RAQUEL BELMINO DE SOUZA

**Detecção da abertura e colapso alveolar
durante o ciclo ventilatório
através da tomografia de impedância elétrica
(Versão corrigida)**

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

Programa de: Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos
Amato

São Paulo

2011

RAQUEL BELMINO DE SOUZA

**Detecção da abertura e colapso alveolar
durante o ciclo ventilatório
através da tomografia de impedância elétrica
(Versão corrigida)**

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

Programa de: Fisiopatologia Experimental
Orientador: Prof. Dr. Marcelo Passos Britto
Amato

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Souza, Raquel Belmino de

Detecção da abertura e colapso alveolar durante o ciclo ventilatório através da tomografia de impedância elétrica / Raquel Belmino de Souza. -- São Paulo, 2011.

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

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Impedância elétrica 2.Tomografia por raios X 3.Ventilação mecânica 4.Colapso pulmonar 5.Lesão pulmonar aguda

USP/FM/DBD-300/11

DEDICATÓRIA

Aos meus pais pela grande dedicação, amor, força, apoio, sabedoria e amizade. Por estarem presentes em todos os momentos da minha vida e serem desde sempre o meu porto seguro.

Ao meu irmão pela sua amizade, amor, apoio e incentivo.

Ao Marcus, esposo e companheiro de jornada. Pelo seu amor, apoio e compreensão nos muitos momentos de ausência.

AGRADECIMENTOS

Ao Marcelo Amato, meu orientador, pela oportunidade oferecida, pelo exemplo de caráter e honestidade, pelo brilhantismo científico. Por me dar a mão nos momentos mais conturbados desta tese e me conduzir ao final dela, com paciência amizade e sabedoria.

À Susimeire Gomes, pela sua competência e responsabilidade. À grande amiga, “irmã” e companheira que encontrei nestes anos.

Ao Dr. Carlos Carvalho, por me aceitar no LIM, pela imensa competência, delicadeza, carinho e ajuda.

À Adriana Hirota, grande amiga e fortaleza. À sua sinceridade, competência e carinho.

Ao Marcelo Beraldo “Marcelinho”, o mineiro mais carioca que conheço, pela amizade e apoio ao longo destes anos.

Ao Eduardo Leite, pelo apoio, ensinamentos, carinho e competência.

Ao Mauro Tucci (Maurão), pelo apoio, amizade, carinho, disposição em ajudar a qualquer hora e ensinamentos.

Ao Vinícius Torsani, pela sua amizade, humanidade, carinho e ajuda.

À Roberta Ribeiro (Robertinha), grande nova aquisição para o LIM. Agradeço pelo alto-astrol, ajuda, amizade e carinho.

À Neide Ribeiro pelo carinho e disposição em ajudar sempre que eu precisei.

À Otília Batista, pela ajuda e carinho nos experimentos.

Ao Guilherme Buzon, pela ajuda, amizade, companheirismo e carinho.

Ao Érick Leon, pela grande força e ajuda fundamental para a concretização desta tese e pela disposição em ajudar sempre que preciso.

Ao João Batista, pelo incentivo, ensinamentos e amizade.

Ao Harki Tanaka que tanto ajudou na minha adaptação ao LIM.

Ao Maurício Galizia responsável pela minha chegada ao LIM.

Às minhas grandes amigas Rosiane Boabaid e Dafne Bourguignon que tanto me ajudaram e deram força para vir para São Paulo, oferecendo abrigo físico e emocional sempre que necessário.

Às minhas amigas e “irmãs”, de formação, Adriane Cruz e Alessandra Penna que estão até hoje presentes na minha vida, com quem criei uma amizade sólida baseada no carinho, honestidade, proteção e apoio incondicionais. À minha amiga Fernanda Daniel, a prova de que a distância não enfraquece as amizades.

À Dra. Zina, ao Luiz Alberto e demais amigos do Instituto Fernandes Figueira, por me ensinarem a postura médica que preservo até hoje, além dos ensinamentos. E que entendendo e apoiando no meu momento de partir, me ajudaram a chegar onde jamais imaginaria.

A adorável equipe da Pediatria do Hospital Polícia Militar do Estado do Rio de Janeiro, que me ajudou a crescer como médica e entendeu o meu momento de partir. Guardo um profundo sentimento de carinho por todos.

À equipe Médica da UPNI que sempre entendeu a minha correria e apoiou. Aos grandes amigos que conquistei; Ana Cláudia, Evelyn, Tatiana, Bruno, Leonardo, Paulinho, Flávio, Rafael, Mônica e Sérgio. À equipe de Enfermagem, pela amizade e ajuda no dia-a-dia.

À equipe da UTI pediátrica do Hospital Santa Cecília, que me recebeu e apoiou por tanto tempo. Aos grandes amigos que lá fiz como a Leila, Tatiana e Carlos Yamashita.

Aos meus amigos e minha família da vida, grandes parceiros e incentivadores, Flávia Arruda, Simone, Almir, Luciana e Daniele.

A minha família conquistada com a chegada do Marcus, meus sogros e meus companheiros de jornada, pelo carinho e apoio, minha cunhada Lídia e meus sobrinhos Lidiane e Djalma.

À minha cunhada Renata, pelo carinho e amizade por todos estes anos e pelos meus sobrinhos Vinícius e Caio.

Aos amigos não citados por nomes, mas que em algum momento fizeram parte da minha vida e que ajudaram a construir quem eu sou.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Siglas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1 VILI: abertura e fechamento alveolar cíclico.....	2
1.2 Tomografia de Impedância Elétrica.....	4
2. OBJETIVOS.....	7
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	9
3.1 Preparo dos animais.....	10
3.2 Monitorização.....	11
3.3 Métodos de Imagem.....	12
3.3.1 Tomografia de Impedância Elétrica.....	12
3.3.2 Tomografia computadorizada.....	15
3.4 Protocolo experimental.....	16
3.4.1 Primeira Parte: Pré-lesão pulmonar.....	16
3.4.2 Segunda Parte: Pós-lesão pulmonar.....	17
3.5 Análise de Imagens.....	18
3.5.1 Tomografia Computadorizada.....	18

3.5.1.1 Colapso.....	20
3.5.1.2 “Tidal Recruitment”	20
3.5.2 Tomografia de Impedância Elétrica	21
3.5.2.1 Pressão alveolar	21
3.5.2.2 Detecção de TR - Método1.....	24
3.5.2.3 Detecção de TR - Método 2	28
3.6 Análise Estatística.....	31
4. RESULTADOS.....	32
4.1- Colapso expiratório – Tomografia computadorizada	33
4.2- “Tidal Recruitment” - Tomografia computadorizada	34
4.3- “Tidal Recruitment” – Método 1	35
4.4-“Tidal Recruitment” – Método 2	36
4.5- Pressões de Platô	38
4.6-Análises entre Métodos1,2 e Tomografia computadorizada.....	39
5. DISCUSSÃO	44
5.1 - Tomografia computadorizada – Colapso.....	45
5.2- Detecção de abertura e fechamento alveolar cíclico TC e TIE.....	46
5.3-Avaliação de TR entre os 2 Métodos de TIE em relação a TC.....	51
6. CONCLUSÃO.....	54
7. ANEXOS.....	55
8. REFERÊNCIAS.....	60

Lista de Abreviaturas

SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
VILI	do inglês “ <i>Ventilator Induced Lung Injury</i> ”- Lesão pulmonar induzida pela ventilação.
VALI	do inglês “ <i>Ventilator Associated Lung Injury</i> ”- Lesão pulmonar associada a ventilação.
PEEP	do inglês “ <i>Positive End Expiratory Pressure</i> ”- Pressão expiratória final positiva.
LPA	Lesão pulmonar aguda
TR	do inglês “ <i>Tidal Recruitment</i> ”- Recrutamento durante a ventilação corrente, ou abertura e fechamento alveolar a cada ciclo respiratório.
P.Platô	Pressão de Platô
VT	do inglês “ <i>Tidal Volume</i> ” - Volume corrente.
SDOM	Síndrome de disfunção orgânica múltipla
FR	Frequência respiratória
Rel i:e	Relação tempo inspiratório: tempo expiratório
V/Q	Relação ventilação-perfusão
FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
CPAP	do inglês “ <i>Continuous Positive Airways Pressure</i> ”- Pressão positiva contínua sobre as vias aéreas
TIE	Tomografia de Impedância Elétrica
MRA	Manobra de Recrutamento Alveolar
PCV	Modo ventilatório Pressão Controlada, do inglês “ <i>Pressure Controlled Ventilation</i> ”.

