicos	34
3.5.2 Monitorização hemodinâmica.....	34
3.5.3 Monitorização respiratória	35
3.5.4 Controle radiológico	39
3.5.5 Aquisição e armazenamento dos dados	39
3.6 Preparo do protocolo	41
3.6.1 Posicionamento e estabilização do paciente.....	41
3.6.2 Sedação e paralização do paciente	42
3.6.3 Preparo do circuito do ventilador mecânico	42
3.6.4 Calibração dos instrumentos.....	42
3.7 Procedimentos do protocolo	44
3.7.1 Manobra de homogeneização da história pulmonar.....	44
3.7.2 Ventilação basal.....	44
3.7.3 Manobra de recrutamento com pressurização progressiva ..	45
3.7.4 Titulação da PEEP	47
3.8 Controle das 6 horas	48
3.9 Análise estatística.....	49

4 RESULTADOS	50
4.1 Pacientes	51
4.2 Pressurização aplicada.....	53
4.3 Conseqüências sobre a troca gasosa.....	54
4.3.1 Pressão arterial de O ₂	54
4.3.2 Pressão arterial de CO ₂	56
4.3.3 Soma PaO ₂ + PaCO ₂	57
4.3.4 Potencial de hidrogênio	58
4.3.5 Capnografia.....	59
4.4 Conseqüências hemodinâmicas	60
4.4.1 Frequência cardíaca.....	60
4.4.2 Índice cardíaco	61
4.4.3 Saturação venosa mista de oxigênio.....	62
4.4.4 Pressão arterial sistêmica	63
4.4.5 Pressão de artéria pulmonar	64
4.4.6 Pressão venosa central	65
4.4.7 Pressão de oclusão da artéria pulmonar	66
4.4.8 Lactato	67
4.5 Modelos explanatórios do índice cardíaco.....	67
4.6 Modelos explanatórios da pressão de artéria pulmonar	68
4.7 Barotrauma	72
5 DISCUSSÃO.....	73
5.1 Pacientes	74
5.2 Pressurização aplicada.....	76
5.3 Conseqüências sobre a troca gasosa.....	77
5.3.1 Pressão arterial de O ₂	77
5.3.2 Pressão arterial de CO ₂	79
5.3.3 Soma PaO ₂ + PaCO ₂	79
5.3.4 Potencial de hidrogênio	80
5.4 Conseqüências hemodinâmicas	81
5.4.1 Frequência cardíaca.....	81
5.4.2 Índice cardíaco	82
5.4.3 Saturação venosa mista de O ₂	83
5.4.4 Pressão arterial sistêmica	83
5.4.5 Pressão de artéria pulmonar	84
5.4.6 Pressão venosa central	85
5.4.7 Pressão de oclusão da artéria pulmonar	85
5.4.8 Lactato plasmático	86
5.5 Barotrauma	87
5.6 Implicações clínicas dos achados.....	87
5.7 Implicações para a linha de pesquisa	88
6 CONCLUSÕES.....	89
7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	91

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Comparação dos estudos avaliando estratégias ventilatórias protetoras	06
TABELA 2: Características clínicas dos pacientes	51
TABELA 3: Modelo explanatório do índice cardíaco	68
TABELA 4: Modelo explanatório da pressão de artéria pulmonar	69

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Manobra de recrutamento com pressurização progressiva – fase ascendente	23
FIGURA 2: Manobra de recrutamento com pressurização progressiva – fase descendente	25
FIGURA 3: Soma $PaO_2 + PaCO_2$ em função da massa de tecido pulmonar colapsado à TC	25
FIGURA 4: Corte tomográfico com regiões de interesse determinadas no <i>software</i> OSIRIS	26
FIGURA 5: Gráfico da PaO_2 como função da massa de tecido pulmonar colapsado	27
FIGURA 6: Gráfico da PaO_2 como função da $PaCO_2$, segundo diferentes níveis de <i>shunt</i> pulmonar	29
FIGURA 7: Monitorização respiratória – sensores conectados à via aérea.	37
FIGURA 8: Sensor multiparamétrico Paratrend®	37
FIGURA 9: Visão geral da montagem do protocolo	42
FIGURA 10: Distribuição das pressões de platô necessárias para atingir $PaO_2 + PaCO_2 \geq 400$ mmHg	52
FIGURA 11: PaO_2 segundo passos do protocolo (fase ascendente)	53
FIGURA 12: PaO_2 segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	54

FIGURA 13: PaCO ₂ segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	55
FIGURA 14: Soma PaO ₂ + PaCO ₂ segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	56
FIGURA 15: Potencial de hidrogênio segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	57
FIGURA 16: ETCO ₂ segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	58
FIGURA 17: Frequência cardíaca segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	59
FIGURA 18: Índice cardíaco segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	60
FIGURA 19: Saturação venosa mista de O ₂ segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	61
FIGURA 20: Pressão arterial média segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	62
FIGURA 21: Pressão da artéria pulmonar segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	63
FIGURA 22: Pressão venosa central segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	64
FIGURA 23: Pressão de oclusão da artéria pulmonar segundo passos do protocolo (fases ascendente e descendente)	65
FIGURA 24: Lactato plasmático em passos selecionados do protocolo	66

RESUMO

OKAMOTO, V.N. **Segurança e eficácia da manobra de recrutamento com pressurização progressiva em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo / lesão pulmonar aguda.** São Paulo, 2003. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Uma manobra de recrutamento com pressurização progressiva, visando a minimizar o colapso pulmonar, foi desenvolvida em um estudo tomográfico em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo / lesão pulmonar aguda. O recrutamento pulmonar total, avaliado pelas imagens tomográficas relacionou-se à soma $PaO_2 + PaCO_2 \geq 400$ mmHg, de acordo com a gasometria intra - arterial. Para avaliar a segurança e eficácia da manobra de recrutamento com pressurização progressiva quanto aos seus efeitos sobre a troca gasosa e sobre parâmetros hemodinâmicos de importância clínica, 12 pacientes, extensamente monitorizados, foram submetidos à manobra até o recrutamento total, ocorrência de efeitos adversos ou pressão de platô = 60cmH₂O. Todos os pacientes atingiram $PaO_2 + PaCO_2 \geq 400$ mmHg com a manobra de recrutamento, que foi bem tolerada, não causou barotrauma e sustentou alta PaO_2/FIO_2 em 6 h.

SUMMARY

OKAMOTO, V.N. **Safety and efficacy of a stepwise recruitment maneuver in patients with acute respiratory distress syndrome / acute lung injury.** São Paulo, 2003. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

A stepwise recruiting maneuver targeting minimal lung collapse was developed in a tomographic study in patients with acute respiratory distress syndrome/ acute lung injury (ARDS / ALI). $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2 \geq 400 \text{ mmHg}$ assessed by intrarterial blood gases was consistent with full recruitment on tomographic sections. To assess the safety and efficacy of a stepwise recruitment maneuver in terms of its effect on gas exchange and hemodynamic variables of clinical relevance, twelve ARDS/ALI patients, extensively monitored, were submitted to the maneuver until full recruitment, adverse effects or plateau pressure = 60cmH₂O. All patients achieved $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2 \geq 400 \text{ mmHg}$ with the recruitment protocol, which was well tolerated, did not cause barotrauma and resulted in the maintenance of high $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ within 6 h.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

O debate a respeito da síndrome do desconforto respiratório agudo / lesão pulmonar aguda (SDRA / LPA) continua, hoje, tão inflamado quanto sempre foi (Marini, Amato 2000; Brower, Ware et al, 2001; Dreyfuss, Saumon, 2002; Eichacker, Gerstenberger et al, 2002; Pelosi, Brazzi et al, 2002). Desde a descrição de 12 casos de insuficiência respiratória aguda e grave, com infiltrado pulmonar bilateral e pulmões muito pesados à necropsia (Ashbaugh, Bigelow et al, 1967), a síndrome do desconforto respiratório agudo vem desafiando a comunidade científica pelo seu manejo difícil, a começar pelo diagnóstico (Rubenfeld, Caldwell et al, 1999; Meade, Guyatt et al, 2001). Mesmo assim, avanços na compreensão de sua fisiopatologia permitiram que ensaios clínicos controlados testassem o efeito de diferentes estratégias de ventilação mecânica sobre a mortalidade dos pacientes com SDRA (Amato, Barbas et al, 1998; Brochard, Roudot-Thoraval et al, 1998; Stewart, Meade et al, 1998; Brower, Shanholtz et al, 1999; ARDS Network, 2000). Esses estudos clínicos confirmaram a impressão inicial dos que descreveram a síndrome, há 36 anos atrás: a

ventilação mecânica tem papel fundamental na evolução do paciente com síndrome do desconforto respiratório agudo (Petty, 2001).

Por outro lado, as estratégias ventilatórias protetoras descritas até o momento não incorporaram em seus protocolos todas as possibilidades de proteção pulmonar apontadas por estudos fisiológicos (Gattinoni, Chiumello et al, 2002; Okamoto, 2003), como veremos a seguir.

Em meados da década de 1980, uma série de estudos tomográficos, realizada por Gattinoni e colaboradores, derrubou o conceito de que a lesão pulmonar na SDRA afetaria os pulmões de forma homogênea, como seu aspecto à radiografia simples fazia crer (Gattinoni, Mascheroni et al, 1986). Áreas de consolidação de tecido alveolar, localizadas nas regiões mais posteriores do tórax e a presença de um gradiente antero-posterior de densidades tomográficas crescentes foram os achados mais importantes dessa série de estudos, demonstrando que a distribuição do ar não é homogênea nos pulmões de pacientes com SDRA.

A presença de aeração não homogênea em pacientes sob ventilação mecânica já havia sido descrita, em menor intensidade, em estudos clínicos de indivíduos normais sob anestesia geral (Brismar, Hedenstierna et al, 1985). Estudos em animais comprovaram que essas áreas de consolidação eram constituídas de tecido atelectático, com unidades alveolares total ou parcialmente colapsadas, o que levaria a alterações de troca gasosa pelo mecanismo de *shunt* pulmonar (Hedenstierna, Lundquist et al, 1989).

O achado de tecido não aerado em regiões pulmonares dependentes de gravidade deu origem a algumas teorias, que mais tarde foram testadas em estudos clínicos. A primeira foi a teoria do “*baby lung*”, segundo a qual a baixa complacência do sistema respiratório em pacientes com SDRA / LPA seria causada pelo volume reduzido de unidades alveolares normalmente aeradas, e não por um parênquima pulmonar homogeneamente rígido (Gattinoni, Pesenti et al, 1987).

Outras evidências vieram de estudos tomográficos documentando o comportamento pulmonar em diferentes ajustes do ventilador mecânico. Gattinoni e colaboradores observaram que o aumento dos níveis de pressão expiratória final (PEEP) causou reduções na quantidade de tecido pulmonar não aerado – o que sugeriu que as áreas de consolidação não eram alvéolos repletos de líquido e debris celulares, e sim espaços aéreos colapsados. Eles postularam que ocorreria colapso das unidades alveolares devido ao peso aumentado do pulmão sobre suas porções mais posteriores - essa é a teoria da pressão superimposta. Assim, as unidades alveolares colapsadas poderiam ser recrutadas, se a resultante das forças geradoras desse colapso fossem opostas por uma pressão positiva aplicada na via aérea (Gattinoni, D'andrea et al, 1993).

Os estudos de Gattinoni com aplicação de pressões expiratórias progressivas nos remetem de volta às observações iniciais de David Ashbaugh e Thomas Petty sobre os efeitos dramáticos da aplicação da PEEP na oxigenação de pacientes com SDRA (Ashbaugh, Bigelow et al, 1967; Petty, 2001).

A teoria da pressão superimposta supõe que o esqueleto pulmonar comporte - se como um corpo líquido, isto é, suas porções basais suportam o peso de toda coluna de tecido acima dela. Assim, em um dado plano vertical, as pressões na superfície externa das paredes alveolares são iguais à densidade vezes a altura da coluna de tecido acima dela. Experimentos em microgravidade e condições de aceleração, realizados em tripulantes de jatos corroboram esse conceito (Glaister, 2001).

Outras técnicas de imagem, como a ecocardiografia transesofágica, confirmaram a presença de consolidações pulmonares nas regiões posteriores em pacientes com SDRA / LPA, de característica evanescente com a aplicação de PEEP (Tsubo, Sakai et al, 2001). Estudos com tomografia de impedância elétrica também corroboraram a existência de um gradiente de pressões de abertura alveolar progressivamente maiores no sentido antero-posterior (Kunst, Bohm et al, 2000).

Assim, o cenário que se formou foi o de uma síndrome em que alterações de permeabilidade da membrana alvéolo - capilar levariam à exsudação de plasma para o interior dos alvéolos, inativando o sistema surfactante e gerando uma “avalanche” de colapso alveolar, predominante nas regiões pulmonares dependentes, pois essas não suportariam o peso aumentado das camadas acima delas. Nesse contexto, o colapso nas regiões basais levaria a duas conseqüências: o estiramento excessivo do esqueleto de sustentação pulmonar, particularmente nas regiões superiores e o fenômeno de abertura e fechamento cíclico de alvéolos e vias aéreas (Okamoto, 2003).

1.1 Estratégias ventilatórias protetoras: protegendo de quê?

Foram cinco, os estudos clínicos utilizando ventiladores convencionais e avaliando o efeito de uma estratégia ventilatória protetora sobre a mortalidade de pacientes com SDRA / LPA (Amato, Barbas et al, 1998; Brochard, Roudot-Thoraval et al, 1998; Stewart, Meade et al, 1998; Brower, Shanholtz et al, 1999; ARDS Network, 2000). A comparação entre eles está apresentada na Tabela 1:

Tabela 1: Comparação entre os estudos clínicos avaliando estratégias ventilatórias protetoras em pacientes com SDRA/ LPA

VENTILAÇÃO	N	PAO ₂ /FIO ₂	VT (ML/Kg)	PEEP (CMH ₂ O)	P INSP (CMH ₂ O)	PACO ₂ (MMHG)	MORTALIDADE
AUTOR		INICIAL	DIA 1	DIA 1		DIA 1	(%)
AMATO							
CONVENCIONAL	24	134 ± 67	12	8.7 ± 0.4	36.8 ± 0.9	33.2 ± 0.6	72
PROTETOR	29	112 ± 51	< 6*	16.4 ± 0.4*	30.1 ± 0.7*	55.0 ± 1.7*	38*
STEWART							
CONVENCIONAL	60	145 ± 72	10.7 ± 1.4	7.2 ± 3.3	26.8 ± 6.7	-	47
PROTETOR	60	123 ± 47	7.0 ± 0.7*	8.6 ± 3.0	22.3 ± 5.4*	-	50
BROCHARD							
CONVENCIONAL	58	155 ± 68	10.3 ± 2.3	10.7 ± 2.3	31.7 ± 6.6	41.3 ± 7.6	38
PROTETOR	58	144 ± 61	7.1 ± 1.3 *	10.7 ± 2.9	25.7 ± 5.0*	59.5 ± 15.0	47
BROWER							
CONVENCIONAL	26	150 ± 69	10.2 ± 0.1	-	30.6 ± 0.8	-	46
PROTETOR	26	129 ± 51	7.3 ± 0.1*	-	24.9 ± 0.8*	-	50
ARDS NET							
CONVENCIONAL	429	134 ± 58	11.8 ± 0.8	8.6 ± 3.6	33 ± 9	35 ± 8	40
PROTETOR	432	138 ± 64	6.2 ± 0.9*	9.4 ± 3.6 ^{5*}	25 ± 10 ^{5*}	40 ± 10 ^{5*}	31**

- P < 0.001, ** P = 0.007, *** P < 0.001, 4* P < 0.02, 5* P < 0.05
 - PAO₂ = PRESSÃO ARTERIAL DE O₂; FIO₂ = FRAÇÃO INSPIRADA DE O₂; VT = VOLUME CORRENTE, PEEP = PRESSÃO EXPIRATÓRIA FINAL POSITIVA, P INSP = PRESSÃO INSPIRATÓRIA, PACO₂ = PRESSÃO ARTERIAL DE CO₂
- ADAPTADO DE KOPP, 2002

Como se observa na Tabela 1, os cinco estudos buscaram evitar a hiperdistensão das regiões pulmonares não dependentes, nos grupos das respectivas estratégias protetoras, através da limitação das pressões

inspiratórias. Desta forma, as estratégias protetoras empregadas nos cinco estudos aliviaram o estiramento excessivo sofrido por essas regiões pulmonares. Em outras palavras, a limitação das pressões inspiratórias protegeu o “*baby lung*” do estiramento excessivo.