ROI	do inglês “ <i>region of interest</i> ”- região de Interesse
VCV	Modo ventilatório Volume Controlado, do inglês “ <i>volume controlled ventilation</i> ”.
TC	Tomografia computadorizada.
RVD	do inglês “ <i>regional ventilation delay</i> ”, retardo de ventilação regional

Lista de Siglas

EV	via endovenosa
cmH ₂ O	centímetros de água
Vi	Volume na Inspiração
Ve	Volume na expiração
R	Resistência
Pi	Pressão na Inspiração
Pe	Pressão na Expiração
Fi	Fluxo na Inspiração
Fe	Fluxo na Expiração
seg.	segundos
PaO ₂	Pressão arterial de oxigênio
PaCO ₂	Pressão arterial de gás carbônico
SatO ₂	Saturação arterial de Oxigênio
Hb	Hemoglobina
Htc	Hematócrito
mA	mili-ampere

ml/kg mililitros/kilograma

l/min litros/min

Lista de Figuras

Figura 1- Imagem Impedância ao longo do tempo	13
Figura 2- Dados captados pelo NICO ₂ ® na TIE.....	14
Figura 3- Protocolo experimental pré-lesão pulmonar.....	17
Figura 4- Protocolo experimental pós-lesão pulmonar.....	18
Figura 5- Imagem de TC e TIE ilustrativa na altura da faixa de eletrodos.....	19
Figura 6- Ilustração do método de isovolume.....	23
Figura 7- Curva Pressão- Delta Z , princípio de abertura alveolar.....	25
Figura 8- Representação do Método1.....	26
Figura 9- Representação de curvas P-Z na TIE, Método1.....	27
Figura 10-TR regionalmente em PEEP 3cmH ₂ O após lesão pulmonar.....	28
Figura 11- Representação do Método2- TR.....	29
Figura 11a- Representação do Método2- Hiperdistensão.....	30
Figura 12- Abertura e fechamento alveolar pelos Métodos1 e 2.....	31
Figura 13a e b- Colapso expiratório em PEEP decremental pela TC.....	33-34
Figura 14a e b- “ Tidal Recruitment” em PEEP decremental, TC.....	35
Figura 15a e b- “ Tidal Recruitment” em PEEP decremental, Método1.....	36
Figura 16a e b - “ Tidal Recruitment” em PEEP decremental, Método2.....	37

Figura 17a e b - Pressão de Platô em PEEP decremental pré e pós-lesão pulmonar.....	38-39
Figura 18- Regressão linear TR, TC versus Método1.....	40
Figura 19- Regressão linear TR, TC versus Método2.....	40
Figura 20- Avaliação dos 2 Métodos de detecção de TR, curva ROC.....	41
Figura 21- ANOVA - abertura e fechamento alveolar cíclico pela TC.....	43
Figura 22- ANOVA - abertura e fechamento alveolar cíclico pelo Método1.....	43
Figura 23- Representação de alvéolos presentes em um pixel e suas variações no ciclo respiratório.....	49

Título: Detecção de abertura e colapso alveolar durante o ciclo ventilatório através da Tomografia de Impedância Elétrica

Resumo

Introdução: A Abertura e fechamento alveolar a cada ciclo respiratório (TR) é mecanismo de lesão pulmonar associada à ventilação mecânica. É frequente, especialmente em pacientes com lesão pulmonar aguda/ síndrome do desconforto respiratório agudo, mas pode ocorrer em pulmões normais, devido à pressão expiratória final positiva (PEEP) insuficiente. A fração inspirada de oxigênio (FiO_2) também pode ter um papel na modulação da lesão pulmonar: frações mais baixas, em situação de relação ventilação perfusão (V/Q) crítica, podem retardar o colapso alveolar. A Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) é uma nova ferramenta de imagem não invasiva, à beira do leito, que reconstrói imagens transversas da resistividade dos tecidos torácicos, obtidas a partir de uma corrente elétrica injetada por eletrodos colocados circunferencialmente no tórax. Atualmente, o padrão ouro de detecção de TR é a tomografia computadorizada (TC), que utiliza radiação, transporte de pacientes para sua execução, exigindo manobras que podem ocasionar a instabilização dos pacientes. Hipótese deste estudo: é possível detectar e quantificar a ocorrência de TR com TIE. **Métodos:** 7 suínos traqueostomizados, sob sedação, bloqueio neuromuscular e ventilação mecânica, foram submetidos a manobra de recrutamento alveolar (MRA) em pressão controlada, com pressão platô=50 cmH₂O, PEEP=35 cmH₂O, aplicada por 2 minutos. Seguiu-se ventilação com volume controlado, posição supina, volume corrente (V_T) = 10 ml/kg, fluxo 10l/min FR=10irpm, FiO_2 =100% e PEEP decremental (20-10-3cmH₂O), em passos de 10 minutos. Ao final de cada passo, os animais foram submetidos a uma pressão positiva contínua sobre as vias aéreas em dois níveis, quando se procedeu à TC: pressão de platô (representando inspiração) e PEEP (expiração). Imagens de TIE foram adquiridas continuamente. Os animais foram submetidos à nova MRA, repetindo-se o protocolo em FiO_2 =40%. Após lesão pulmonar (lavagem pulmonar com SF 0,9% até atingir $SpO_2 < 95\%$), os passos acima foram repetidos. Para detecção de TR pela TIE, dois métodos foram testados, um método original proposto por este estudo, baseado nas variações de complacência regional (pixel a pixel) ao

longo do volume corrente (Método1) e um método descrito em estudo recente por Putensen et al. (Método2). Ambos foram comparados à TC. **Resultados:** Ocorreu colapso progressivo durante PEEP decremental, sempre maior na $FiO_2=100\%$ (versus 40%) e após lesão (versus pré-lesão) para as PEEPs correspondentes. A análise de regressão linear, Métodos 1 e 2 para TR em relação à TC evidenciou; Método 1 - $R^2=0,578$ e Método 2 - $R^2=0,409$. As correlações foram melhores quando se considerou apenas as medidas a 100%: $R^2=0,756$ (Método 1) e $R^2=0,646$ (Método 2). Curva ROC; Método 1- área sob a curva: 0,86 e Método2 - 0,79. Regressão logística; Método1 superior ao Método2. Pela ANOVA avaliamos PEEP, lesão, FiO_2 e P.Platô na detecção de TR pela TC e Método1. A principal diferença foi não haver influência da FiO_2 sobre TR, Método1 **Conclusão:** O Método 1 foi superior ao Método2 na detecção de TR, com sensibilidade e especificidade suficiente para se avaliar a utilização clínica. A detecção de TR pelo Método1, não foi influenciada pela FiO_2 , ao contrário da TC. Estes achados foram compatíveis com os resultados de mecânica pulmonar (pressão de platô). Portanto, o Método1 foi mais sensível que a TC, pois foi capaz de detectar TR mesmo em situações de ventilação pouco acima do V/Q crítico nas situações de FiO_2 de 40%, ao contrário da TC. A TIE não sofreu alterações como o efeito de volume parcial como a TC.