Os dois estudos que resultaram positivos foram aqueles em que a separação dos grupos entre estratégia protetora e convencional foi a mais nítida (Amato, Barbas et al, 1998; ARDS Network, 2000).

Se todos os cinco estudos procuraram limitar a hiperdistensão nas regiões dependentes, somente o estudo brasileiro aplicou uma estratégia para também reverter e prevenir diretamente o colapso alveolar, visando igualmente a evitar a abertura e fechamento cíclico de alvéolos e vias aéreas.

Essa estratégia baseou-se no uso de manobras de recrutamento alveolar e de um protocolo individualizado de titulação da PEEP. O método escolhido para a titulação da PEEP foi a curva pressão volume inspiratória (PV). A PEEP escolhida estava 2 cmH₂O acima do ponto de inflexão inferior (P_{flex}) da curva PV obtida à beira do leito antes da randomização. Essa PEEP foi aplicada no grupo randomizado para a estratégia protetora após uma manobra de recrutamento com pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) de 35 a 40 cmH₂O por 40 segundos. Nessa ocasião, nosso grupo acreditava que o recrutamento quase máximo seria obtido com essa estratégia.

1.2 O pulmão deve ser “repousado” ou “recrutado”? (Dreyfuss, Saumon, 1994)

Enquanto a importância de se prevenir a hiperdistensão das regiões pulmonares não dependentes seja hoje (quase) inquestionável (Eichacker, Gerstenberger et al, 2002), o efeito da prevenção do colapso e reabertura cíclicos de alvéolos e pequenas vias aéreas é ainda nebuloso.

A existência de colapso e reabertura cíclicos de vias aéreas em modelos experimentais de lesão pulmonar aguda e em pacientes com SDRA / LPA já está amplamente documentada (Gattinoni, Caironi et al, 2001; Kacmarek, 2001). Até mesmo a visualização direta desse fenômeno foi realizada em modelos experimentais com inativação de surfactante, através da microscopia de alvéolos subpleurais *in vivo* (Nieman, Bredenberg et al, 1981; Schiller, Mccann et al, 2001). Mesmo assim, alguns autores insistem na tese de que se o colapso alveolar existe, ele não é um fenômeno importante na SDRA / LPA (Martynowicz, Minor et al, 1999; Hubmayr, 2002).

Para alguns autores, o papel deletério do colapso alveolar resume-se simplesmente em gerar hiperdistensão nas regiões pulmonares não dependentes. Para esses, bastaria aliviar essa hiperdistensão (reduzindo a pressão inspiratória), que o pulmão já estaria protegido. Não haveria, portanto, necessidade de recrutar o pulmão – suficiente seria deixá-lo “em repouso”(Ware; Matthay, 2000).

Para outros, no entanto, o recrutamento de unidades alveolares colapsadas permitiria maior alívio do estiramento excessivo sofrido pelas

regiões não dependentes, através da distribuição mais homogênea da pressão aplicada na via aérea. Além disso, também evitaria o fenômeno de colapso e reabertura cíclicos de alvéolos e vias aéreas determinados pelo volume corrente. Para esses autores, não basta deixar que o pulmão “repouse”, é necessário também “recrutar o pulmão e manter o pulmão aberto” (Lachmann, 1992, Marini; Amato, 2000; Kacmarek, 2001; Froese, 2002; Wauer, Groll et al, 2002).

O efeito deletério do colapso alveolar e suas conseqüências foram documentados em diversos níveis de observação.

No nível celular, os efeitos da deformação controlada sobre a viabilidade de células epiteliais alveolares foram estudados em um modelo *in vivo*. Nesse modelo, o estiramento repetitivo das células epiteliais alveolares foi mais danoso do que deformações tônicas. Além disso, a redução da amplitude das deformações celulares através da aplicação de pequenas deformações cíclicas sobre uma deformação tônica reduziu significativamente o dano epitelial (Tschumperlin, Oswari et al, 2000). Esses dados sugerem que a prevenção do colapso e reabertura dos espaços aéreos, através da aplicação de suficiente PEEP, reduz a lesão.

A reabertura de uma via aérea colapsada foi modelada, experimentalmente, por meio da progressão de uma pequena bolha de ar em um canal estreito, ocluído com fluido e revestido por células epiteliais viáveis. Esse modelo, válido para vias aéreas colapsadas ou preenchidas por líquido, demonstrou que o estresse mecânico durante a reabertura da via aérea lesa as células epiteliais, resultando em morte celular e destacamento

do epitélio. A alta tensão superficial provavelmente amplificou esse fenômeno (Bilek, 2003).

A PEEP estabilizou os alvéolos em um modelo de inativação de surfactante por detergente, avaliado pela microscopia *in vivo* (Mccann, Schiller et al, 2001). Após a aplicação de pressão expiratória suficiente, a ventilação corrente assumiu um padrão mais parecido com a insuflação normal, ou seja, sem alterações significativas do volume alveolar entre a inspiração e a expiração. Está em curso, um estudo para determinar se esse padrão aparentemente mais normal de insuflação também se relaciona a uma menor liberação de citocinas inflamatórias (G. Nieman, comunicação pessoal).

Em um nível mais amplo de observação, que inclui mecânica pulmonar, oxigenação, curvas PV, histologia e análise de citocinas inflamatórias, um efeito protetor da PEEP foi observado em todos os estudos em que a pressão inspiratória final foi mantida semelhante no grupo de comparação (Dreyfuss, Saumon, 1998). Webb e Tierney foram os primeiros a demonstrar que a aplicação de PEEP = 10 cmH₂O foi protetora, quando aplicada durante uma ventilação com pico de pressão = 45 cmH₂O. Eles demonstraram melhor oxigenação, complacência e ausência de edema intra – alveolar, em comparação às alterações grosseiras observadas no grupo de ratos ventilados com os mesmos 45 cmH₂O de pressão de pico associada a PEEP = 0 (Webb, Tierney, 1974). Esse achado foi consistente com o trabalho posterior de Dreyfuss, que também demonstrou que a ultra-estrutura do epitélio alveolar foi preservada em um grupo de ratos ventilados

com 45 cmH₂O de pressão de pico e pressão expiratória final de 10 cmH₂O (Dreyfuss, Soler et al, 1988).

No entanto, nesses experimentos *in vivo*, era difícil isolar o efeito da PEEP em prevenir a lesão por causa da impossibilidade de se manter constantes o fluxo sanguíneo e a oxigenação, entre os grupos de comparação. Para superar esse problema, Muscedere e colaboradores elaboraram um modelo *ex vivo*, não perfundido, de lesão pulmonar aguda induzida por lavagem pulmonar. Eles demonstraram que a ventilação com baixo volume poderia piorar a lesão pulmonar prévia e que a PEEP acima do ponto de inflexão inferior da curva PV inspiratória preveniu a lesão. No entanto, eles também observaram a ocorrência de barotrauma em dois dos sete animais desse grupo (Muscedere, Mullen et al, 1994). Em um estudo posterior, utilizando um modelo *ex vivo* semelhante, Tremblay e colaboradores demonstraram que o grupo de ratos ventilados com volume corrente de 15 mL / Kg e 10 cmH₂O de pressão expiratória final (pressão de pico ao redor de 56 cmH₂O) sofreram menor lesão do que o grupo ventilado com volume corrente de 40 mL / Kg e zero PEEP (pressão de pico ao redor de 46 cmH₂O) e um grupo com volume corrente 15 mL / Kg e zero PEEP (pressão de pico ao redor de 30 cmH₂O). As curvas de complacência estática do grupo volume moderado / alta PEEP não se deslocaram para a direita após 2 horas de ventilação, fenômeno marcante nos dois grupos em ZEEP. As concentrações finais de TNF α , IL1- β , IL-6, MIP-2, IFN γ and IL-10 no lavado bronco-alveolar também foram mais baixas no grupo com alta PEEP (Tremblay, Valenza et al, 1997). Esse achado, embora criticado

(Ricard, Dreyfuss et al, 2001), foi consistente com investigações posteriores em um modelo de lesão pulmonar induzido por lavagem pulmonar em ovelhas (Takeuchi, Goddon et al, 2002). Takeuchi demonstrou níveis mais elevados de RNA mensageiro de IL-1 β e IL-8 no lavado broncoalveolar de ovelhas ventiladas com a PEEP titulada de acordo com a oxigenação (ao redor de 16 cmH₂O) do que em outras estratégias de titulação da PEEP, baseadas na curva pressão volume, em que a PEEP aplicada foi ao redor de 22 e 26 cmH₂O. A pressão de platô foi discretamente maior nos dois últimos grupos, sugerindo que a prevenção do colapso alveolar tenha sido fundamental, mesmo ao custo de pressões de platô algo mais elevadas.

No entanto, foram os estudos comparativos entre a oscilação de alta frequência (HFO) e a ventilação convencional, em modelos experimentais de lesão pulmonar aguda, que geraram as evidências mais convincentes de proteção pulmonar por uma estratégia visando à obtenção e manutenção do recrutamento alveolar.

Em um modelo *in vivo* de lesão pulmonar induzida por lavagem pulmonar, Hamilton demonstrou que HFO, após uma insuflação sustentada de 25 - 30 cmH₂O, associou-se a uma PaO₂ ao redor de 400 mmHg durante 5 e 20 horas. O grupo da ventilação convencional recebeu a mesma insuflação sustentada, mas progrediu com deterioração da oxigenação e morte dentro de 20 horas. No exame histológico, os pulmões ventilados com oscilação de alta frequência exibiram menor grau de necrose e descamação epitelial e muito menor formação de membrana hialina (Hamilton, Onayemi et al, 1983). Em um estudo complementar, o mesmo grupo comparou duas

estratégias de HFO. A estratégia de HFO visando a um alto volume expiratório aplicava a pressão de vias aéreas que fosse necessária para atingir uma $PaO_2 > 350\text{mmHg}$. Essa estratégia associou-se a um menor dano epitelial do que HFO aplicando menores pressões e ventilação convencional (Mcculloch, Forkert et al, 1988). Inversamente, Rimensberger, ventilando coelhos depletados de surfactante, demonstrou que uma estratégia de recrutamento associada à ventilação convencional com baixo volume corrente foi tão protetora quanto a HFO, desde que em ambas fosse mantido o volume pulmonar acima de uma pressão crítica de fechamento (Rimensberger, Pache et al, 2000). Estes achados sugerem que a manutenção do volume alveolar (e não a HFO) é um componente fundamental de uma estratégia protetora abrangente.

1.3 Abra o pulmão e o mantenha aberto. Como?

Embora atraente, o conceito de “abrir o pulmão e mantê-lo aberto” (Lachmann, 1992) ainda não foi plenamente aplicado em estudos clínicos com amostras numerosas de pacientes com SDRA / LPA por vários motivos - entre eles, a dificuldade em se determinar, à beira do leito, se o pulmão está recrutado ou não.

Poucos instrumentos são capazes de estimar a quantidade de tecido pulmonar colapsado. Muitos autores enfatizaram as limitações das medidas de mecânica pulmonar para esse propósito (Gattinoni, Pesenti et al, 1987;

Schiller, Mccann et al, 2001; Baumgardner, Markstaller et al, 2002; Hickling 2002). Nesse contexto, a tomografia de impedância elétrica tem grande potencialidade em detectar a distribuição não homogênea da ventilação pulmonar (Frerichs, 2000), justamente o fenômeno que queremos evitar com uma estratégia protetora mais abrangente. O uso da gasometria intra - arterial pode ser uma alternativa razoável no futuro, particularmente com o desenvolvimento de sensores ultra-rápidos de O₂, capazes de detectar oscilações na PaO₂ dependentes da frequência respiratória. Esses sensores podem detectar o recrutamento cíclico dependente de volume corrente (*tidal recruitment*), marcador e consequência do colapso alveolar e de pequenas vias aéreas (Baumgardner, Markstaller et al, 2002).

Até o momento, apenas o estudo realizado pelo nosso grupo (Amato, Barbas et al, 1998) tentou implementar uma estratégia de reversão e prevenção do colapso alveolar em pacientes com SDRA / LPA. Ainda assim, as evidências posteriores sugerem que essa estratégia possa ter sido insuficiente para tanto, como veremos a seguir.

A manobra de recrutamento utilizada, com CPAP de 35 a 40 cmH₂O, não é eficaz em se obter o recrutamento pulmonar total. Esse fato foi demonstrado por Borges e colaboradores, em um estudo tomográfico que mostrou a persistência de opacidades nas regiões pulmonares dependentes após essa manobra, em pacientes com SDRA / LPA. Nesse estudo, a PEEP titulada pela curva PV também não foi suficiente para manter o recrutamento obtido pela manobra de recrutamento. Isso foi evidente no estudo de Borges e está de acordo com outros estudos demonstrando as limitações da curva

PV como método de titulação de uma PEEP suficiente para evitar o colapso alveolar (Meyer, Barbas et al, 1998).

No estudo de Borges, onze pacientes com SDRA / LPA, receberam uma manobra de recrutamento com pressurização progressiva, mais longa, realizada durante a ventilação corrente e chegando a pressões de platô de até 60 cmH₂O, se necessário. O objetivo foi alcançar o recrutamento pulmonar total, avaliado pela ausência de opacidades ao corte tomográfico realizado ao final de cada passo da pressurização progressiva. A partir do pulmão recrutado (ou de uma pressão de platô de 60 cmH₂O), portanto, muito próximo do envelope expiratório máximo da relação pressão volume, a titulação da PEEP foi realizada em passos de PEEP decrescentes, com volumes correntes muito baixos, para evitar *tidal recruitment*. O que se observou nesse protocolo, foi a manutenção do recrutamento com o uso de pressões expiratórias um pouco acima das pressões críticas de fechamento. O fenômeno das pressões críticas de fechamento não é detectável pela análise das curvas PV inspiratória.

Assim, o estudo de Borges e colaboradores não só apontou as limitações da estratégia anterior de reversão e prevenção do colapso alveolar, como também sugeriu uma nova proposta de recrutamento alveolar e titulação da PEEP (Borges, Caramez et al, 2000; Borges, 2002).

A idéia do presente estudo foi adaptar a manobra de recrutamento com pressurização progressiva proposta por Borges e colaboradores para sua realização à beira do leito (e não na sala de tomografia), avaliando se

ela é suficientemente segura e eficaz a ponto de ser testada em estudos clínicos mais amplos.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

1. Confirmar os benefícios da manobra de recrutamento com pressurização progressiva sobre as trocas gasosas em pacientes com SDRA / LPA
2. Determinar os efeitos da manobra proposta sobre variáveis hemodinâmicas de importância clínica
3. Avaliar a manutenção do benefício sobre as trocas gasosas e o comportamento hemodinâmico após um período de 6 horas da titulação da PEEP
4. Avaliar se a manobra de recrutamento com pressurização progressiva é suficientemente bem tolerada e eficaz a ponto de ser testada em um ensaio clínico randomizado com maior número de pacientes

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Local do estudo

O presente estudo foi realizado na Unidade de Terapia Intensiva Respiratória, na Unidade de Terapia Intensiva da Disciplina de Emergências Clínicas e na Unidade de Terapia Intensiva do Pronto-Socorro do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, somando 17 leitos de internação.

3.2 Delineamento do estudo

O estudo foi delineado a partir do mês de março de 2002. Foi conduzida uma fase piloto com cinco pacientes, entre junho e setembro do mesmo ano, para promover ajustes na triagem de pacientes e nos procedimentos envolvidos no protocolo.

Trata-se de um ensaio clínico de segurança e eficácia da manobra de recrutamento alveolar com pressurização progressiva em pacientes com SDRA / LPA.

Os ensaios clínicos de segurança e eficácia (também conhecidos como estudos clínicos de fase 2) são estudos de pequeno tamanho de amostra, com o objetivo de definir se uma modalidade terapêutica merece ou não ser testada em estudos comparativos de larga escala. Eles visam a determinar a viabilidade da aplicação de um novo tratamento, no que diz respeito a seus efeitos colaterais e à extensão de seus benefícios. Geralmente, os ensaios clínicos de segurança e eficácia prescindem de um grupo controle. A frequência de efeitos adversos é comparada com aquela de tratamentos já existentes e com o que se considera clinicamente aceitável em termos da relação risco / benefício. Dessa maneira, a partir dos resultados de um estudo clínico de segurança e eficácia, realiza-se a triagem de quais modalidades terapêuticas merecem avaliação por ensaios clínicos randomizados e controlados, tipicamente mais onerosos e complexos, requerendo amostras com maior número de pacientes (Piantadosi, 1997).

No caso particular da manobra de recrutamento com pressurização progressiva, optamos pela não inclusão de um grupo controle, pois as manobras de recrutamento, de um modo geral, são uma prática bastante disseminada nas Unidades envolvidas no estudo. A experiência clínica em seu uso nessas Unidades é extensa e bastante favorável, de modo que a alocação aleatória de pacientes em dois grupos, para receber ou não manobras de recrutamento, somente seria viável no contexto de um estudo clínico em larga escala (fase 3). Portanto, o presente estudo pode ser entendido como um passo preliminar.

Assim, realizamos a manobra de recrutamento com pressurização progressiva em uma série de pacientes com SDRA / LPA em condições extremamente controladas, de modo a avaliar a extensão de suas consequências hemodinâmicas, a ocorrência de barotrauma e a eficácia do protocolo de titulação da PEEP em manter os benefícios do recrutamento em termos de melhora das trocas gasosas. A seguir, descrevo em detalhe a manobra de recrutamento com pressurização progressiva.

3.3 Manobra de recrutamento com pressurização progressiva

3.3.1 Procedimento

A manobra de recrutamento com pressurização progressiva foi descrita por Borges e colaboradores em um estudo tomográfico em pacientes com SDRA / LPA (Borges, 2002). O estudo consistiu das seguintes fases, durante as quais foram realizados cortes tomográficos representativos:

- Ventilação com PEEP = 0 (ZEEP)
- Ventilação protetora com PEEP ajustado 2 cmH₂O acima do ponto de inflexão da curva pressão - volume (previamente obtida com a técnica do fluxo contínuo), após uma manobra de recrutamento utilizando CPAP = 40 cmH₂O por 20 segundos.

- Manobra de recrutamento com pressurização progressiva: realizada em modo pressão controlada, com diferencial de pressão fixo em 15 cmH₂O, FIO₂ = 100%, FR= 10 ipm. A PEEP inicial foi 25 cmH₂O e poderia ser elevada segundo a Figura 1.

Figura 1: Manobra de recrutamento com pressurização progressiva – fase ascendente (P prox = pressão proximal de via aérea; P plat = pressão de platô)

A progressão da PEEP dependia da presença ou não de imagem compatível com colapso alveolar vista no corte tomográfico obtido no passo com PEEP = 25 cmH₂O (na janela de mediastino: – 50 a – 350 HU) ou da ocorrência de PaO₂ ≥ 400 mmHg, medida pela gasometria intra - arterial contínua, até um limite de pressão de platô = 60 cmH₂O (ou PEEP = 45 cmH₂O na Figura 1).

Após o recrutamento completo, definido como a ausência de imagem compatível com colapso visível na janela de mediastino do corte tomográfico realizado ao final de cada passo da pressurização progressiva (N = 8 / 11 pacientes) ou após ter sido alcançada a pressão de platô máxima de 60 cmH₂O sem recrutamento completo (N = 3 / 11 pacientes), iniciava-se a fase de titulação da PEEP.

- Titulação da PEEP: realizada no modo volume controlado, com $V_T = 4\text{mL} / \text{Kg}$, FR = 10 ipm, pausa inspiratória = 2 segundos, FIO₂ = 100% e pressões expiratórias decrescentes, em passos de 2 cmH₂O e 4 minutos de duração, como ilustrado na Figura 2.

Quando ocorria uma queda de aproximadamente 10% na PaO₂, os pacientes voltavam a apresentar imagem compatível com colapso alveolar aos cortes tomográficos realizados ao final de cada passo de 4 minutos, como ilustrado na Figura 3.

Essa “impressão” confirmou-se com a análise quantitativa do estudo de Borges (Borges, 2002), que vou detalhar a seguir por ter sido a base de derivação das regras que nortearam a titulação da manobra de recrutamento e da PEEP utilizada no presente trabalho.

Figura 2: Manobra de recrutamento com pressurização progressiva – fase descendente ou de titulação da PEEP (Pprox = pressão proximal de via aérea)

Figura 3: Soma PaO₂ + PaCO₂ (média ±SD) e % de tecido colapsado à TC Segundo passos decrescentes de PEEP. Adaptado de BORGES, 2002

3.3.2 Derivação dos parâmetros para a titulação da PEEP

Através do *software* OSIRIS MEDICAL IMAGING, versão 3.6 (Universidade de Genève, Suíça), a região de interesse correspondente aos pulmões foi delimitada manualmente em cada um dos cortes tomográficos, como ilustrado na Figura 4.

Figura 4: Corte tomográfico do tórax com regiões de interesse delimitadas no *software* OSIRIS (as linhas amarela delimitam as regiões de interesse, as vermelhas são grades de referência)

O *software* gerou um histograma da distribuição das densidades tomográficas (em unidades Hounsefield - HU) dos voxels (a unidade tomográfica de volume) (Gattinoni, Caironi et al, 2001)) delimitados em cada região de interesse, permitindo o cálculo de todas as variáveis daí derivadas: massa (em grama) e volume (em porcentagens do volume pulmonar total) de tecido pulmonar colapsado (densidade tomográfica entre - 100 e + 100 HU),

pobrememente aerado (entre – 100 e – 500 HU), normalmente aerado (entre – 500 e – 900 HU) e hiperinsuflado (entre – 900 e – 1000 HU), conteúdo de ar (em mL) e relação gás – tecido (em porcentagem). Utilizando as variáveis tomográficas e algumas variáveis fisiológicas, como a saturação de oxigênio do sangue venoso misto e o índice cardíaco, foi possível derivar equações explanatórias para a PaO_2 observada nos passos do protocolo, através de regressão linear múltipla. O melhor modelo explanatório para a PaO_2 observada foi obtido com a variável massa de tecido pulmonar colapsado, corrigida pela PaCO_2 e por paciente, conforme demonstrado na Figura 5.

Figura 5: PaO_2 como função da porcentagem (%) de massa de tecido pulmonar colapsado (Adaptado de BORGES 2002)

O modelo composto por tais variáveis foi explanatório de 83% da variabilidade observada ($R^2 = 0.83$), o que pode ser considerado excelente, em se tratando de um fenômeno biológico.

Como podemos observar na Figura 5, valores de PaO_2 maiores que 400 mmHg ($FIO_2 = 100\%$) associaram-se a menos de 5% de massa de tecido pulmonar colapsado – o que definimos como recrutamento pulmonar total. A correlação estreita entre PaO_2 e massa de tecido pulmonar colapsado era esperada, pois a PaO_2 relaciona-se diretamente ao grau de *shunt* pulmonar na situação de FIO_2 de 100%, em que os distúrbios de ventilação / perfusão são corrigidos. O colapso de unidades alveolares nas regiões dependentes parece ser a principal causa de *shunt* pulmonar na SDRA / LPA (Gattinoni, Pesenti et al, 1988; Goodman, Fumagalli et al, 1999; Crotti, Mascheroni et al, 2001; Neumann, Hedenstierna, 2001; Pelosi, Goldner et al, 2001)

Como mencionei anteriormente, a equação de regressão linear múltipla foi ajustada para a $PaCO_2$. Esse fato é muito importante, pois durante a manobra de recrutamento e a titulação da PEEP ocorre também hipoventilação, portanto as alterações na PaO_2 não são apenas resultantes das variações do *shunt* pulmonar. São também consequência da hipoventilação, que gera aumento da pressão alveolar de CO_2 . Em situações de *shunt* baixo e FIO_2 de 100%, as elevações na $PaCO_2$ ocorrem às custas de reduções na PaO_2 na proporção de 1:1 e vice - versa (Joyce, Hickling, 1996). Assim, para o mesmo valor de *shunt* pulmonar, a soma $PaO_2 + PaCO_2$ deveria permanecer constante, como ilustrado na Figura 6.

Figura 6: P_{aO_2} em função da P_{aCO_2} , segundo diferentes níveis de shunt pulmonar
 Atenção à curva correspondente ao valor de shunt de 0.05
 (Reproduzido da referência JOYCE; HICKLING, 1996)

Essa última informação foi incorporada na fórmula final, que definiu o critério de recrutamento pulmonar total para o presente estudo. Assim, consideramos que o recrutamento pulmonar total foi alcançado quando, em $FIO_2 = 100\%$, a soma $P_{aO_2} + P_{aCO_2}$ fosse maior ou igual a 400 mmHg. Da mesma forma, uma queda maior que 5 a 10% na soma $P_{aO_2} + P_{aCO_2}$, durante a fase de titulação da PEEP, foi considerada no presente estudo como indicativo de colapso alveolar significativo.

3.4 Pacientes

3.4.1 Triagem de pacientes

Todos os pacientes em ventilação mecânica invasiva por mais de 12 horas foram avaliados quanto à possibilidade de inclusão no protocolo de estudo. A avaliação inicial foi feita pelas equipes das Unidades participantes. A equipe do estudo averiguou diariamente, nos dias úteis, todos os pacientes em ventilação mecânica quanto à suspeita de SDRA / LPA.

3.4.1.1 Critérios de inclusão

Foram considerados elegíveis para o estudo todos os pacientes com insuficiência respiratória de instalação aguda que apresentassem os seguintes critérios, conforme a Conferência de Consenso Americana-Européia (Bernard, Artigas et al, 1994):

- Critério radiológico: infiltrado pulmonar bilateral compatível com edema pulmonar
- Critério de oxigenação: relação $\text{PaO}_2 / \text{FIO}_2$ menor que 300 para LPA e menor que 200 para SDRA
- Ausência de sinais de hipertensão atrial esquerda, documentada com medida de pressão de oclusão de artéria pulmonar menor ou igual a 18 mmHg.
- Presença de fator de risco para SDRA / LPA: aspiração de conteúdo gástrico presenciada ou relatada, infecção pulmonar

difusa, quase-afogamento, inalação tóxica, contusão pulmonar, sepse, trauma não torácico grave, politransfusão e circulação extra-corpórea (Bernard, Artigas et al, 1994). Também foram considerados para o estudo pacientes com hemorragia alveolar.

O critério de oxigenação foi avaliado após um período de uma condição ventilatória padrão com os seguintes parâmetros:

Modo: volume controlado

Fluxo: 45 a 60 L / minuto

V_T : 6 mL / Kg de peso estimado

FR: 15 a 20 ipm

PEEP = 10 cmH₂O

FIO₂ = 100%

O uso da condição ventilatória padronizada para avaliar o critério de oxigenação da Conferência de Consenso teve como objetivos: (1) facilitar a comparação do critério de oxigenação entre os pacientes no momento da triagem; (2) tornar os valores de troca gasosa da presente amostra de pacientes mais comparáveis com dados de estudos publicados na literatura, em que valores mais baixos de PEEP foram utilizados; (3) estimar a gravidade do *shunt* pulmonar, muito associada à massa de tecido pulmonar colapsado, através do uso da FIO₂ de 100%.

3.4.1.2 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão foram definidos para que o protocolo não fosse realizado em situações de risco adicional para desfechos desfavoráveis, em pacientes que já apresentassem esses desfechos e em outras situações com implicações éticas.