Descritores: 1- Impedância Elétrica 2- Tomografia por raios-x 3- Ventilação mecânica 4- Colapso pulmonar 5- Lesão pulmonar aguda.

Title: Tidal recruitment detection by Electrical Impedance Tomography in an experimental model

Abstract

Introduction: Cyclic opening and closure of alveolar units during the respiratory cycle, or tidal recruitment (TR), is a harmful mechanism of ventilation induced lung injury. It is frequent, especially in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome patients, but can occur in normal lungs under mechanical ventilation, because of an insufficient PEEP. Oxygen concentration (FiO_2) can modulate collapse and low FiO_2 can delay it. Electrical Impedance tomography (EIT) is a noninvasive imaging tool that reconstructs a cross-sectional image of lung's regional resistivity using electrodes placed around the thorax. EIT is a useful imaging tool for regional ventilation monitoring, as proved by many studies. We hypothesized that is possible to detect and quantify the occurrence of TR by EIT. Seven pigs tracheostomized, sedated and using neuromuscular blockade were submitted to mechanical ventilation. A recruitment maneuver (RM) using plateau pressure = 50cmH₂O and positive end expiratory pressure (PEEP) = 35cmH₂O for 2 minutes was applied. After, animals were ventilated in volume controlled ventilation mode (VCV), with a tidal volume (V_t) = 10ml/kg, inspiratory flow=10l/min, respiratory frequency=10irpm, FiO_2 =100%. Decremental PEEP (20-10-3cmH₂O) steps were applied with 10 minutes intervals between them. Thoracic computed tomography (CT) images were done with a continuous positive airway pressure (CPAP) = Plateau pressure achieved in VCV and PEEP applied, simulating an inspiration and expiration respectively. EIT was acquired continuously during the protocol. RM was repeated and then protocol was repeated, using FiO_2 =40%. Lung injury was induced (with lung lavage - SF 0.9% until $\text{SpO}_2 < 95\%$). After protocol was repeated including both FiO_2 . Two TR detectors were tested; an original imaging tool created by our group (Method 1) and a second imaging tool created in a recent study by Putensen. (Method 2). Both

methods were compared to CT. **Results:** A progressive alveolar collapse during decremental PEEP was observed, always greater with $\text{FiO}_2=100\%$ (versus $\text{FiO}_2=40\%$) and after lung injury (versus before lung injury). Linear regression analysis for Methods 1 and 2 showed for Method1 $R^2=0.578$ and Method 2 $R^2=0.409$. Correlations were better when $\text{FiO}_2=100\%$ was considered individually; Method1 - $R^2=0.756$ and Method2 - $R^2=0.646$. ROC curve presented an area under the curve better for Method1 (0,86) related to Method2 (0,79). Logistic regression also showed better result for Method1. ANOVA was used to test influence of variables as PEEP, lung lesion, FiO_2 and Plateau pressure on tidal recruitment. Method1 and CT were tested. The main difference between them was that Method 1 was not influenced by FiO_2 . **Conclusion:** Method 1 was superior than 2 for TR detection with sufficient specificity and sensibility for a trial on clinical application. Tidal recruitment detection by Method1 was not influenced by FiO_2 , but it was for CT, what was supported by results of lung mechanic (plateau pressure). Under lower FiO_2 (40%) occurred an underestimation of TR by CT, once the change in ventilation occurs even in lower FiO_2 which is not detected by CT. CT is also influenced by partial volume effect, what didn't occurred with EIT.

Keywords: 1- Electric impedance 2-Tomography x-ray computed 3- Respiration artificial 4- Pulmonary atelectasis 5- Acute lung injury.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

Desde as primeiras descrições sobre a Síndrome do desconforto respiratório agudo na década de 60¹, ocorreram grandes avanços no conhecimento da fisiopatologia da Injúria Pulmonar Aguda ^{2,3}. O uso de estratégias de ventilação com o objetivo de melhorar as trocas gasosas e diminuir a heterogeneidade pulmonar tem proporcionado redução da morbidade e mortalidade dos pacientes com LPA/SDRA ^{4,5}. Entretanto, a ventilação mecânica pode contribuir como agravante e/ou perpetuador da lesão pulmonar e resposta inflamatória sistêmica, de origem pulmonar e/ou extrapulmonar. Desde a descoberta da VILI, estudos foram feitos com o objetivo de entender a sua fisiopatologia ⁶⁻¹⁰ e de prevenir a lesão pulmonar.

As estratégias de ventilação protetora têm por finalidade prevenção e redução da lesão pulmonar associada à ventilação (VALI). Estas incluem desde o controle de Pressão de platô e utilização de volumes correntes baixos, às manobras de recrutamento alveolar, que objetivam a reversão do colapso alveolar e melhora da oxigenação. Posteriormente, a escolha de uma PEEP ideal, mantém a abertura alveolar prevenindo o retorno do colapso, a abertura e fechamento alveolar cíclico, assim como a hiperdistensão alveolar ^{11,13-15}. Tais medidas modificaram a evolução dos pacientes críticos ^{4,5}.

Entretanto, apesar dos avanços acima citados, ainda há pontos controversos, tanto em relação à manobra de recrutamento alveolar, como na escolha de uma PEEP ideal¹³. Uma manobra de recrutamento inadequada, assim como uma titulação da PEEP ineficiente, pode ocasionar aumento e/ou retorno do TR^{11,12}.

1.1- Lesão pulmonar induzida/ associada à ventilação - abertura e fechamento alveolar cíclico

A abertura e fechamento alveolar cíclico, “*tidal recruitment*”, ocorre pelo colapso alveolar na expiração com recrutamento na inspiração. Juntamente

com o volume corrente elevado, o TR constitui um dos principais mecanismos de lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica, gerando o chamado atelectrauma⁶⁻¹⁰. No final da década de 80, Dreyfuss e cols⁹ demonstraram de forma eficaz ser o volume corrente elevado mais importante que elevados níveis pressóricos inspiratórios na lesão pulmonar e apontou o efeito benéfico da PEEP na melhora da oxigenação. Tschumperlin e cols¹⁰, demonstraram a nível celular os fatores envolvidos na VILI, apontando o estiramento excessivo, assim como repetitivo, como grande causador de morte celular.

Gattinoni e cols¹⁶ na década de 80, através de estudos com tomografia computadorizada, mostraram que a LPA/SDRA se caracteriza como uma doença heterogênea, com alvéolos colapsados e danificados coexistindo com áreas alveolares de função e conformação normais. Tal heterogeneidade acarreta aumento nas pressões de abertura alveolar principalmente sobre os alvéolos alterados¹⁷. Da mesma forma, o preenchimento alveolar por edema, constituído por proteínas e células inflamatórias, assim como as elevadas pressões de abertura que seguem a compressão alveolar contribuem para a inativação do surfactante¹⁸⁻²⁰. Consequentemente, há aumentando a tensão de superfície alveolar, predispondo ao maior colapso e necessidade de maiores pressões para reabertura alveolar. As elevadas forças de cisalhamento sobre o epitélio das vias aéreas distais e alvéolos, juntamente a lesão da membrana alvéolo-capilar, amplificados pelo processo repetitivo, aumentam a lesão pulmonar e perpetuam a resposta inflamatória²¹. Portanto, o TR é ao mesmo tempo consequência e combustível para a resposta inflamatória sistêmica relacionada à LPA/SDRA.

A abertura e fechamento alveolar cíclico é consequência dos diferentes mecanismos citados acima, entretanto em todas as situações é consequente de um volume pulmonar expirado final insuficiente, devido a uma PEEP inadequada e, portanto pode ocorrer em situações de VT baixos. A utilização da PEEP mantém o alvéolo estável, prevenindo a ocorrência, ou recorrência do TR, com surfactante e alvéolos permanecendo com suas funções adequadas.

Pulmões normais submetidos à ventilação mecânica também sofrem TR. O relaxamento diafragmático que ocorre nas anestésias, assim com sedação e

bloqueio neuromuscular, torna necessária a utilização de uma PEEP mais alta, o que se negligenciado pode acarretar tanto o TR, como atelectasias pulmonares fixas.

Outro fator importante e fortemente relacionado ao TR é a concentração de oxigênio utilizada, especialmente no contexto de uma PEEP limítrofe/insuficiente onde ocorrem situações de V/Q crítico nas vias aéreas distais²², caracterizando a quase ausência de ventilação. Joyce e Hedenstierna²³⁻²⁵ demonstraram que elevada FiO_2 é responsável por acelerar o colapso alveolar, por um processo denominado de atelectasia de reabsorção. A presença de N_2 no alvéolo e vias aéreas distais retarda este processo, por um efeito mecânico de preenchimento alveolar, uma vez que o O_2 é rapidamente absorvido.

O TR por outro lado, tem sua ocorrência “silenciosa”, pois detecção precoce a beira do leito não é fácil, pois os dados laboratoriais como radiografia de tórax, oximetria de pulso, gasometria arterial, índices de oxigenação e dados relativos à mecânica ventilatória, tendem a mostrar alterações relativas ao colapso alveolar já instalado, tanto nos casos de um pulmão com injúria pulmonar quanto em um pulmão normal.

A tomografia computadorizada é um exame capaz de detectar este fenômeno, mas apresenta dificuldades, como o transporte do paciente para o local de exame, a exposição à radiação e instabilidade respiratória e hemodinâmica. Estes podem correr pelo uso de pausas respiratórias em geral pelo uso de CPAP's, para a detecção dos colapsos inspiratório e expiratório. A tomografia de impedância elétrica por outro lado caracteriza-se por ser uma ferramenta que fornece imagens funcionais de ventilação e ser acessível à beira do leito. Desta forma pode assumir importante papel na monitorização e detecção precoce do TR.

1.2- Tomografia de Impedância Elétrica

Há algumas décadas a criação de imagens a partir da distribuição da impeditividade (impedância de uma unidade cúbica de tecido) dos tecidos a corrente elétrica, pareceu viável, pelo fato de haver grande variação de impeditividade entre os tecidos. De forma simplificada, a impedância elétrica

significa a resistência dos tecidos ao fluxo de correntes elétricas de forma alternada. Na década de 80 ²⁶ foi criada a primeira máquina de impedância elétrica, que como as demais máquinas até hoje desenvolvidas, apresenta como princípio, medir a distribuição da impeditividade dentro de um volume. O pulmão possui impeditividade cinco vezes maior que o restante dos tecidos moles do tórax, evidenciando variações grandes com a ventilação, constituindo-se, portanto um ótimo sítio de estudos. No caso da tomografia de impedância elétrica de pulmão uma faixa de eletrodos é disposta em torno do tórax, formando uma circunferência²⁷. Ocorre injeção de uma corrente elétrica alternada de baixa voltagem pelos eletrodos em pares e a voltagem gerada é lida pelos demais eletrodos, percorrendo toda a circunferência de forma rápida²⁷. Esta voltagem dependerá das propriedades resistivas e de capacitância dos tecidos. A máquina utilizada neste estudo possui 32 eletrodos, sendo capaz de gerar 50 imagens/segundo²⁸. A leitura é convertida através de uma matriz de reconstrução em uma imagem transversa do tórax. Com a entrada de ar nos pulmões ocorre um aumento na impeditividade, pela característica do ar como isolante elétrico, o que é traduzido como um sinal positivo. Com a saída do ar há decréscimo do sinal.

Nas últimas décadas estudos têm mostrado a tomografia de impedância elétrica como ferramenta útil para monitorização de ventilação regional pulmonar²⁷. Tem sido utilizada em situações de ventilação mecânica, pulmão normal e doente ^{29, 29,30}, neste último considerando a heterogeneidade pulmonar da LPA ³¹⁻³³. Uma relação linear na variação da ventilação pela TIE com aumento de PEEP³³⁻³⁴ foi evidenciada e mais recentemente estudos mostraram a sua utilidade em situações como pneumotórax³⁵, monitorização de recrutamento alveolar, detecção de colapso e titulação da PEEP³⁶⁻³⁸. Portanto a TIE pode ter grande importância nas decisões à beira do leito.

Uma das grandes vantagens da TIE é ser uma ferramenta de imagem não invasiva, com grande resolução temporal (superior à tomografia computadorizada), com a capacidade de fornecer imagens funcionais de ventilação regional do pulmão em tempo real. Tal fato permitiria a detecção da

abertura e fechamento alveolar cíclico, devido a grande variação temporo-espacial associada ao evento e desta forma possibilitando a sua detecção e intervenção precoces, evitando as consequências indesejáveis relacionadas ao TR.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

1. Estudar abertura e fechamento alveolar cíclico em modelo experimental de suínos, sob ventilação mecânica, em pulmão normal e com depleção de surfactante (lesão pulmonar) em diferentes níveis de PEEP e FiO_2 por Tomografia Computadorizada e Tomografia de Impedância Elétrica.
2. Desenvolver uma ferramenta capaz de detectar abertura e fechamento alveolar cíclico pela Tomografia de Impedância Elétrica.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1-Preparo dos animais

Os experimentos foram realizados em animais da raça Pernalam. Sete animais com peso $28,4 \pm 0,77$ Kg (Média $\pm$ desvio padrão) foram utilizados. O protocolo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram administradas medicações sedativas e anestésicas via intramuscular (Midazolam-0,5mg/kg, Quetamina-5,0 mg/kg e Acepromazina 0,1mg/kg) antes do transporte dos animais para a mesa de experimento. Os pêlos do dorso e região ventral torácica foram aparados antes da colocação da cinta de eletrodos e monitorização eletrocardiográfica, para maior aderência do gel e redução de interferência de sinal. Os animais foram colocados em mesa própria em posição supina com inclinação a zero grau. Oxigênio com fluxo de 5l/min, via máscara oronasal, foi administrado enquanto os acessos venosos periféricos foram puncionados (orelhas) e intubação orotraqueal realizada com cânula orotraqueal número 7,5 com cuff, após administração de Propofol – 3,0 mg/kg EV. Os animais foram então acoplados ao ventilador mecânico Newport e500 Wave Ventilator® - (Newport Medical Instruments, Inc. EUA).

Acessos venosos profundos foram puncionados, veia jugular interna direita e esquerda, com inserção de cateteres duplo lúmen para infusão de hidratação venosa, expansão volêmica quando necessária e infusão de sedação contínua e bloqueador neuromuscular. As drogas utilizadas foram: Quetamina- 2,0 mg/kg/h (anestésico), Midazolam-0,5mg/kg/h (sedativo), Tiopental- 2,5mg/kg/h (barbitúrico, administrado como sedativo) e Pancurônio - 0,4mg/kg/h(bloqueador neuromuscular). A artéria femoral foi puncionada com inserção de cateter para coleta de gasometria arterial e monitorização de pressão arterial invasiva. Por fim foram realizadas traqueostomia, com troca de cânula

oro-traqueal por outra de mesmas dimensões (diâmetro interno = 7,5 mm) e vesicostomia para coleta de urina e monitorização de diurese por sonda vesical.