Assim, o estudo não foi realizado em pacientes que apresentassem as seguintes condições:

1. Idade menor que 18 anos;
2. Ventilação mecânica invasiva por mais de 14 dias consecutivos;
3. Insuficiência coronariana: definida como presença de infarto agudo do miocárdio ou angina diagnosticados no último mês, conforme história clínica coletada pelo médico assistente;
4. Hipertensão intracraniana: em pacientes com diagnóstico compatível, na impossibilidade de monitorização invasiva da pressão intracraniana;
5. Parada cardiorrespiratória nas 72 horas precedentes à avaliação para o protocolo;
6. Doença pulmonar crônica grave: definida como uso freqüente de medicações broncodilatadoras, internações prévias por motivo respiratório ou radiografia de tórax prévia significativamente alterada, definida por um pneumologista experiente, e resistência de vias aéreas aumentada na ocasião da avaliação para o protocolo. Não consideramos história clínica de tabagismo como um critério de exclusão para o estudo;
7. Doença terminal: definida como a situação clínica em que a equipe assistente evitasse novas condutas diagnósticas e terapêuticas, em função do mau prognóstico do paciente a curto prazo;

8. Barotrauma ou fístula broncopulmonar: definidos como (a) pneumotórax, pneumomediastino, pneumoperitônio ou enfisema de subcutâneo presentes na radiografia de tórax de rotina diária ou (b) presença de dreno torácico com borbulhamento;
9. Situações de risco aumentado para ocorrência de fístula alvéolo-pleural: (a) pós-operatório precoce de ressecção pulmonar (até 7º PO); (b) tuberculose pulmonar cavitária; (c) presença de lesões bolhosas ou cavitárias de qualquer etiologia à radiografia de tórax;
10. Doses crescentes de drogas vasoativas (aumento de dose maior que 50% nas 6 horas anteriores à avaliação para o protocolo) ou acidose láctica progressiva (lactato arterial maior que 14,4 mg/dL e em ascensão nas 24 horas prévias).
11. Hipo ou hipervolemia: pressão de oclusão da artéria pulmonar menor que 12 ou maior que 24 mmHg.

É importante ressaltar que a presença de instabilidade hemodinâmica, hipo ou hipervolemia não determinou a exclusão definitiva para o estudo, mas que um ajuste hemodinâmico que corrigisse todas as condições acima descritas foi realizado previamente aos procedimentos descritos no protocolo em todos os casos.

3.4.1.3 Consentimento após informação

O termo de consentimento após informação foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMUSP. A equipe

do estudo consultou o parente mais próximo de todo paciente elegível, solicitando o consentimento, sempre procedendo a leitura do termo e explicações item a item. Sempre que houvesse a impressão de que o procedimento, seus possíveis riscos e benefícios, não tivesse sido compreendido pelo parente responsável, o paciente foi excluído do estudo.

3.5 Instrumentos

3.5.1 Ventiladores mecânicos

Foram utilizados os ventiladores Bear 1000[®] (Bear Medical System, Riverside, EUA) e Servo 300[®] (Siemens– Elema, Solna, Suécia), pois ambos permitem a aplicação de pressões expiratórias elevadas.

3.5.2 Monitorização hemodinâmica

Todos os pacientes foram monitorizados através da canulação da artéria radial ou femoral com cateter sobre agulha de calibre 20 e da cateterização da artéria pulmonar com cateter de Swan Ganz de termodiluição de débito cardíaco e oximetria contínuos (modelo 744HF75, Baxter Healthcare Corporation, Irvine, CA, EUA). Foram coletados os seguintes parâmetros:

- Pressão arterial sistêmica (PAM)

- Pressão da artéria pulmonar (PAP)
- Pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP)
- Pressão venosa central (PVC)
- Traçado eletrocardiográfico
- Índice cardíaco (IC)
- Saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂)
- Dosagens plasmáticas de lactato

Os sinais de pressão e o traçado eletrocardiográfico foram captados em tempo real por um monitor Hewlett-Packard modelo M1176-A[®] (Hewlett-Packard, Waltham, MA, EUA), adaptado para aquisição de dados. Neste monitor, três módulos de pressão (M1002A) foram inseridos e conectados a transdutores de pressão de quartzo (HP1290C) com cúpulas estéreis descartáveis (HP1295C).

O débito cardíaco e a saturação venosa mista de O₂ também foram medidos continuamente pelo cateter de Swan Ganz, através do monitor Vigilance[®] (Baxter Healthcare Corporation, Irvine, EUA).

Foram feitas coletas de lactato arterial e venoso em três momentos do protocolo: ventilação basal, no passo denominado PEEP titulada e após 6 horas da titulação da PEEP. A dosagem do lactato plasmático foi feita no Laboratório Central do Hospital das Clínicas, através do método colorimétrico.

3.5.3 Monitorização respiratória

Os pacientes receberam monitorização das seguintes variáveis respiratórias:

- Pressão proximal: foi medida com o transdutor de pressão (Validyne MP45 $\pm$ 100 cmH₂O; Validyne Co, Northridge, CA, EUA), conectado a uma peça em T acoplada entre o tubo orotraqueal e o pneumotacógrafo.
- Fluxo: foi medido por um pneumotacógrafo linear (Hans Rudolph, série 112945-3700-A) conectado entre a peça em T do sensor de pressão proximal e o sensor de capnometria. A temperatura do pneumotacógrafo foi controlada por um aquecedor (Hans Rudolph série 7200 Wyandotte, Kansas City, MO, EUA). As saídas proximal e distal do pneumotacógrafo foram acopladas a um transdutor de pressão diferencial (Validyne MP 45 $\pm$ 2 cmH₂O; Validyne Co, Northridge, CA, EUA).
- Capnometria: medida através do módulo de CO₂ (M1016A) do monitor Hewlett-Packard modelo M1176-A® (Hewlett-Packard, Waltham, MA, EUA), conectado ao seu respectivo sensor (14360A). O sensor foi posicionado entre o pneumotacógrafo e o circuito do ventilador.

Os sensores acoplados à via aérea estão ilustrados na Figura 7.

- Gasometria intra-arterial contínua: o sensor multiparamétrico Paratrend 7+ modelo MPS7004P (Diametrics Medical Inc., Roseville, Minnesota, EUA) foi passado por dentro do cateter arterial, sendo o tubo conector da pressão arterial sistêmica ligado a ele em “Y”. O sensor multiparamétrico Paratrend 7+ é composto de duas fibras ópticas modificadas para medição

do pH e da PaCO_2 , um eletrodo de Clark em miniatura para a estimativa da PaO_2 e um termômetro, para determinação da temperatura. Esses quatro elementos são combinados em uma estrutura de diâmetro externo de aproximadamente 0.5 mm acondicionada em um tonômetro contendo uma solução tampão, que serve como meio de hidratação e calibração do sensor.

O monitor Paratrend 7⁺ está ilustrado na Figura 8.

Figura 7: Monitorização respiratória: sensores conectados à via aérea

Figura 8: Monitor multiparamétrico Paratrend®

O sensor multiparamétrico Paratrend 7+ está inserido por dentro de um cateter sobre agulha na artéria radial direita da paciente

3.5.4 Controle radiológico

Foram feitas radiografias de tórax em incidência ântero - posterior nos momentos anterior à manobra, imediatamente após a manobra e após seis horas. As radiografias foram analisadas quanto à presença de sinais de barotrauma por um observador independente.

3.5.5 Aquisição e armazenamento dos dados

Os sinais das pressões vasculares, da capnometria e o traçado eletrocardiográfico foram captados pelo monitor Hewlett-Packard modelo M1176-A[®] (Hewlett-Packard, Waltham, MA, EUA), adaptado para transmissão de dados através de uma placa de conversão analógico-digital 16-bits (DAQcard-16XE50, National Instruments), compatível com um aplicativo de aquisição desenvolvido em ambiente LabView 5.1[®] (National Instruments, Austin, Texas, EUA). Esse aplicativo (Analog 2000), desenvolvido em nosso Laboratório para fins de estudos hemodinâmicos e de mecânica pulmonar, foi instalado em um microcomputador pessoal (Dell Dimension[®] 4100, Dell Corporation, EUA). A captação ocorreu a 1000 Hz, com o envio de uma média de 5 medidas, gerando uma frequência final de gravação de 200 Hz. Da mesma forma ocorreu a aquisição dos dados de pressão proximal e fluxo de via aérea: depois de amplificados (Validyne[®] CD-280), os sinais de voltagem dos transdutores de pressão e fluxo foram

enviados para a mesma placa conversora analógico-digital já mencionada e gravados pelo mesmo aplicativo desenvolvido em ambiente LabView®.

O aplicativo de aquisição de dados gerou arquivos texto (.txt), adequados para as rotinas de análise, em ambiente LabView®, também desenvolvidas em nosso Laboratório. A rotina de análise utilizada (Analysis 2000) permitiu o cálculo de um ciclo respiratório médio, que foi a média, ponto a ponto, dos últimos dez a vinte ciclos respiratórios de cada um dos passos do protocolo. Esse ciclo médio foi utilizado para os cálculos de mecânica respiratória. Em relação às pressões vasculares e à capnometria, a rotina de análise permitiu o isolamento de regiões de interesse, determinadas no último minuto de cada passo do protocolo. Os valores posteriormente analisados corresponderam às médias dos valores dessas regiões de interesse.

O índice cardíaco (débito cardíaco dividido pela superfície corpórea, calculada a partir da altura e do peso estimado pela altura) e a saturação venosa mista foram anotados durante o minuto final de cada passo do protocolo em uma ficha de coleta de dados desenvolvida para esse fim.

Os dados da gasometria intra - arterial foram impressos pelo próprio equipamento durante os dez segundos finais de cada passo do protocolo.

Os dados provenientes das rotinas computadorizadas de análise, bem como os dados impressos e anotados foram organizados em planilhas (Excel 2000) individuais para cada um dos pacientes e segundo cada variável estudada para posterior análise.

3.6 Preparo do protocolo

3.6.1 Posicionamento e estabilização do paciente

Os pacientes foram colocados na posição supina durante todo o protocolo, inclusive nas 6 horas de observação após a titulação da PEEP. A velocidade de infusão das drogas vasoativas foi conferida e ajustada, se necessário.

3.6.2 Sedação e paralização do paciente

Após ajuste hemodinâmico, a infusão contínua de citrato de fentanila (Fentanil®) e midazolan (Dormonid®) foi ajustada para analgesia e sedação profunda, aferidas clinicamente, e iniciamos uma infusão contínua de dibesilato de atracúrio (Tracrium®), com o objetivo de alcançarmos uma ventilação totalmente controlada.

3.6.3 Preparo do circuito do ventilador mecânico

Após aspiração da via aérea, foram conectados o sensor de pressão proximal, o pneumotacógrafo e o sensor de capnometria no circuito. O umidificador foi retirado do circuito do ventilador mecânico para reduzir o efeito do volume compressível sobre as medidas de mecânica respiratória.

3.6.4 Calibração dos instrumentos

O transdutor de pressão da via aérea proximal foi calibrado contra uma coluna de água de 40 cm. Os transdutores de pressão arterial sistêmica, pressão de átrio direito e pressão de artéria pulmonar foram calibrados contra uma coluna de água de 60 cm, correspondendo a 44 mmHg.

O transdutor de fluxo foi calibrado através da injeção de um volume de referência (1,0 L) com uma seringa de precisão (Hans Rudolph, Inc.,

Kansas City, EUA). A derivada do volume de referência forneceu o valor de calibração do fluxo - um processo conhecido como *back-calibration*.

O sensor multiparamétrico Paratrend 7+ foi calibrado *in vitro* de acordo com os procedimentos recomendados pelo fabricante. O processo de calibração do sensor é feito pelo borbulhamento de gases de precisão através do tonômetro e dura 30 minutos. A calibração foi realizada imediatamente antes da inserção intra - arterial do sensor.

Figura 9: Visão geral da montagem do protocolo

3.7 Procedimentos do protocolo

3.7.1 Manobra de homogeneização da história pulmonar

Realizamos uma manobra de homogeneização da história pulmonar, com o objetivo de iniciar o protocolo a partir da capacidade residual funcional em todos os pacientes, minimizando a influência dos ajustes ventilatórios prévios sobre as medidas. A manobra consistiu de um período de 15 segundos de CPAP = 40 cmH₂O, seguido da desconexão do tubo orotraqueal e do circuito do respirador por 10 segundos.

3.7.2 Ventilação basal

O primeiro passo do protocolo foi uma ventilação com baixo volume corrente (6 mL / Kg de peso estimado) e baixa PEEP - um ajuste ventilatório compatível com os preceitos preconizados pelo ARDS Network, denominada ventilação basal (B) (Ware; Matthay, 2000)

Os pacientes foram ventilados com os seguintes parâmetros durante um período de 20 minutos:

VENTILAÇÃO BASAL

Modo: volume controlado

V_T: 6 mL / Kg de peso estimado

Fluxo: 45 – 60 L/min

Pausa inspiratória: 2,0 segundos

FR: 10 - 15

PEEP: 10 cm H₂O

FIO₂: 100%

O peso (em Kg) foi estimado através das seguintes fórmulas:

Peso = $50 + 0.91 (\text{altura} - 152.4)$ para homens

Peso = $45.5 + 0.91 (\text{altura} - 152.4)$ para mulheres

(ARDS Network 2000)

O protocolo facultou a interrupção da ventilação basal em qualquer tempo, caso a PaO_2 chegasse a 60 mmHg.

3.7.3 Manobra de recrutamento com pressurização progressiva

Após a ventilação basal, iniciamos a manobra de recrutamento com pressurização progressiva, trocando o modo de ventilação para pressão controlada e, com um diferencial de pressão fixo em 15 cmH₂O, elevamos a PEEP para 25 cmH₂O, conforme ilustrado na Figura 1. A frequência respiratória foi mantida em 10 ipm e a relação inspiração: expiração em 1:1 durante todo o período.

Ao término de 4 minutos com uma pressão de platô em 40 cmH₂O, avaliamos a ocorrência dos seguintes desfechos:

$\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2 \geq 400 \text{ mmHg} \pm 5\%$

Pressão arterial média < 60 mmHg

Índice cardíaco < 2,5 L/min/m²

Sinais clínicos de barotrauma

Ocorrência de arritmia cardíaca

Caso os desfechos não ocorressem, a PEEP foi aumentada para 30, 35, 40 e 45 cmH₂O, progressivamente, sempre mantendo o diferencial de pressão fixo de 15 cmH₂O, em passos de 2 minutos de duração, intercalados por períodos, também de 2 minutos, em que a PEEP foi reduzida para 25 cmH₂O. Geralmente, nestes períodos de PEEP = 25 cmH₂O, o benefício da pressurização do passo anterior era melhor avaliado em termos da oxigenação alcançada. A manobra foi interrompida caso ocorresse algum dos desfechos ou se fosse alcançada uma pressão platô de 60 cmH₂O. Portanto, a manobra poderia durar entre 4 a 20 minutos.

O primeiro passo com PEEP = 25 cmH₂O e os passos com PEEP = 30, 35, 40 e 45 cmH₂O (quando ocorreram) foram denominados fases de estiramento (E), respectivamente E1, E2, E3, E4 e E5. O segundo passo com PEEP = 25 cmH₂O e todos os demais passos com PEEP = 25 cmH₂O que sucederam uma fase de estiramento foram denominados fases de relaxamento – respectivamente R1, R2, R3, R4 e R5.

Situação especial:

No caso de alcançada a pressão platô de 60 cmH₂O sem a ocorrência de nenhum dos desfechos, os passos PEEP = 45 cmH₂O (com diferencial de pressão de 15 cmH₂O), seguidos por PEEP = 25 cmH₂O (também com diferencial de pressão de 15 cmH₂O) poderiam ser repetidos até 4 vezes, totalizando mais 16 minutos de recrutamento. Se ainda assim o recrutamento não fosse alcançado, o caso era considerado como uma falha do protocolo de recrutamento, e o protocolo seguia para a titulação da PEEP.