Critério para inclusão: Os animais foram submetidos a uma manobra de recrutamento alveolar utilizando Pressão de Platô=35cmH₂O, PEEP=15cmH₂O, FR=25irpm, Tempo insp.1.2seg, Relação I:E=1:1, FiO₂=100%, por 2 minutos. Logo após, os animais foram mantidos com P.Platô=20cmH₂O, PEEP=10cmH₂O, mantendo-se os demais parâmetros. Após 10 minutos foi coletada gasometria arterial. Os animais que apresentaram soma de PaO₂+PaCO₂ > 400mmHg, foram considerados como possuindo pulmão normal e foram incluídos no protocolo.

3.2- Monitorização

Para monitorização hemodinâmica foi utilizado monitor multiparamétrico Dixtal® Portal DX 2020 (Dixtal, São Paulo, Brasil), que fornece dados de ritmo e frequência cardíaca por eletrocardiograma, através de eletrodos colocados na região anterior do tórax. A pressão arterial sistêmica foi monitorada de forma invasiva por cateter inserido em artéria femoral, utilizando-se o mesmo monitor.

Para monitorização respiratória foram utilizados: a) oximetria de pulso, com valores de SpO₂ contínuo, através do monitor Dixtal acima descrito; b) gasometria arterial com análise por aparelho ABL800FLEX™ ® (©Radiometer Medical Aps, Dinamarca), que fornece dados de pH, PaO₂, PaCO₂, bicarbonato, base-excess, SatO₂ e Hb e Htc, além de Na, K, Ca e lactato; c) capnografia volumétrica "main-stream" através do monitor NICO₂® (Dixtal Biomédica Ind. Com. Ltda, Manaus, Brasil) - acoplado a um pneumotacógrafo de pressão diferencial da Respironics® (fornecendo medidas de fluxo e pressão proximal a 100 Hz), - conectado entre a cânula endotraqueal e o "Y" onde se acopla o circuito do ventilador mecânico. Obtivemos, portanto, dados de End-Tidal-CO₂ e dados de mecânica ventilatória (Pressão de Platô, PEEP, VT, Fluxo, Resistência e Complacências estática e dinâmica). Todos os dados do NICO₂® e seu respectivo pneumotacógrafo foram sincronizados em tempo real às imagens do aparelho de impedância elétrica, (coletados a uma taxa de aquisição de 50

Hz), fazendo-se uma média simples de cada 2 aquisições sequenciais do NICO, para re-amostragem a 50 Hz.

3.3- Métodos de Imagem

3.3.1- Tomografia de Impedância Elétrica:

O aparelho de tomografia de impedância elétrica utilizado foi fabricado conjuntamente pelo Laboratório de Pneumologia Experimental, Dixtal, Escola Politécnica e o Instituto de Matemática Aplicada da USP. São necessários 32 eletrodos equidistantes dispostos linearmente em torno do tórax, 3 cm acima do apêndice xifoide, ou abaixo do terceiro espaço intercostal.

Os eletrodos injetam corrente elétrica alternada de baixa voltagem (entre 5-10mA), com frequência de 125KHz. A injeção é feita por pares de eletrodos que são selecionados num padrão rotatório e sequencial, sempre preservando 3 eletrodos passivos entre os pares injetores. A diferença de potencial lida pelos demais pares de eletrodos (cada par de leitura diferencial é também intercalado por 3 eletrodos pertencentes a outros pares de leitura) é fornecida a um algoritmo de reconstrução de imagens que gera uma matriz de 32x32 pixels, que depois é interpolada para outra matriz de 128x128 pixels. Uma imagem relativa da impedância elétrica da seção transversa do tórax é gerada, tendo-se por base uma referência coletada em algum momento anterior (usualmente os segundos iniciais que seguem o início da monitorização pela máquina).

Aumentos no volume de ar presente no parênquima pulmonar, principalmente na faixa de cobertura dos eletrodos (aproximadamente 6 cm de espessura, aumentam o sinal da impedância. E vice versa, quando há a saída de ar dos pulmões, ocorre redução do volume de ar na seção transversa do tórax e redução do sinal da impedância elétrica nos pixels representados. Portanto, variações da impedância média dos pixels ao longo do tempo podem ser vistas em tempo real, fornecendo um sinal análogo a um sinal de pletismografia por indutância (Figura1). Assim como na pletismografia de indutância, estas variações de volume se correlacionam muito bem às variações de volume pulmonar total, mas seriam mais propriamente correlacionadas às variações de

volume da seção transversa em questão. O valor de cada pixel evidencia a variação da impedância local, representada como um percentual do seu valor inicial ou em percentual do seu valor de referência (que é escolhido pelo pesquisador).

Durante aquisição dos dados, imagens eram obtidas em tempo real para ajudar na execução dos experimentos. Entretanto, apenas os dados de voltagem foram armazenados para posterior análise "off-line". Na análise off-line, os dados de voltagem eram mais uma vez processados pelo algoritmo de reconstrução de imagens, produzindo-se um arquivo de imagens (50 imagens/segundo) que já contava com uma filtragem temporal (ao nível do pixel), de acordo com critérios selecionados pelo pesquisador. Tipicamente, escolhia-se uma frequência de corte intermediária entre a frequência respiratória e a frequência cardíaca, tentando-se minimizar as perturbações causadas pela perfusão pulmonar associada aos batimentos cardíacos. Embora estas perturbações sejam pequenas em amplitude, elas podem alterar uma análise mais detalhada da ventilação pulmonar, principalmente quando se trabalha com valores de volume corrente mais baixo.

Logo a seguir, uma segunda filtragem temporal foi realizada, utilizando-se a técnica de "gating", onde vários ciclos respiratórios são superpostos ou pro-mediados, sincronizados de acordo com as marcações de início e final do ciclo respiratório. Tipicamente, esta segunda filtragem era feita a partir de 20 ciclos respiratórios consecutivos, considerados como representativos de uma situação de "steady-state". A vantagem desta segunda técnica é a sua grande capacidade de filtrar fenômenos assíncronicos ao ciclo respiratório, sem perda dos componentes de alta frequência do sinal.

Finalmente, este arquivo de imagens foi analisado por uma ferramenta de software especialmente desenvolvida para o cálculo da abertura e fechamento alveolar cíclico combinando imagens filtradas de EIT e dados de mecânica pulmonar (Figura 2). Esta ferramenta foi criada no laboratório de pneumologia experimental e, resumidamente, integra as informações de fluxo e pressão para cálculo da resistência de vias aéreas, com posterior estimativa da pressão alveolar a cada 20 msec. Os traçados de impedância elétrica (pixel a pixel), também obtidos a cada 20 msec, são então analisados com referência às variações de pressão alveolar.

3.3.2- Tomografia Computadorizada

Após preparo os animais foram levados ao setor da radiologia do Hospital das Clínicas INRAD, onde os experimentos foram realizados. Foi utilizado o aparelho de tomografia Multislice Philips MX8000 (Philips Medical Systems®, Cleveland, USA. Foram padronizados seguintes parâmetros de aquisição; FOV 268 mm, espessura 2 mm, reconstrução 5 mm, 120Kv, 150mA, tempo corte 1seg., dose 10,5 mGy por corte, resolução 512x512 pixels.