3.7.4 Titulação da PEEP

Alcançado o alvo de oxigenação ou a pressão platô máxima de 60 cmH₂O, iniciamos fase descendente da manobra, ou seja, a titulação da PEEP. Mantendo a frequência respiratória, retornamos ao modo volume controlado, com $V_T = 4\text{mL} / \text{Kg}$ de peso estimado. Essa redução do volume corrente teve como finalidade evitar ao máximo a ocorrência de recrutamento cíclico por volume (*tidal recruitment*), o qual poderia nos levar a uma subestimativa da pressão de fechamento, já que nosso critério para a sua detecção foi a queda na oxigenação.

A partir de uma PEEP = 25 cmH₂O, realizamos passos de 4 minutos, com pressões expiratórias decrescentes de 2 cmH₂O, até observarmos uma redução da soma PaO₂ + PaCO₂ máxima de mais de 5%. A pressão expiratória em que o fenômeno acontecesse foi denominada pressão de fechamento. *Os períodos de PEEP decrescente foram denominados de passos de titulação – abreviados de T1 a T9.*

Determinada a pressão de fechamento, foi realizada uma nova manobra de recrutamento por 2 minutos, utilizando as pressões em que se alcançou o alvo de oxigenação na manobra de recrutamento prévia (modo pressão controlada, diferencial de pressão = 15 cmH₂O). Ao seu término, a PEEP foi colocada a 2 cmH₂O acima da pressão de fechamento e o diferencial de pressão ajustado para uma pressão de platô máxima de 35 a 40 cmH₂O. A frequência respiratória também foi aumentada para permitir a redução da PaCO₂, até um valor que não gerasse represamento de ar (auto

- PEEP), conforme aferido pelas curvas de fluxo expiratório. *Esse passo foi denominado “PEEP titulada” (PT).*

O ajuste do respirador foi mantido por um período de 6 horas, sem desconexões do circuito. A FIO₂ foi reduzida para manter uma oxigenação adequada, aferida pela monitorização dos gases arteriais.

Imediatamente após as manobras de recrutamento e titulação da PEEP, realizamos uma radiografia de tórax de controle.

Situação especial:

No caso de queda na soma PaO₂ + PaCO₂ maior que 5 a 10% já no primeiro passo de PEEP, ou seja, PEEP = 25 cmH₂O, foram repetidos o último passo de estiramento, com sua respectiva fase de relaxamento com a PEEP acrescida de 5 cmH₂O (ou seja, 30 ao invés de 25 cmH₂O) e diferencial de pressão reduzido dos mesmos 5 cmH₂O (ou seja, 10 ao invés de 15 cmH₂O). A redução da PEEP foi feita novamente a partir de 30 cmH₂O.

3.8 Controle das 6 horas

Após 6 horas da titulação da PEEP, a FIO₂ foi novamente ajustada em 100% e novas medidas de todos os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios foram realizadas, com o objetivo de determinar se houve manutenção do recrutamento e quais as consequências hemodinâmicas da manutenção da

PEEP titulada segundo o protocolo acima. O controle de 6 horas foi denominado pela abreviatura “C6”.

3.9 Análise estatística

As variáveis contínuas foram expressas através das médias e desvios padrão ou medianas e intervalos entre percentis, quando apropriado. As comparações entre variáveis nos diversos passos do protocolo foram feitas através da análise de variância (ANOVA) para medidas repetidas. Comparações específicas foram feitas entre os passos B e E1, B e R5, B e PT, B e C6, T9 e PT e PT e C6 utilizando análise de variância com correção de Bonferroni para múltiplas comparações.

Foram desenvolvidos modelos explanatórios do índice cardíaco e da pressão da artéria pulmonar através de regressão linear múltipla.

A proporção de ocorrência de barotrauma foi expressa em porcentagem, ao redor da qual foi calculado o intervalo de confiança de 95%, cujo limite superior deve ser entendido como o limite superior da estimativa de ocorrência de barotrauma a partir da presente amostra.

4 RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 Pacientes

Foram incluídos 12 pacientes que preenchiam critérios para síndrome do desconforto respiratório agudo / lesão pulmonar aguda.

Os fatores predisponentes para SDRA / LPA mais observados nessa amostra foram pneumonia e sepse. Os pacientes em sua maioria necessitaram de drogas vasoativas, mas apresentavam-se hemodinamicamente estáveis, conforme as definições do protocolo.

Em média, os pacientes apresentaram critério de oxigenação compatível com SDRA na condição padrão com PEEP = 10 cmH₂O e volume corrente de 6 mL/Kg.

Os pacientes vinham sendo ventilados com pressões expiratórias elevadas antes do início do protocolo, o que reflete a prática das unidades envolvidas no estudo em relação à utilização da PEEP nessa população de pacientes.

As características clínicas dos pacientes incluídos no estudo estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2: Características clínicas dos pacientes incluídos no protocolo

	PACIENTES (N = 12)
SEXO (M = MASCULINO; F = FEMININO)	6 M: 6 F
IDADE, ANOS (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO)	49 ± 16.7
FATOR PREDISPOENTE PARA SDRA / LPA, N (%)	
SEPSE	5 (41.7%)
PNEUMONIA	5 (41.7%)
ASPIRAÇÃO	1 (8.3%)
HEMORRAGIA ALVEOLAR	1 (8.3%)
APACHE II (24h)	18.5 ± 3.4
CREATININA SÉRICA (MG/DL)	1.93 ± 1.99
PACIENTES EM USO DE DROGAS VASOATIVAS, N (%)	
DOPAMINA	0
DOBUTAMINA	11 (91.7%)
NORADRENALINA	7 (58.3%)
DIAS EM VM (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO)	2.2 ± 1.0
PAO ₂ / FIO ₂ (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO)	141.4 ± 73.2
PEEP PRÉVIA AO PROTOCOLO, CMH ₂ O (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO)	22.8 ± 4.6
PEEP TITULADA, CMH ₂ O (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO)	23.4 ± 4.9
POAP, MMHG (MÉDIA ± DESVIO PADRÃO)	15.9 ± 4.9
MORTALIDADE NA UTI, N (%)	4 (33.3%)

SDRA= síndrome do desconforto respiratório agudo; LPA = lesão pulmonar aguda; APACHE II = acute physiologic and chronic health evaluation; VM = ventilação mecânica; PEEP = pressão expiratória final positiva; POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar , UTI= unidade de terapia intensiva

4.2 Pressurização aplicada

Todos os 12 pacientes atingiram soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ acima de 400 mmHg. Isso ocorreu, em média, após atingida uma pressão de platô de $50.4 \pm 8.38 \text{ cmH}_2\text{O}$.

A distribuição dos pacientes segundo as pressões de platô necessárias para atingir a soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ acima de 400 mmHg está demonstrada na Figura 10.

Em 4 pacientes (33.3%), os passos E5 + R5 foram repetidos. Em 5 pacientes (41.6%), foi necessário reiniciar a titulação da PEEP a partir de 30 cmH_2O .

Figura 10: Distribuição das pressões de platô necessárias para atingir

4.3 Consequências sobre a troca gasosa

4.3.1 Pressão arterial de O₂ (PaO₂)

A PaO₂ aumentou de 139.6 ± 75.1 mmHg durante a ventilação basal para 409.5 ± 113.7 no passo R5 ($p < 0.001$, ANOVA com correção de Bonferroni). Observamos que a oxigenação nas fases de estiramento (pressões expiratórias progressivas de 30, 35, 40 e 45 cmH₂O - E2 a E5) foi mais baixa que nas fases de relaxamento, com PEEP = 25 cmH₂O ($p = 0.012$, ANOVA). Esse achado, ilustrado na Figura 11, era esperado.

Figura 11: PaO₂ (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo (fase ascendente)

Na fase descendente (titulação da PEEP), observamos queda da soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ em todos os pacientes. A PEEP que antecedeu a queda de 5 a 10% da máxima soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ foi de $23.4 \text{ cmH}_2\text{O} \pm 4.89$, sendo essa a escolhida como PEEP titulada.

A oxigenação manteve-se entre o passo PEEP titulada e o controle em 6 horas ($p = 0.378$, ANOVA com correção de Bonferroni). A Figura 12 ilustra esses achados.

Figura 12: PaO₂ (média ± DP) conforme passos do protocolo (fases ascendente e descendente)

4.3.2 Pressão arterial de CO₂ (PaCO₂)

Em média, os pacientes iniciaram o protocolo com uma PaCO₂ de 63.4 ± 18.0 mmHg, com aumento progressivo ao longo das fases ascendente (PaCO₂ = 75.0 ± 38.8 mmHg no passo R5, $p = 0.996$ - ANOVA com correção de Bonferroni) e descendente (PaCO₂ = 101.5 ± 43.1 mmHg no passo T9). Já na fase da PEEP titulada, PT, houve uma tendência de queda na PaCO₂, o que se acentuou ao longo das 6 horas, com uma média final de PaCO₂ = 54.9 ± 10.8 mmHg ($p = 0.012$ em relação à ventilação basal e $p = 0.072$ em relação ao passo PT, ANOVA com correção de Bonferroni). Esses achados são melhor visualizados na Figura 13.

Figura 13: PaCO₂ (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo (fases ascendente e descendente)

4.3.3 Soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$

Todos os pacientes atingiram e mantiveram a soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2 \geq 400$ mmHg, mesmo no controle de 6 horas ($p = 1.0$, na comparação PT e C6, ANOVA com correção de Bonferroni).

A soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ correlacionou – se perfeitamente com a evolução da PaO_2 ($r = 0.953$), conforme o esperado, com sua evolução ilustrada na Figura 14.

Figura 14: $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo (fases ascendente e descendente)

4.3.4 Potencial de hidrogênio (pH)

A evolução do pH seguiu o comportamento da PaCO_2 ($r = -0.897$). A média de pH durante a ventilação basal foi 7.13 ± 0.13 , caindo progressivamente durante as fases ascendente (pH = 7.06 ± 0.19 no passo R5, $p = 0.41$, ANOVA com correção de Bonferroni) e descendente (pH = 6.95 ± 0.20) do protocolo. Houve reversão dessa tendência já no passo PT, com média de pH = 7.02 ± 0.21 e retorno do pH para valores próximos aos observados no início do protocolo no controle de 6 horas (média de pH = 7.16 ± 0.14 , $p = 0.40$ em relação a B e $p = 1.0$ em relação a PT). A Figura 15 ilustra esses achados.

Figura 15: pH (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo (fases ascendente e descendente)

4.3.5 Capnografia

A capnografia acompanhou a evolução da PaCO_2 ao longo dos passos do protocolo. A ETCO_2 saiu de 51.3 ± 9.2 mmHg na ventilação basal e elevou-se progressivamente, até atingir seu valor máximo no passo T9, que foi de 85.1 ± 23.5 mmHg. A partir do passo PT, houve queda progressiva da ETCO_2 , com seu menor valor observado no controle de 6 horas, igual a 46.7 ± 12.3 mmHg ($p = 0.13$ na comparação entre PT e C6, ANOVA com correção de Bonferroni).

A Figura 16 ilustra a evolução da ETCO_2 .

Figura 16: End - tidal CO_2 (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo (fases ascendente e descendente)

4.4 Conseqüências hemodinâmicas

4.4.1 Frequência cardíaca

A frequência cardíaca (FC) manteve-se ao longo do protocolo, com queda no controle de 6 horas ($p = 0.018$ em relação ao passo PT, ANOVA com correção de Bonferroni). Uma tendência não significativa à redução da frequência cardíaca aconteceu nos passos de maior pressurização da fase ascendente do protocolo ($p = 0.26$, da comparação entre os passos E e os passos R, ANOVA), conforme pode ser observado na Figura 17.

Não foram observadas arritmias cardíacas durante o estudo.

Figura 17: Frequência cardíaca (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo (fases ascendente e descendente)

4.4.2 Índice cardíaco

A média do índice cardíaco (IC) durante a ventilação basal foi 6.64 ± 1.68 L/ min/ m². Ele apresentou uma tendência à queda durante a fase ascendente do protocolo (IC = 6.10 ± 1.65 L/ min/ m² no passo R5, $p = 0.30$ na comparação com B, ANOVA com correção de Bonferroni) e à elevação durante a fase descendente (IC = 6.80 ± 2.21 L/ min/ m² no passo T9). Houve redução no índice cardíaco no controle de 6 horas em comparação com o passo B ($p = 0.048$, ANOVA com correção de Bonferroni) e PT ($p = 0.018$, ANOVA com correção de Bonferroni).

Na Figura 18, podemos observar novamente um aspecto “serrilhado” da curva, correspondendo a elevações do índice cardíaco nos passos de maior pressurização. No entanto, esse fenômeno ocorreu em consequência do atraso característico das medidas contínuas do índice cardíaco pelo método de termodiluição.

Figura 18: Índice cardíaco (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo (fases ascendente e descendente)

4.4.3 Saturação venosa mista de oxigênio

A saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2) aumentou de 0.81 ± 0.11 no passo ventilação basal para 0.90 ± 0.10 no final da fase ascendente ($p = 0.084$, ANOVA com correção de Bonferroni), mantendo-se nesse valor em média até o final do protocolo, para então cair para 0.80 ± 0.12 no controle de 6 horas ($p = 0.72$ para a comparação com o passo PT, ANOVA com correção de Bonferroni).

Também na curva da SvO_2 , podemos observar o comportamento “serrilhado” durante a fase ascendente do protocolo, com redução da SvO_2 nas fases de estiramento ($p < 0.0001$, ANOVA) (Figura 19).

Figura 19: SvO_2 (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo (fases ascendente e descendente)

4.4.4 Pressão arterial sistêmica

A pressão arterial sistêmica média (PAM) tendeu a se elevar ao longo do protocolo. Durante a ventilação basal a média da PAM foi de 84.3 ± 16.0 mmHg, no passo R5 ela foi de 93.1 ± 14.4 mmHg ($p = 0.19$ em relação a B, ANOVA com correção de Bonferroni) e no passo PEEP titulado, 96.7 ± 19.5 (p = 0.83 em relação a B, ANOVA com correção de Bonferroni). Finalmente, no controle de 6 horas, a PAM foi de 100.5 ± 14.5 mmHg ($p = 0.006$ em relação a B, ANOVA com correção de Bonferroni).

Durante a fase ascendente do protocolo, houve redução significativa da PAM nos passos de estiramento ($p = 0.009$ em relação aos passos de relaxamento, ANOVA), o que pode ser observado na Figura 20 .