A tomografia computadorizada mede a densidade radiográfica dos tecidos, que é dependente do quanto de feixe de raio-x é absorvido pelos tecidos. De acordo com suas propriedades físicas (peso atômico), quanto maior a absorção maior será a densidade do tecido, numa relação aproximadamente linear. A distribuição desta densidade é representada por uma ampla faixa que abrange desde o ar até o osso, sendo estes os 2 extremos de baixa e alta densidade respectivamente^{39,40}. A análise quantitativa é baseada na frequência de distribuição dos números da TC (um número para cada pixel na imagem), que representam o coeficiente de atenuação linear do raio-X associado ao pixel em questão. Por convenção, os números da TC são expressos em Unidades Hounsfield (HU), onde 0 HU se refere a água (usada como referência de calibração), -1000 HU ao ar e +1000HU ao osso, aproximadamente. Tipicamente, o sangue e tecido pulmonar encontram-se na faixa de +20 a +40HU^{39,40}

A tomografia de alta resolução gera uma imagem tomográfica de matriz de 512 linhas x 512 colunas, cujo menor “pedaço” é o pixel. O voxel é a reconstrução tridimensional, volumétrica da densidade radiográfica média. O tecido pulmonar tem uma grande proporção de ar, o que faz com que sua densidade seja bem menor que outros tecidos orgânicos, como mediastino e partes moles. Isto torna as análises pulmonares relativamente claras, pelas baixas densidades. Neste estudo, a tomografia computadorizada foi utilizada nos seguintes passos de protocolo expostos abaixo.

3.4 - Protocolo experimental

Os animais foram transportados para a mesa da tomografia e lá colocados em posição supina a zero grau. Após monitorização, acoplamento de TIE e ajuste de tomografia computadorizada iniciou-se o protocolo, que foi dividido em 2 etapas , pré-lesão pulmonar e pós-lesão pulmonar.

3.4.1- Primeira Parte: pré-lesão pulmonar

Os animais foram submetidos à manobra de recrutamento alveolar em PCV, com Pressão Platô = 50cmH₂O, PEEP = 35cmH₂O, FR = 20irpm, Tempo insp. = 1.24seg, Relação I:E = 1:1, FiO₂ = 100%, por 2 minutos. Após, foram mantidos com os seguintes parâmetros em VCV: V_T = 10 ml/kg, FR=10irpm, Fluxo inspiratório = 10 l/min, Relação I:E = 1:1, FiO₂=100%. Uma PEEP decremental foi empregada, utilizando os seguintes valores em sequência: 20cmH₂O, 12cmH₂O e 3cmH₂O, permanecendo 10 minutos em cada passo. Ao final de cada passo, foram aplicados CPAPs com os valores de pressão similares aos valores de Pressão Platô (simulando pausa inspiratória) e PEEP (simulando pausa expiratória) obtidos em cada passo, respectivamente. Nestes momentos foram realizadas as aquisições de TC (Figura 3). As imagens de tomografia de impedância elétrica foram adquiridas continuamente durante todos os passos do protocolo.

Nova manobra de recrutamento alveolar foi executada com os mesmos parâmetros anteriormente aplicados. O protocolo foi repetido, utilizando-se FiO₂=40%.Entretanto não foram realizados a “pausa inspiratória” em PEEP=20cmH₂O e o passo com PEEP=3cmH₂O (Figura 3).

Após o término da primeira parte os animais sofreram lavagem pulmonar com solução salina a 0.9% - 30 ml/kg, através de um sistema conectado a cânula orotraqueal (traqueostomia). A drenagem do líquido foi feita de forma passiva, por gravidade e por aspiração por sonda traqueal. As lavagens foram feitas de forma repetida até oximetria de pulso com $\text{SpO}_2 < 95\%$. O objetivo era a retirada de surfactante com consequente aumento da abertura e fechamento alveolar cíclico. Após lavagem iniciou-se a segunda parte do protocolo.

3.4.2- Segunda parte: Pós-lesão pulmonar

Os passos com $\text{FiO}_2=100\%$ foram seguidos da mesma forma como já exposto e mostrado na Figura 3. Entretanto nesta parte foi feito o passo com PEEP=3cmH₂O, $\text{FiO}_2=40\%$, que não fora realizado pré-lesão pulmonar (Figura 4).

3.5-Análise de Imagens

3.5.1- Tomografia Computadorizada

Foram analisadas as reconstruções de 5mm de espessura, um total de 12 cortes para cada série de tomografia, compreendendo a faixa de impedância e sua abrangência, que equivale a 6 cm de espessura. Através do programa Osiris Medical Imaging Software versão 4.19 (University Hospital of Geneva) as análises iniciais foram feitas. Por este programa foram delineadas manualmente regiões de interesse, no caso parênquima pulmonar. Foram excluídos parede torácica, grandes vasos, áreas de efeito de volume parcial e mediastino. Cada corte teve sua região de interesse individualizada, respeitando-se os mesmos padrões. Neste estudo foram feitas 2 regiões de interesse, uma anterior e outra posterior, definidas pela faixa da tomografia de impedância elétrica, 16 eletrodos anteriores e 16 posteriores como figura abaixo (Figura 5).

Figura 5- da esquerda para a direita- disposição dos eletrodos no tórax imagem de TC, imagem transversa do tórax mostrando eletrodos e região de interesse, imagem de T1E referente ao passo do protocolo em questão

Através de outro programa de análise de imagens ⁴¹ foram gerados histogramas compostos de distribuição de densidades radiológicas do parênquima pulmonar, combinando todos os voxels presentes nas ROIS individuais desenhadas no programa Osiris. De cada passo em que foi efetuada TC, foram retirados 12 cortes justapostos, feitas suas ROIs respectivas e estas analisadas pelo programa acima. Sabendo-se a frequência de distribuição numérica da TC para uma ROI e o volume total desta ROI, é possível calcular a massa de tecido ou parênquima pulmonar (incluindo-se vasos, sangue, debris, e água extra-celular, todos com densidade em torno de 0 HU), e a relação (gás/tecido)^{39,40,42,43} conforme fórmulas abaixo:

$$\text{Massa de tecido} = \text{volume da ROI} \times \left(\frac{1000 + HU_{med}}{1000} \right)$$

$$Gás\% = \frac{\text{volume de gás}}{\text{volume de gás+tecido}}$$

$$\text{ou, } Gás\% = \frac{\text{Densidade média do voxel}}{\text{Densidade do ar} - \text{Densidade tecido}}$$

$$\text{ou, } Gás\% = \frac{HU_{med}}{-1000}$$

E

$$\text{Tecido \%} = (1 - Gás\%)$$

Como exemplo, uma ROI de densidade média -1000 HU, é composta exclusivamente de gás, uma de 0 HU é composta exclusivamente de água ou de tecidos com densidade próxima a água e uma ROI com densidade média - 600 HU, terá 60% gás e 40% tecido.

3.5.1.1- Colapso alveolar

Foram definidos 4 compartimentos pulmonares, já definidos em estudos prévios^{40,42}:

- Tecido hiperaerado (-1000 a -901 HU)
- Tecido aerado (-900 a -501 HU)
- Tecido pobremente aerado (-500 a -101 HU)
- Tecido não aerado (-100 a +100 HU) => Colapso alveolar

Para o nosso estudo a faixa de densidade de interesse é de +100 a -100HU (compartimento não aerado) onde se concentra o colapso alveolar.

3.5.1.2- “Tidal Recruitment”

A forma atual (mais comumente utilizada na literatura) de análise da abertura e fechamento alveolar cíclico utiliza os dados de massa (gramas%), na faixa de - 100 a + 100HU, conforme fórmula abaixo:

$$TR (\%) = \left[\left(\frac{\text{massa não aerada expiratória}}{\text{massa total de tecido expiratória}} \right) - \left(\frac{\text{massa não aerada inspiratória}}{\text{massa total de tecido inspiratória}} \right) \right] \times 100 \quad (\text{unidade gramas})$$

Neste trabalho, porém, para o cálculo de TR na tomografia computadorizada, utilizamos as variações de percentual de volume não aerado (ao invés de seu percentual em massa), relativos ao mesmo compartimento (compartimento não aerado). O motivo desta preferência pelo cálculo volumétrico se deve a dois motivos: a) um dos objetivos principais deste estudo

era comparar os presentes resultados com os recentes resultados obtidos por estudo recente de Putensen. Neste uma boa correlação foi encontrada entre abertura e fechamento alveolar por volume % na TC e TIE; e b) por motivos teóricos, que apresentaremos na discussão cálculo volumétrico deveria apresentar uma melhor correlação com os achados da TIE.

Assim, para o cálculo do TR, utilizamos a fórmula abaixo⁴⁴:

$$\text{TR (\%)} = \left[(\text{Volume não aerado expiratório} / \text{Volume total expiratório}) - (\text{Volume não aerado inspiratório} / \text{Volume total inspirado}) \right] \times 100 - \text{Unidade (cm}^3\text{)}$$

3.5.2- Tomografia de Impedância Elétrica

Foram utilizados 2 métodos de detecção de abertura e fechamento alveolar cíclico pela tomografia de impedância elétrica; Método 1, criado no laboratório de Pneumologia Experimental e Método 2 , método descrito por Putensen em estudo recente^{45,46}.

3.5.2.1 – Pressão alveolar

Para o desenvolvimento da ferramenta de análise de abertura e fechamento alveolar cíclico (Método 1) foram utilizados os dados de pressão de vias aéreas e fluxo obtidas a partir do NICO₂® em conjunto com as imagens de TIE para a estimativa das variações de mecânica e complacência regionais. A TIE é capaz de detectar precisamente variações de volume regionais, como já mostrado em estudos anteriores^{27, 31,32}. Entretanto, era necessário desenvolver uma forma de estimar o valor das pressões alveolares e pleurais regionais.

A pressão alveolar média para todo o pulmão foi calculada de acordo com o conceito de isovolume proposto por Otis⁴⁷. Segundo este método, a complacência pulmonar não é fixa, podendo variar de acordo com o volume

pulmonar acima da capacidade residual funcional. Outro princípio deste método é a de que, em condições de ventilação normal (ao nível do volume corrente), a histerese do pulmão não é significativa. Logo, para um mesmo volume pulmonar acima da capacidade regional funcional, as pressões elásticas são iguais durante a inspiração e expiração. Logo, a partir da equação do movimento temos:

$$P_i = E \times V_i + R \times F_i + K \quad \text{e} \quad P_e = E \times V_e + R \times F_e + K$$

Onde P_i e P_e representam a Pressão inspiratória e expiratória respectivamente, E é a elastância, V_i e V_e são volume inspiratório e expiratório respectivamente, F_i e F_e representam Fluxos inspiratório e expiratório respectivamente, R resistência e K uma constante. Desde que $V_i = V_e$, com o mesmo valor de E para Inspiração e Expiração, pode-se subtrair ambas as equações da seguinte forma:

$$(P_i - P_e) = R \times (F_i - F_e)$$

e

$$R = \frac{(P_i - P_e)}{(F_i - F_e)}$$

Após chegarmos ao valor de R , podemos reintroduzir este valor na primeira equação e calcular E para cada par de $V_i = V_e$. Desta forma temos múltiplos valores de E ao longo da respiração dependendo do volume pulmonar na inspiração, acima da CRF. Representação abaixo (Figura 6)

Assim um grande número de valores diferentes de elastância foi calculado considerando cada par de isovolume. Como a elastância poderia mudar ao longo da respiração, as pressões alveolares poderiam exibir um aumento ou redução não linear ao longo da respiração. Por esta forma de cálculo eleva-se a sensibilidade a modificações de complacência pulmonar típicas da hiperdistensão pulmonar (redução da complacência ao longo da insuflação pulmonar) ou do recrutamento pulmonar durante o volume corrente (aumento da complacência ao longo da insuflação pulmonar). Para a construção da ferramenta do TR (Método1) as pressões alveolares foram calculadas em vários pontos ao longo da curva, assim como várias resistências.

Para as variações de pressão pleural, foi assumido que enquanto, valores absolutos de pressão pleural são muito diferentes ao longo de um eixo vertical, as mudanças observadas após certo aumento de volume são muito similares ao longo deste eixo. Isto já foi validado em estudos anteriores com animais e é utilizado também para cálculos de pressão transpulmonar em estudos clínicos. Considerando que a complacência da parede torácica é constante ao longo do volume corrente podemos concluir que as diferenças na inclinação da curva:

Delta Z (ΔZ) versus Delta Pressão alveolar média (ΔP_{alvm})

representam variações na complacência do pulmão, sem sofrer influência das propriedades da parede torácica.

3.5.2.2 – Cálculo de TR – Método1

Este método calcula a complacência regional pixel a pixel ao longo do volume corrente. O conceito teórico para a criação desta ferramenta é a de cada pixel representa uma amostra de unidades pulmonares em paralelo com a mesma complacência. A complacência de cada unidade é constante se a unidade estiver aberta e é zero se a unidade estiver fechada. Assim, as unidades têm propriedades elásticas ideais se abertas e as mudanças na complacência do pixel (pixel ΔZ / Alveolar ΔP) necessariamente indicam a adição, ou recrutamento de novas unidades dentro do pixel. Durante a insuflação pulmonar se o número de unidades de pulmão se mantem constante dentro do pixel, o gráfico resultante de pixel ΔZ x Alveolar ΔP será uma reta com inclinação fixa. Esta inclinação representa a complacência do pixel, proporcional ao número de unidades. Desta forma, quando há o recrutamento de novas unidades alveolares este deve ser representado por um aumento na inclinação da reta ao longo da insuflação.

Entretanto, para quantificar o montante de recrutamento na insuflação é preciso considerar que o aumento da inclinação no final da inspiração por ocorrer por dois fenômenos; a expansão elástica de um maior número de unidades pulmonares ou o surgimento de unidades subitamente abertas, chamado “pop-open”, e que acumulam grande quantidade de ar para preencher o volume “não estressado” desta unidade (o volume referente ao final da expiração se esta unidade estivesse aberta). Teoricamente este último fenômeno pode causar uma inclinação “infinita”, com aumento de pressão

necessário para esta ocorrência, seguido de uma fase subsequente de expansão pulmonar com inclinação maior (Figura7).

O cálculo do TR foi realizado para cada pixel válido na imagem funcional (ou seja, para todo pixel que apresentava pelo menos 10% da variação máxima, observada no pixel de maior variação da impedância durante um ciclo respiratório). A partir de uma curva Pressão Alveolar média (cmH₂O) x Volume (ΔZ do pixel) foram criadas as retas de complacência inicial C_i (como na figura acima) que permitiram calcular os volumes V_0 e V_2 (definidos como na figura 8).

Para o cálculo de V_0 , fizemos o ajuste por uma reta de regressão compreendendo os pontos correspondentes a 5 e 30% da variação máxima de impedância para aquele pixel. Como ilustrado abaixo, enquanto V_0 representa o volume teórico que o compartimento C_i assumiria ao final da inspiração (insuflação linear do compartimento C_i , composto apenas pelos alvéolos já previamente recrutados ao início da inspiração), o volume V_2 representaria a somatória dos volumes gerados pelo "pop-open" mais o volume associado à expansão do compartimento C_2 (que inclui o compartimento C_i). Assim, um grande valor de V_2 em relação a V_0 pode significar duas coisas: a) que o volume associado ao pop-open foi expressivo em relação a C_i , ou b) que C_2 é muito maior que C_i . Em ambas as hipóteses, devemos supor que uma fração significativa dos alvéolos representados por um pixel foi recrutada. Teoricamente, no primeiro caso deveríamos observar um grande salto de densidades na CT (por exemplo, de -100 para -500 HU). No segundo caso, este salto não seria necessário, observando-se uma variação mais progressiva de densidades à CT. Como ambos os fenômenos seriam igualmente classificados como "TR" na CT, bastando que as unidades recrutadas ultrapassassem o limite de -100 HU resolvemos quantificar o TR na EIT como:

$$\text{Método 1} = \left[\sum_{p=1}^N \left(\frac{V_2^p - V_0^p}{V_2^p} \right) \right] \times \frac{100}{N}$$

Onde V_2^p é o volume total de cada pixel e V_0^p é o volume de cada pixel previamente aberto e que não sofreu TR na inspiração.