Figura 20: Pressão arterial média (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo (fases ascendente e descendente)

4.4.5 Pressão de artéria pulmonar

A pressão média de artéria pulmonar (PAPm) subiu de 40.3 ± 9.7 mmHg, durante a ventilação basal, para 44.3 ± 7.8 mmHg, no passo R5 ($p = 0.048$ em relação ao passo B, ANOVA com correção de Bonferroni); tendendo à queda até o final da fase descendente (PAPm = 43.6 ± 7.8 no passo PT, $p = 1.0$ em relação ao passo B, ANOVA com correção de Bonferroni). No controle de 6 horas, a PAP retornou a valores próximos dos observados no início do protocolo (PAPm = 39.5 ± 6.2 mmHg, $p = 1.0$ em relação ao passo B, ANOVA com correção de Bonferroni).

Na figura 21, podemos observar que durante os passos de estiramento, houve um aumento da PAPm em comparação com as fases de relaxamento ($p < 0.0001$, ANOVA).

Figura 21: PAP média (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo (fases ascendente e descendente)

4.4.6 Pressão venosa central

Na ventilação basal, a PVC foi de 18.0 ± 4.1 mmHg. Teve tendência de subida durante a fase ascendente do protocolo (PVC = 23.4 ± 2.7 mmHg no passo R5, $p < 0.001$, ANOVA com correção de Bonferroni) e de decida durante a fase descendente (PVC = 20.5 ± 4.2 na no passo T9), voltando a subir novamente nos passos PT e C6.

Da mesma forma que a PAP, a PVC comportou-se com elevação nos passos de estiramento da fase ascendente e queda nos passos de relaxamento ($p < 0.0001$ na comparação entre passos de estiramento e relaxamento, ANOVA), como mostra a Figura 22

Figura 22: PVC (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo
(fases ascendente e descendente)

4.4.7 Pressão de oclusão da artéria pulmonar

Como se observa na Figura 23, a pressão de oclusão de artéria pulmonar teve uma tendência de subida durante as fases ascendente e descendente do protocolo. Durante a fase de ventilação basal, ela foi de 21.3 ± 3.3 mmHg, atingindo 24.5 ± 4.7 mmHg no final do recrutamento ($p = 0.19$, ANOVA com correção de Bonferroni) e 24.0 ± 4.6 mmHg no controle de 6 horas.

Figura 23: POAP (média $\pm$ DP) conforme passos do protocolo (fases ascendente e descendente)

4.4.8 Lactato

Não houve elevação de lactato plasmático, tanto arterial quanto venoso, na comparação entre os passos ventilação basal, PEEP titulada e controle de 6 horas, conforme mostra a Figura 24.

Figura 24: Lactato plasmático (mediana, 25°, 75°, 10° e 90° percentis) conforme passos selecionados do protocolo

4.5 Modelos explanatórios do índice cardíaco

Para isolar o efeito “líquido” das variáveis independentes sobre o comportamento do índice cardíaco durante os passos do protocolo, foram desenvolvidos modelos explanatórios, utilizando a regressão linear múltipla.

Em função do atraso peculiar à medida do índice cardíaco pela termodiluição contínua, foram apenas considerados os passos de titulação da PEEP, da PEEP titulada e de controle das 6 horas. A escolha das variáveis para entrada nos modelos foi feita em função de um efeito fisiológico esperado sobre o índice cardíaco e de um nível de significância maior que 0.20 na análise univariada, sempre a partir de um ajuste para os pacientes, que foram colocados primeiro nos modelos, como 11 variáveis *dummy*.

As variáveis independentes significativas no modelo final foram PaCO_2 , PEEP e POAP. O modelo assim derivado foi explanatório de 87% da variabilidade observada no índice cardíaco. A derivação dos modelos está explicada na Tabela 3.

4.6 Modelos explanatórios da pressão de artéria pulmonar

Com o mesmo objetivo e utilizando os mesmos princípios de derivação, foram desenvolvidos modelos explanatórios para a pressão de artéria pulmonar observada ao longo dos passos do protocolo, utilizando a regressão linear múltipla. O modelo final foi explanatório de 92% da variabilidade, com PaCO_2 , PEEP, PaO_2 e FC como significativas na predição dos valores de PAP. A derivação dos modelos está ilustrada na Tabela 4.

Tabela 3: Modelos explanatórios do índice cardíaco

	Modelo		Modelo		Modelo		Modelo	final
	R ² = 0.71		R ² = 0.82		R ² = 0.85		R ² = 0.87	
	F = 18.0		F = 29.1		F = 35.4		F = 34.5	
	P < 0.0001		P < 0.0001		P < 0.0001		P < 0.0001	
Dummy	β	p	β	p	β	p	β	p
1	-2.731	<.0001	-1.021	0.008	-1.702	<.0001	-1.266	0.006
2	1.742	<.0001	1.932	<.0001	2.032	<.0001	1.624	<.0001
3	0.301	0.350	0.495	0.061	0.698	0.004	1.171	<.0001
4	-1.160	0.002	-0.551	0.073	-0.848	0.003	-0.642	0.035
5	-1.107	<.0001	-0.080	0.778	-0.849	0.006	-0.186	0.605
6	-0.746	0.030	-2.030	<.0001	-1.523	<.0001	-1.640	<.0001
7	1.208	0.001	0.514	0.098	1.039	0.001	1.109	<.0001
8	-1.371	0.001	-1.186	<.0001	-1.161	<.0001	-2.187	<.0001
9	0.039	0.926	0.013	0.969	0.553	0.092	0.386	0.227
10	2.079	<.0001	2.588	<.0001	2.121	<.0001	1.406	<.0001
11	0.112	0.727	0.094	0.717	-0.182	0.447	-0.262	0.260
PaCO ₂	-	-	0.027	<.0001	0.022	<.0001	0.015	0.017
PEEP	-	-	-	-	-0.095	<.0001	-0.113	<.0001
POAP	-	-	-	-	-	-	0.143	0.006

R²= coeficiente de determinação do modelo; F= média dos quadrados devida à regressão sobre a média dos quadrados devida ao resíduo do modelo; P = nível de significância do modelo; β = coeficiente; p = nível de significância da variável no modelo

Tabela 4: Modelos explanatórios da pressão de artéria pulmonar

	Modelo		Modelo		Modelo	
	$R^2 = 0.80$		$R^2 = 0.83$		$R^2 = 0.86$	
	$F = 63.5$		$F = 70.4$		$F = 81.9$	
	$P < 0.0001$		$P < 0.0001$		$P < 0.0001$	
<i>Dummy</i>	β	p	β	P	β	p
1	-8.175	<.0001	-4.544	<0.0001	-3.595	0.001
2	3.084	0.014	2.882	0.012	2.967	0.005
3	-6.083	<.0001	-6.082	<0.0001	-7.018	< 0.0001
4	16.567	<.0001	18.130	<0.0001	18.592	< 0.0001
5	-16.815	<.0001	-14.782	<0.0001	-13.050	< 0.0001
6	-2.557	0.006	-4.900	<0.0001	-6.065	< 0.0001
7	0.644	0.497	-0.298	0.737	-1.355	0.102
8	2.573	0.031	2.962	0.007	3.318	0.001
9	6.792	<0001	6.613	<0.0001	6.070	< 0.0001
10	-0.161	0.872	0.834	0.374	1.978	0.024
11	-3.062	0.001	-2.771	0.002	-2.550	0.002
PaCO ₂	-	-	0.0727	<0.0001	0.081	< 0.0001
PEEP	-	-	-	-	0.243	< 0.0001
PVC	-	-	-	-	-	-
PaO ₂	-	-	-	-	-	-
FC	-	-	-	-	-	-

(CONTINUA)

Tabela 4: Modelos explanatórios da pressão de artéria pulmonar (continuação)

	Modelo		Modelo		Modelo	Final
	$R^2 = 0.89$		$R^2 = 0.90$		$R^2 = 0.92$	
	$F = 101.7$		$F = 104.7$		$F = 121.0$	
	$P < 0.0001$		$P < 0.0001$		$P < 0.0001$	
<i>Dummy</i>	β	p	β	P	β	P
1	-2.856	0.003	-2.285	0.012	4.266	0.002
2	2.119	0.022	2.078	0.019	2.963	< 0.0001
3	-2.029	0.039	-2.994	0.002	-4.295	< 0.0001
4	17.687	< 0.0001	17.785	< 0.0001	17.779	< 0.0001
5	-10.200	< 0.0001	-7.308	< 0.0001	-11.964	< 0.0001
6	-2.783	0.002	-3.198	< 0.0001	-2.312	0.004
7	-3.997	< 0.0001	-5.612	< 0.0001	-9.580	< 0.0001
8	1.096	0.240	2.011	0.030	4.218	< 0.0001
9	5.863	< 0.0001	5.685	< 0.0001	5.973	< 0.0001
10	0.047	0.954	1.561	0.072	0.974	0.219
11	-5.703	< 0.0001	-6.400	< 0.0001	-6.574	< 0.0001
PaCO ₂	0.059	< 0.0001	0.058	< 0.0001	0.038	< 0.0001
PEEP	-0.042	0.426	0.026	0.628	0.044	0.365
PVC	0.978	< 0.0001	0.985	< 0.0001	0.949	< 0.0001
PaO ₂	-	-	- 0.011	< 0.0001	-0.007	0.008
FC	-	-	-	-	0.168	< 0.0001

R^2 = coeficiente de determinação do modelo; F = média dos quadrados devidos à regressão sobre a média dos quadrados devidos ao resíduo do modelo; P = nível de significância do modelo; β = coeficiente; p = nível de significância da variável no modelo

4.7 Barotrauma

Não foram observados sinais clínicos ou radiológicos de barotrauma nessa amostra de 12 pacientes (intervalo de confiança de 95% entre 0 e 24%).

5 DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

5.1 Pacientes

Os pacientes comportaram-se de uma forma bastante homogênea em relação à manobra como um todo – todos os pacientes atingiram PaO_2 + PaCO_2 maior ou igual a 400 mmHg na fase ascendente do protocolo e todos apresentaram queda da oxigenação, de forma mais ou menos abrupta, com a redução da PEEP, na fase descendente.

Os pacientes também apresentaram uma resposta hemodinâmica consistente e uma boa tolerância à pressurização e à hipercapnia.

Chama a atenção o fato de que a PEEP aplicada previamente ao protocolo tenha sido muito semelhante à PEEP titulada durante a manobra. Esse fato pode ser interpretado sob dois aspectos. Primeiro, que a prática corrente nas unidades participantes do estudo seja a utilização de altas pressões expiratórias em pacientes com SDRA / LPA. Segundo, que os pacientes incluídos no estudo foram aqueles que toleraram a aplicação prévia de altas pressões expiratórias. O fato de os pacientes incluídos no estudo apresentarem uma pressão de oclusão da artéria pulmonar de 21.3 ± 3.3

mmHg no primeiro passo do protocolo sugere que a otimização volêmica prévia ao estudo tenha sido vigorosa. Pode ter sido essa a explicação para a excelente tolerância hemodinâmica ao protocolo. Por outro lado, essa particularidade levanta a questão da validade externa dos nossos achados. Um estudo observacional sobre a aplicação da ventilação mecânica em pacientes nas unidades de terapia intensiva, realizado em 361 UTI's de 20 países, demonstrou que em pacientes com SDRA, a PEEP média utilizada foi 8 ± 4 cmH₂O no dia 1 de doença e 9 ± 3 cmH₂O no dia 3 (Esteban, Anzueto et al, 2000).

O achado de uma pressão de oclusão de artéria pulmonar elevada poderia levantar dúvidas sobre o correto diagnóstico de SDRA / LPA nos pacientes incluídos no estudo e, portanto, a avaliação da manobra em uma população diferente da pretendida. No entanto, os pacientes apresentaram em média uma pressão de oclusão de artéria pulmonar de 15.9 ± 4.9 mmHg no período anterior ao protocolo e todos apresentaram um fator de risco claro para SDRA / LPA. O achado de pressões de oclusão de artéria pulmonar elevadas é freqüente em pacientes com SDRA / LPA. Em uma análise *post hoc* de pacientes com diagnóstico ou alto risco de SDRA / LPA incluídos em um estudo clínico randomizado, a pressão de oclusão de artéria pulmonar máxima observada oscilou entre 21.2 e 23.8 mmHg (IC95%) .(Ferguson, Meade et al, 2002)

Em outras palavras, a boa tolerância hemodinâmica ao protocolo de recrutamento provavelmente foi devida à otimização volêmica vigorosa realizada previamente a ele. Devemos ter esse fato em mente, pois essa

mesma manobra, se realizada em pacientes hipovolêmicos, pode ter conseqüências hemodinâmicas bem diferentes das que observamos na presente amostra. Em um senso mais amplo, uma estratégia ventilatória protetora que vise à obtenção e manutenção de um pulmão recrutado deve ser acompanhada de uma abordagem hemodinâmica que permita a pressurização necessária para tal. O benefício dessa estratégia ventilatória deve, portanto, superar os riscos gerados por uma intervenção hemodinâmica excessiva.

5.2 Pressurização aplicada

Em média, foi necessária uma pressão de platô de 50.4 ± 8.38 cmH₂O. para a obtenção da soma PaO₂ + PaCO₂ maior ou igual a 400 mmHg. Esse fato reforça a idéia de que outras forças estão em jogo, além da pressão superimposta, como causa do colapso das unidades alveolares dependentes de gravidade em pacientes com SDRA / LPA, como a tensão superficial aumentada, a atelectasia de reabsorção e a força de recolhimento elástico (Marini; Amato, 2000)

Embora pouco possa ser dito sobre a distribuição das pressões necessárias para atingir PaO₂ + PaCO₂ ≥ 400 mmHg, devido ao reduzido tamanho da amostra, chama a atenção o fato de um terço dos pacientes necessitarem chegar a 60 cmH₂O para atingir o recrutamento total. Esse fato é importante no contexto do planejamento de um estudo clínico de fase 3.

5.3 Consequências sobre a troca gasosa

5.3.1 Pressão arterial de O₂

Houve aumento dramático na oxigenação durante a fase ascendente da manobra. Esse aumento da oxigenação foi atribuído ao recrutamento, no sentido antero - posterior, de unidades alveolares. Elas estavam colapsadas e, a partir de uma pressão crítica, se abriram e começaram a participar da troca gasosa. Esse fenômeno aconteceu a ponto de reduzir o *shunt* pulmonar a frações bastante reduzidas, indicando recrutamento pulmonar próximo ao total. Os valores de oxigenação observados com a manobra de recrutamento com pressurização progressiva foram muito superiores aos valores de oxigenação observados em estudos sobre outras manobras de recrutamento. Lapinsky (Lapinsky, Aubin et al, 1999) recrutou pacientes hipoxêmicos com infiltrados pulmonares bilaterais com CPAP=35 a 40 cmH₂O por 20 segundos. A saturação arterial de oxigênio subiu de $86.9 \pm 5.5\%$ para $94.3 \pm 2.3\%$. O achado de Lapinsky pode ser bem compreendido à luz do estudo tomográfico de Borges (Borges, 2002). A manobra estudada por Lapinsky foi pouco eficiente porque utilizou pressão insuficiente por tempo insuficiente – pressão e tempo, os dois componentes necessários para o recrutamento eficaz.

Da mesma forma que no presente estudo, Villagrà e colaboradores executaram uma manobra de recrutamento durante a ventilação corrente. A manobra, no entanto, durou 2 minutos, limitou a pressão de platô em

50 cmH₂O e utilizou uma PEEP ao redor de 30 cmH₂O (Villagra, Ochagavia et al, 2002). Eles obtiveram uma elevação da relação PaO₂ / FIO₂ de 155 ± 80 mmHg para 194 ± 129 mmHg em uma subpopulação de pacientes com SDRA em fase precoce.

Nesse ponto, é importante frisar que a oxigenação foi utilizada no presente estudo como um marcador de recrutamento pulmonar total. Em outras palavras, a manobra de pressurização progressiva não foi utilizada para atingirmos a melhor oxigenação possível e, sim, para chegarmos ao recrutamento pulmonar total. O que se busca com a manobra não é uma brilhante melhora na oxigenação, embora ela ocorra. São os benefícios mecânicos decorrentes de uma ventilação regional mais homogênea e que, aparentemente, se traduzem em menor evocação de resposta inflamatória pulmonar e sistêmica (Tremblay; Slutsky, 1998).

Um achado importante no presente estudo foi a manutenção do recrutamento pulmonar após o período de 6 horas. Esse achado também não encontra paralelo em outros estudos clínicos sobre manobra de recrutamento em ventilação convencional, mas encontra paralelo em outras estratégias protetoras que se apóiam sobre as mesmas premissas de manutenção do volume expiratório: o *Open Lung Concept* e a oscilação de alta frequência (HFO). O fato de mantermos o pulmão recrutado em 6 horas é também importante no planejamento de um ensaio clínico fase 3

5.3.2 Pressão arterial de CO₂

O presente estudo caracterizou-se pela hipercapnia intensa, secundária à hipoventilação durante todo o protocolo. Conforme depreendemos dos modelos explanatórios do índice cardíaco e da pressão da artéria pulmonar, a hipercapnia foi uma causa importante das alterações hemodinâmicas observadas no estudo, mais até que a própria pressurização empregada.

Esse achado corrobora observações anteriores do nosso grupo. No estudo de Carvalho e colaboradores (Carvalho, Barbas et al, 1997), pacientes com SDRA / LPA submetidos a hipercapnia e pressões expiratórias elevadas apresentaram uma resposta hiperdinâmica aguda, que se atenuou ao longo do tempo. Na análise multivariada, a PaCO₂ foi positivamente associada ao índice cardíaco. No estudo de Demarzo e colaboradores (Demarzo, 2001), sete pacientes com SDRA foram avaliados em normo e hipercapnia, alta e baixa PEEP. Eles também observaram que a hipercapnia foi a principal responsável por uma elevação da pressão de artéria pulmonar e por um estado hiperdinâmico, capaz de contra-balançar os efeitos depressores da PEEP sobre o índice cardíaco.

5.3.3 Soma PaO₂ + PaCO₂

O uso da soma PaO₂ + PaCO₂ ≥ 400 mmHg como parâmetro de titulação do recrutamento total foi derivado do estudo tomográfico de Borges

e colaboradores (Borges, 2002). No entanto, como os pacientes da presente amostra não foram avaliados com tomografia computadorizada ao final do período de 6 horas de observação, não foi possível obter a contra-prova de que o pulmão estivesse totalmente recrutado segundo o critério tomográfico. Assim, ficamos reféns das limitações inerentes à avaliação da troca gasosa como método de titulação da PEEP. A principal delas é conseqüente à vasoconstricção hipóxica – pode ter havido colapso pulmonar significativo sem alterações importantes na troca gasosa. Tentamos reduzir essa possibilidade através do uso de um volume corrente muito baixo (4 mL/Kg) na fase descendente da manobra, do emprego de FIO₂ de 100% e de intervalos longos (4 minutos) a cada passo de redução da PEEP. Dessa forma esperamos maximizar o colapso alveolar em cada passo para que ele se tornasse detectável pela queda da oxigenação.

5.3.4 Potencial de hidrogênio

Outra característica marcante no protocolo foi a ocorrência de acidose intensa. No entanto, essa acidose foi predominantemente respiratória e atenuou-se à medida que o CO₂ foi sendo eliminado, ao longo das seis horas de observação – o que ficou ilustrado pela Figura 15.

Ainda assim, os pacientes apresentaram pH de 7.16 ± 0.14 no controle de 6 horas. Como os níveis de lactato permaneceram normais ao longo do protocolo, essa acidose também não pôde ser atribuída ao lactato. Resta lembrar que a maioria dos pacientes incluídos no presente estudo

apresentaram algum grau de disfunção renal – a creatinina sérica foi em média 1.93 ± 1.99 mg/dL. Assim, a acidose observada talvez tivesse também um componente metabólico renal associado.

De qualquer maneira, por mais intensa que tenha sido a acidose durante os passos do protocolo, ela não se associou a complicações hemodinâmicas.

5.4 Conseqüências hemodinâmicas

Um estado hiperdinâmico foi determinado pela realização da manobra de recrutamento com pressurização progressiva, o que foi bem tolerado pelos pacientes. É importante lembrar que foram excluídos pacientes que tivessem contra-indicação à hipercapnia e que estivessem hemodinamicamente instáveis.

5.4.1 Frequência cardíaca

A frequência cardíaca teve uma discreta tendência à elevação durante as fases ascendente e descendente da manobra. Notamos também uma discreta tendência à redução da frequência cardíaca durante as fases de maior estiramento da fase ascendente.

A frequência cardíaca entrou no modelo explanatório da pressão arterial pulmonar como variável de ajuste, talvez por ser um marcador do aumento do índice cardíaco ao longo do protocolo.

Apesar de hiperdinâmicos, por uma resposta adrenérgica à hipercapnia, os pacientes não apresentaram arritmias cardíacas, a não ser taquicardia sinusal, no decorrer do estudo.

5.4.2 Índice cardíaco

O atraso da medida do índice cardíaco pelo método da termodiluição contínua (Poli de Figueiredo, Malbouisson et al, 1999) não permitiu que maiores extrapolações fossem feitas sobre o comportamento do índice ao longo da fase ascendente do protocolo. Possivelmente, ocorreu uma redução do índice nos passos de maior estiramento, que com o atraso da medida, só se manifestou na fase de relaxamento.

O modelo explanatório do índice cardíaco teve como variáveis independentes significativas a PEEP, a pressão de oclusão de artéria pulmonar e a PaCO_2 . A PEEP entrou no modelo com coeficiente negativo, ou seja, aumentos da PEEP resultaram em reduções do índice cardíaco. Esse achado era esperado e compatível com a redução do retorno venoso imposta pela aplicação da PEEP (Michard, 1999).

Tanto a PAOP como a PaCO_2 entraram nos modelos explanatórios com coeficientes positivos, o que aponta para uma relação direta com o índice cardíaco. Esse achado também era esperado, à medida que o índice

cardíaco aumenta com o aumento da pré – carga e que a hipercapnia evoca uma resposta adrenérgica (Carvalho; Barbas et al, 1997).

5.4.3 Saturação venosa mista de O₂

A partir da fase ascendente do recrutamento, a saturação venosa de oxigênio assumiu valores bastante elevados, o que atribuímos ao estado hiperdinâmico gerado ao longo do protocolo. A curva de saturação venosa mista guardou semelhanças notáveis com a curva da pressão arterial média, o que aponta para a consistência dos achados e sugere que talvez não haja necessidade de monitorizar a saturação venosa mista durante a manobra de recrutamento, desde que haja uma linha arterial confiável.

5.4.4 Pressão arterial sistêmica

Os pacientes não apresentaram hipotensão, mesmo com toda a pressurização aplicada durante o protocolo. Esse achado foi um dos mais importantes do estudo, pois demonstra que a manobra de recrutamento com pressurização progressiva foi um procedimento seguro nessa amostra de pacientes e que, demonstradas as suas vantagens em relação a outras estratégias de recrutamento pulmonar, merece ser mais estudada em um estudo clínico controlado.

Um achado muito interessante foi a queda relativa na PAM observada nos passos de estiramento da fase ascendente do protocolo. À medida que

ocorre o recrutamento, a transmissão da pressurização aplicada na via aérea ao sistema vascular pulmonar e sistêmico vai aumentando, o que gera maiores quedas na PAM. Essa foi a impressão que nos causou a análise das curvas de PAM, FC, PAP e SvO₂ (como medida substituta do débito cardíaco), com repercussões na curva de oxigenação. Nas fases de maior estiramento, a compressão dos capilares alveolares pode ter deslocado sangue para capilares para áreas pulmonares colapsadas, reduzindo transitoriamente a oxigenação.

Uma vantagem da manobra de recrutamento com pressurização progressiva é que a pressurização da via aérea somente será aumentada se o pulmão ainda estiver não estiver bem recrutado. Se o pulmão estiver recrutado, e portanto favorecendo a transmissão das pressões aplicadas na via aérea para o sistema cardiovascular, não há necessidade de aumentar as pressões na via aérea.

5.4.5 Pressão de artéria pulmonar

A pressão na artéria pulmonar subiu ao longo da fase ascendente do protocolo. As elevações mais abruptas ocorreram nos passos de maior estiramento, conforme observamos na Figura 21. Essas elevações foram atribuídas à transmissão das pressões alveolares para o leito vascular pulmonar. Tanto no trabalho de Carvalho (Carvalho, Barbas et al, 1997), como no de Demarzo (Demarzo, 2001), foram observados aumentos na pressão de artéria pulmonar. No modelo explanatório do comportamento da

pressão arterial pulmonar, a PaCO_2 foi uma variável de forte associação positiva com a PAP. Esse achado também foi observado nos estudos de Carvalho e Demarzo. Conforme se observa na Tabela 4, a PEEP estava presente, nos modelos iniciais, como variável preditora, também associada positivamente com a PAP. Quando a PVC e a PaO_2 entraram no modelo, elas tiraram a significância da PEEP. Provavelmente, a PVC representou a repercussão da PEEP sobre a pré- carga do ventrículo direito. A PaO_2 entrou no modelo como variável associada negativamente com a PAP. Em outras palavras, com a elevação da PaO_2 , haveria queda da PAP. A PaO_2 , no contexto do presente estudo, é um marcador do pulmão recrutado. Dessa forma, o que parece é que o recrutamento pulmonar diminui a pressão de artéria pulmonar, realizados os ajustes para as demais covariáveis, presentes no modelo final.

5.4.6 Pressão venosa central

A pressão venosa central acompanhou a mesma tendência da pressão da artéria pulmonar ao longo dos passos do protocolo, e entrou como variável explanatória importante na derivação do modelo final da PAP.

5.4.7 Pressão de oclusão da artéria pulmonar

A pressão de oclusão de artéria pulmonar não acompanhou as alterações da PAP de forma tão nítida quanto a PVC, e não entrou no

modelo explanatório da pressão de artéria pulmonar como uma variável significativa. Esse achado sugere a existência de um mecanismo pré - capilar pulmonar de controle da transmissão da pressão do leito arterial para o capilar pulmonar. Como a pressão que determina o extravasamento de líquido através da membrana alvéolo- capilar é a pressão capilar, os indícios da existência desse mecanismo de controle, também presentes no estudo de Demarzo (Demarzo, 2001), sugerem que a aplicação de pressões elevadas na via aérea, mesmo se transmitidas para o leito arterial, não chegam a aumentar a pressão capilar, não amplificando dessa maneira, a lesão pulmonar.

5.4.8 Lactato plasmático

Não houve elevação no lactato plasmático ao longo do protocolo, o que sugere que o procedimento não afetou significativamente a chamada micro-hemodinâmica dos pacientes. Observamos que o lactato arterial tendeu a ser mais alto que o lactato no sangue venoso misto, o que sugere produção pulmonar de lactato. Essa observação já foi feita por Kellum (Kellum et al, 1997) e colaboradores em modelo experimental de lesão pulmonar aguda.

Um dado interessante em nossos resultados foi o aumento da diferença entre lactato arterial e venoso misto na passo PEEP titulado e uma redução dessa diferença no controle das 6 horas, o que pode ser observado na Figura 24. Embora sujeito a confirmação, esse achado nos levou a

especular se a adoção de uma estratégia de manutenção do recrutamento poderia ter levado a uma redução da produção pulmonar de lactato

5.5 Barotrauma

Não houve barotrauma secundário à realização da manobra de recrutamento com pressurização progressiva, com intervalo de confiança entre 0 e 24%. Em outras palavras, a prevalência de barotrauma secundária à manobra poderia ser tão alta quanto 24% e ainda assim poderíamos não observar o fenômeno em uma dada amostra de 12 pacientes.

Como barotrauma clinicamente detectável é um evento incomum em ventilação mecânica (ao redor de 10%) (Weg, Anzueto, et al, 1998), a não observação de barotrauma em uma amostra pequena de pacientes pode ser devida ao acaso. Supondo uma prevalência de barotrauma ao redor de 10%, a probabilidade condicional de não ocorrência de barotrauma pelo acaso, em doze pacientes é de 28.2%. Se somarmos os 11 pacientes do estudo de Borges e colaboradores (Borges, 2002), que também não apresentaram barotrauma, a probabilidade condicional pelo acaso cai para 8.8%.

5.6 Implicações clínicas dos achados

Apesar de não terem sido observadas complicações secundárias à manobra de recrutamento com pressurização progressiva, o presente estudo

não é suficiente para que seu uso clínico seja recomendado no atual estado do conhecimento, particularmente na ausência da monitorização utilizada para garantir a segurança dos pacientes incluídos nesse estudo.

5.7 Implicações para a linha de pesquisa

O presente estudo pode ser considerado um passo preliminar importante na busca por uma estratégia ventilatória protetora abrangente em pacientes com SDRA/ LPA. Os resultados obtidos permitem que a manobra de recrutamento com pressurização progressiva seja testada em um estudo clínico randomizado e controlado em uma amostra mais numerosa de pacientes.

6 CONCLUSÕES

6 CONCLUSÕES

1. A manobra de recrutamento com pressurização progressiva levou a um dramático aumento na oxigenação, sendo a soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2 \geq 400$ mmHg atingida em todos os pacientes
2. A manobra proposta gerou um estado hiperdinâmico, associado à hipercapnia, que superou os eventuais efeitos depressores da pressurização aplicada na via aérea. O recrutamento pulmonar associou – se à queda da pressão de artéria pulmonar, quando considerado o ajuste para a hipercapnia. Os efeitos hemodinâmicos foram bem tolerados.
3. Após 6 horas, houve manutenção da PaO_2 , queda da PaCO_2 , com atenuação dos efeitos hemodinâmicos observados durante a manobra.
4. Os resultados permitem que a manobra de recrutamento com pressurização progressiva continue a ser estudada com vistas a um estudo clínico randomizado em uma amostra mais numerosa de pacientes

7 REFERÊNCIAS

7 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Acute Respiratory Distress Syndrome Network . "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: 1301-8.

Amato, MBP, Barbas, CSV, Medeiros, DM, Magaldi, RB, Schettino, GP, Lorenzi-Filho, G, Kairalla, RA, Deheinzelin, D, Munoz, C, Oliveira, R, Takagaki, TY, Carvalho, CRR. "Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome." *N Engl J Med* 1998; 338: 347-54.

Ashbaugh, DG, Bigelow, DB, Petty, TL, Levine, BE. "Acute respiratory distress in adults." *Lancet* 1967; 2: 319-23.

Baumgardner, JE, Markstaller, K, Pfeiffer, B, Doebrich, M, Otto, CM. "Effects of respiratory rate, plateau pressure, and positive end- expiratory pressure on PaO₂ oscillations after saline lavage." *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1556-62.

Bernard, GR, Artigas, A, Brigham, KL, Carlet, J, Falke, K, Hudson, L, Lamy, M, Legall, JR, Morris, A, Spragg, R. "The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination." *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 818-24.

- Bilek, A, Dee, KC, Gaver III, DP. "Mechanisms of surface tension induced epithelial cell damage in a model of pulmonary airway reopening." *J Appl Physiol* 2003; 94: 770-783.
- Borges, JB, Caramez, MPR, Gaudêncio, AMAS, Sipmann, FS, Demarzo, S, Schwartz, D, Santos, D, Arantes, P, Kacmarek, R, Barbas, C, Carvalho, CRR, Amato, MBP. "Lung recruitment at airway pressures beyond 40 cmH₂O: physiology, mechanics and spiral CT analysis." *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A48.
- Borges, JB, Caramez, MPR, Gaudêncio, AMAS, Sipmann, FS, Okamoto, VN, Carvalho, MEP, Santos, DCB, Arantes, PC, Kacmarek, RM, Barbas, CRV, Carvalho, CRR, Amato, MBP. "Looking for the Best PEEP: Spiral CT Analysis, Mechanical and Physiological Parameters." *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: A48.
- Borges, JB. Recrutamento pulmonar na síndrome do desconforto respiratório agudo: efeitos clínicos e fisiológicos. *Tese de Doutorado*. Faculdade de Medicina. São Paulo, Universidade de São Paulo, 2002.
- Borges, JB, Okamoto, VN; Matos, GFJ, Barros, F; Souza, C; Carvalho, CRR; Barbas, CSV, Amato, MBP. "Aggressive recruitment maneuvers assessed by helical CT: is it necessary multiple slices?" *Am J Resp Crit Care Med* 2002; 165: A680.
- Brismar, B, Hedenstierna, G, Lundquist, H, Strandberg, A, Svensson, L, Tokics, L. "Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis." *Anesthesiology* 1985; 62: 422-8.
- Brochard, L, Roudot-Thoraval, F, Roupie, E, Delclaux, C, Chastre, J, Fernandez-Mondejar, E, Clementi, E, Mancebo, J, Factor, P, Matamis, D, Ranieri, M, Blanch, L, Rodi, G, Dreyfuss, D, Ferrer, M, Brun-Buisson, C, Tobin, M, Lemaire, F. "Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS." *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 1831-8.

- Brower, RG, Shanholtz, CB, Fessler, HE, Shade, DM, White, P, JR., Wiener, CM, Teeter, JG, Dodd-o, JM, Almog, Y , Piantadosi, S. "Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients." *Crit Care Med* 1999; 27: 1492-8.
- Brower, RG, Ware, LB, Berthiaume, Y , Matthay, MA. "Treatment of ARDS." *Chest* 2001; 120: 1347-67.
- Carvalho, CR, Barbas, CS, Medeiros, DM, Magaldi, RB, Lorenzi Filho, G, Kairalla, RA, Deheinzelin, D, Munhoz, C, Kaufmann, M, Ferreira, M, Takagaki, TY , Amato, MBP. "Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS." *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1458-66.
- Crotti, S, Mascheroni, D, Caironi, P, Pelosi, P, Ronzoni, G, Mondino, M, Marini, JJ, Gattinoni, L. "Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study." *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 131-40.
- Demarzo, SE, Borges, JB, Okamoto, VN, Tanaka, H, Carvalho, CRR, Souza, CE, Barros, F, Amato, MBP. "Pulmonary capillary pressures and hemodynamics during permissive hypercapnia associated with high PEEP on ARDS." *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: A766.
- Dreyfuss, D, Soler, P, Basset, G, Saumon, G. "High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure." *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1159-64.
- Dreyfuss, D, Saumon, G. "Should the lung be rested or recruited? The Charybdis and Scylla of ventilator management." *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1066-7.
- Dreyfuss, D, Saumon, G. "Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies." *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294-323.

- Dreyfuss, D, Saumon, G. "Evidence-based medicine or fuzzy logic: what is best for ARDS management?" *Intensive Care Med* 2002; 28: 230-4.
- Eichacker, PQ, Gerstenberger, EP, Banks, SM, Cui, X, Natanson, C. "Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes." *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1510-4.
- Esteban, A, Anzueto, A, Frutos, F, Alia, I, Brochard, L, Stewart, TE, Benito, S, Epstein, SK, Apezteguia, C, Nightingale, P, Arroliga, AC, Tobin, MJ. "Characteristics and outcomes in adult patients receiving mechanical ventilation." *JAMA* 2002; 287: 345-55
- Ferguson, ND, Meade, MO, Hallett, DC, Stewart, TE. "High values of the pulmonary artery wedge pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome." *Intensive Care Med* 2002; 28: 1073-7.
- Frerichs, I. "Electrical impedance tomography (EIT) in applications related to lung and ventilation: a review of experimental and clinical activities." *Physiol Meas* 2000; 21: R1-21.
- Froese, AB. "The incremental application of lung-protective high-frequency oscillatory ventilation." *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 786-7.
- Gattinoni, L, Mascheroni, D, Torresin, A, Marcolin, R, Fumagalli, R, Vesconi, S, Rossi, GP, Rossi, F, Baglioni, S, Bassi, F. "Morphological response to positive end expiratory pressure in acute respiratory failure. Computerized tomography study." *Intensive Care Med* 1986; 12: 137-42.
- Gattinoni, L, Pesenti, A, Avalli, L, Rossi, F, Bombino, M. "Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study." *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 730-6.
- Gattinoni, L, Pesenti, A, Bombino, M, Baglioni, S, Rivolta, M, Rossi, F, Rossi, G, Fumagalli, R, Marcolin, R, Mascheroni, D. "Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure." *Anesthesiology* 1988; 69: 824-32.

- Gattinoni, L, D'Andrea, L, Pelosi, P, Vitale, G, Pesenti, A, Fumagalli, R. "Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome." *JAMA* 1993; 269: 2122-7.
- Gattinoni, L, Caironi, P, Pelosi, P, Goodman, LR. "What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?" *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164: 1701-11.
- Gattinoni, L, Chiumello, D , Russo, R. "Reduced tidal volumes and lung protective ventilatory strategies: where do we go from here?" *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 45-50.
- Glaister, DH. Effects of acceleration on the lung. *Gravity and the lung: lessons from microgravity*. M. P. G K Prisk, J B West. New York, Marcel Dekker, Inc., 2001: 39-74.
- Goodman, LR, Fumagalli, R, Tagliabue, P, Tagliabue, M, Ferrario, M, Gattinoni, L, Pesenti, A. "Adult respiratory distress syndrome due to pulmonary and extrapulmonary causes: CT, clinical, and functional correlations." *Radiology* 1999; 213: 545-52.
- Hamilton, PP, Onayemi, A, Smyth, JA, Gillan, JE, Cutz, E, Froese, AB, Bryan, AC. "Comparison of conventional and high-frequency ventilation: oxygenation and lung pathology." *J Appl Physiol* 1983; 55: 131-8.
- Hedenstierna, G, Lundquist, H, Lundh, B, Tokics, L, Strandberg, A, Brismar, B, Frostell, C. "Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange." *Eur Respir J* 1989; 2: 528-35.
- Hickling, KG. "Reinterpreting the pressure-volume curve in patients with acute respiratory distress syndrome." *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 32-8.
- Hubmayr, RD. "Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story." *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1647-53.

- Joyce, CJ , Hickling, KG. "Permissive hypercapnia and gas exchange in lungs with high Qs/Qt: a mathematical model." *Br J Anaesth* 1996; 77: 678-83.
- Kacmarek, RM. "Strategies to optimize alveolar recruitment." *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 15-20.
- Kellum, JA, Kramer, DJ, Mankad, S, Bellomo, R, Lee, K , Pinsky, MR. "Release of lactate by the lung in acute lung injury." *Chest* 1997; 111: 1301-5.
- Kunst, PW, Bohm, SH, Vazquez de Anda, G, Amato, MBP, Lachmann, B, Postmus, PE, De Vries, PM. "Regional pressure volume curves by electrical impedance tomography in a model of acute lung injury." *Crit Care Med* 2000; 28: 178-83.
- Lachmann, B. "Open up the lung and keep the lung open." *Intensive Care Med* 1992; 18: 319-21.
- 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: 1297-301.
- Marini, JJ, Amato, MBP. "Lung recruitment during ARDS." *Minerva Anesthesiol* 2000; 66: 314-9.
- Martynowicz, MA, Minor, TA, Wilson, TA, Walters, BJ, Hubmayr, RD. "Regional expansion of oleic acid-injured lungs." *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 250-8.
- McCann, UG, 2nd, Schiller, HJ, Carney, DE, Gatto, LA, Steinberg, JM , Nieman, GF. "Visual validation of the mechanical stabilizing effects of positive end- expiratory pressure at the alveolar level." *J Surg Res* 2001; 99: 335-42.
- McCulloch, PR, Forkert, PG , Froese, AB. "Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits." *Am Rev Respir Dis* 1988; 137: 1185-92.

- Meade, MO, Guyatt, GH, Cook, RJ, Groll, R, Kachura, JR, Wigg, M, COOK, DJ, SLUTSKY, AS, STEWART, TE. "Agreement between alternative classifications of acute respiratory distress syndrome." *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163: 490-3.
- Meyer, EC, Barbas, CSV, Grunauer, MA, Caramenz, MPR, Souza, R, Carvalho, CRR, Amato, MBP. "PEEP at P_{flex} cannot guarantee a fully open lung after a high-pressure recruiting maneuver in ARDS patients." *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157: A694.
- Michard, F, Chemla, D, Richard, C, Wysocki, M, Pinsky, MR, Lecarpentier, Y, Teboul, JL. "Clinical use of respiratory changes in arterial pulse pressure to monitor the hemodynamic effects of PEEP." *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 935-9.
- Muscledere, JG, Mullen, JB, Gan, K, Slutsky, AS. "Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury." *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1327-34.
- Neumann, P, Hedenstierna, G. "Ventilation-perfusion distributions in different porcine lung injury models." *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45(1): 78-86.
- Nieman, GF, Bredenberg, CE, Clark, WR, West, NR. "Alveolar function following surfactant deactivation." *J Appl Physiol* 1981; 51: 895-904.
- Okamoto, VN, Borges, JB, Amato, MBP. Recruitment maneuvers in the acute respiratory distress syndrome. *Update in intensive care and emergency medicine: Mechanical ventilation*. L. Brochard, Slutsky, A. Heidelberg, Germany, Springer - Verlag, 2003. no prelo.
- Pelosi, P, Brazzi, L, Gattinoni, L. "Prone position in acute respiratory distress syndrome." *Eur Respir J* 2002; 20: 1017-28.
- Pelosi, P, Goldner, M, McKibben, A, Adams, A, Eccher, G, Caironi, P, Losappio, S, Gattinoni, L, Marini, JJ. "Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study." *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 122-30.

- Petty, TL . "In the cards was ARDS: how we discovered the acute respiratory distress syndrome." *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 602-3.
- Piantadosi, S. *Clinical Trials: a methodologic perspective*. NY, John Wiley & Sons Inc, 1997.
- Poli de Figueiredo, LF, Malbouisson, LM, Varicoda, EY, Carmona, MJ, Auler, JO, JR, Rocha e Silva, M. "Thermal filament continuous thermodilution cardiac output delayed response limits its value during acute hemodynamic instability." *J Trauma* 1999; 47: 288-93.
- Ricard, JD, Dreyfuss, D, Saumon, G. "Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal." *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1176-80.
- Rimensberger, PC, Pache, JC, McKerlie, C, Frndova, H, Cox, PN. "Lung recruitment and lung volume maintenance: a strategy for improving oxygenation and preventing lung injury during both conventional mechanical ventilation and high-frequency oscillation." *Intensive Care Med* 2000; 26: 745-55.
- Rubinfeld, GD, Caldwell, E, Granton, J, Hudson, LD, Matthay, MA. "Interobserver variability in applying a radiographic definition for ARDS." *Chest* 1999; 116: 1347-53.
- Schiller, HJ, McCann, UG, 2nd, Carney, DE, Gatto, LA, Steinberg, JM, Nieman, GF. "Altered alveolar mechanics in the acutely injured lung." *Crit Care Med* 2001; 29: 1049-55.
- Stewart, TE, Meade, MO, Cook, DJ, Granton, JT, Hodder, RV, Lapinsky, SE, Mazer, CD, McLean, RF, Rogovein, TS, Schouten, BD, Todd, TR, Slutsky, AS. "Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group." *N Engl J Med* 1998; 338: 355-61.

- Takeuchi, M, Goddon, S, Dolhnikoff, M, Shimaoka, M, Hess, D, Amato, MBP, Kacmarek, RM. "Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury." *Anesthesiology* 2002; 97: 682-92.
- Tremblay, L, Valenza, F, Ribeiro, SP, Li, J, Slutsky, AS. "Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model." *J Clin Invest* 1997; 99: 944-52.
- Tremblay, LN, Miatto, D, Hamid, Q, Govindaran, A, Slutsky, AS. Injurious ventilation induces widespread pulmonary epithelial expression of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 messenger RNA. *Crit Care Med* 2002;30: 1693-700.
- 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: 357-62.
- Tsubo, T, Sakai, I, Suzuki, A, Okawa, H, Ishihara, H, Matsuki, A. "Density detection in dependent left lung region using transesophageal echocardiography." *Anesthesiology* 2001; 94: 793-8.
- Villagra, A, Ochagavia, A, Vatua, S, Murias, G, Del Mar Fernandez, M, Lopez Aguilar, J, Fernandez, R, Blanch, L. "Recruitment maneuvers during lung protective ventilation in acute respiratory distress syndrome." *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 165-70.
- Ware, LB, Matthay, MA. "The acute respiratory distress syndrome." *N Engl J Med* 2000; 342: 1334-49.
- Wauer, H, Groll, G, Von Dossow, V, Mading, K, Becher, G, Lachmann, B, Kox, WJ. Experimental results of using the "open lung concept". *Anaesthesiol Reanim* 2002; 27: 32-7.
- Webb, HH, Tierney, DF. "Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end- expiratory pressure." *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 556-65.

Weg, JG, Anzueto, A, Balk, RA, Wiedemann, HP, Pattishall, EN, Schork, MA, Wagner, LA. "The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome." *N Engl J Med* 1998; 338: 341-6.