Abaixo apresentamos a representação do Método 1, em 2 situações de PEEP diferentes evidenciando abertura e fechamento alveolar cíclico. Quanto maior valor de V_0 (unidades alveolares previamente abertas) menor o TR (figura 9):

Na próxima figura, mostramos as diferentes curvas regionais $\text{Palv}-\Delta Z$, obtidas num mesmo nível de PEEP, mas para dois pixels situados em diferentes localizações segundo o eixo gravitacional (Figura 10).

3.5.2.3 – Cálculo de TR – Método2

Estudos realizados recentemente por Putensen et al ^{45,46}, utilizaram um diferente método para cálculo da abertura e fechamento alveolar cíclico, puramente baseado em dados de TIE, sem levar em conta as correspondentes variações de pressão no sistema respiratório. O conceito para este Método é o de que as unidades alveolares colapsadas sofrem certo atraso temporal na curva ΔZ -tempo, desde que se utilize um modo de ventilação do tipo volume controlado. Um maior tempo até o enchimento de unidades previamente colapsadas se relacionaria à maior pressão crítica de abertura necessária para o recrutamento

destas unidades. A partir de uma curva média obtida para todos os pixels, calcula-se uma curva “referência” de insuflação pulmonar (geralmente linear, uma vez que se utiliza a modalidade volume controlado). Esta curva referência é então utilizada para se comparar a curva regional para cada pixel. Calcula-se a diferença de tempo entre a curva referência e a do pixel escolhido até ambas atingirem 40% da variação de ΔZ para cada curva. Tal diferença de tempo é normalizada pela duração total da inspiração (Figura 11).

Inicialmente se calcula o RVD (retardo de ventilação regional) com fórmula abaixo:

$$RVD_i = \frac{\Delta t_i^{40\%}}{t_{\max} - t_{\min}} \cdot 100\%$$

Onde $\Delta t_i^{40\%}$ é a diferença entre o início da Inspiração e 40% da variação total de ΔZ e $t_{\max} - t_{\min}$ é a diferença de entre o início e o final da inspiração. A partir dos valores médios de RVD (RVD_{mean}) como figura abaixo, chega-se ao SD_{RVD} , que é o cálculo final da abertura e fechamento alveolar pelo Método 2:

$$RVD_i = \frac{\Delta t_i^{40\%}}{t_{\max} - t_{\min}} \cdot 100\%$$

$$RVD_{mean} = \frac{\sum_{i=1}^{N_L} RVD_i}{N_L}$$

$$SD_{RVD} = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N_L} (RVD_i - RVD_{mean})^2}{N_L - 1}}$$

Algumas questões devem ser ressaltadas em relação a este método. O fato de não utilizar qualquer dado de mecânica pulmonar dificulta a determinação de regiões com hiperdistensão, potencialmente causando "falsos-positivos". Por exemplo, segundo este método, qualquer desvio na curva regional ΔZ -tempo para a direita - em relação à curva referência - indicaria abertura e fechamento alveolar cíclico. Numa situação de extrema hiperdistensão, onde algumas unidades estão mais hiperdistendidas do que outras, seria possível se conceber este atraso como a simples indicação de que algumas unidades normais estão *menos* hiperdistendidas do que outras. Como a curva referência é sempre uma curva de comportamento global médio, este cálculo poderá ser problemático sempre que a curva média estiver globalmente alterada, como por exemplo, na situação abaixo:

As questões acima expostas são exemplificadas pela figura abaixo em situação em que a abertura e fechamento alveolar cíclico era bastante improvável (uso de PEEP de 20 cmH₂O em um animal sadio). Observa-se a grande diferença produzida pelos dois métodos (Figura 12).

3.6- Análise Estatística

Os resultados numéricos referentes a cada passo do protocolo são apresentados em Média $\pm$ Erro padrão. Os dados foram transformados em Logaritmo (x+1), para atender as pressuposições de normalidade. Estabeleceu-se x igual a Colapso expiratório, TR Métodos 1 e 2 e TR em Volume % pela TC. Utilizou-se a seguir o teste de Kolmogorov-Smirnov. Para avaliar se as diferenças entre as Médias tinham significância estatística, utilizamos teste T, considerando válido $p < 0,05$, exceto para TR em Volume % pela TC, onde se utilizou o teste não paramétrico de Mann-Witney. Para Pressão de Platô, não foi necessária transformação em Logaritmo. Na avaliação de desempenho das duas ferramentas de EIT foi utilizada curva ROC e regressão logística, considerando-se como referência a ocorrência de pelo menos 5% de abertura e fechamento alveolar cíclico (cálculo baseado em % de volume) na tomografia computadorizada Para avaliarmos a interação entre as diversas variáveis (PEEP, FiO₂, Lesão e P.Platô) para a ocorrência de TR, utilizamos ANOVA para medidas repetidas. Os programas para análise e execução de gráficos utilizados foram SPSS 13.0 e SigmaPlot 10.0.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1- Colapso expiratório – Tomografia computadorizada

As tomografias realizadas durante os momentos de CPAP do protocolo foram analisadas para a ocorrência de Colapso (em massa – g%). Houve um aumento no colapso expiratório progressivo com a redução da PEEP, sendo esta mais expressiva com a $FiO_2 = 100\%$, comparado a 40%. Há uma tendência de maior colapso também após a lesão pulmonar, em $FiO_2=100\%$, seguindo padrão semelhante ao anterior à lesão, ou seja, aumento de colapso com a redução da PEEP e $FiO_2=100\%$ maior que 40% para os passos de mesma PEEP. Cada passo do protocolo está representado como Média $\pm$ Erro Padrão (Figura 13a). Os dados apresentaram distribuição normal após conversão para $\text{Log}(x+1)$, sendo $x = \text{Colapso expiratório}$, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, com significância igual a 0,054. Teste-T foi posteriormente utilizado para realizarmos a comparação entre médias, sendo considerado válido $p \leq 0,05$. Nas figuras 13a e 13b estão representados; um gráfico com colapso expiratório (Média $\pm$ Erro padrão) para cada passo em PEEP decremental como realizado no protocolo e uma tabela com os passos que apresentaram significância estatística na comparação entre diferenças de média pelo Teste T. Para visualização de outros dados numéricos mais detalhados, tabela em Anexo A.

Log Colapso expiratório (g%)	Teste T
PEEP 20 e 12 – FiO ₂ =100% pré-lesão	0,009
PEEP 12 e 3 – FiO ₂ =100% pré-lesão	0,017
PEEP 20 e 12 – FiO ₂ =100% pós-lesão	0,001
PEEP 12 – FiO ₂ =100% e 40% pós-lesão	0,001
PEEP 3 – FiO ₂ =100% e 40% pós-lesão	0,019
PEEP 12 e 3 – FiO ₂ =100% pós-lesão	0,001
PEEP 20 e 12 – FiO ₂ =40% pós-lesão	0,010
PEEP 12 e 3 – FiO ₂ =40% pós-lesão	0,042

Figura 13b- Colapso expiratório em PEEP decremental, FiO₂ 100% e 40% pré e pós lesão pulmonar. Comparação entre médias- teste T

4.2- “Tidal Recruitment”- Tomografia computadorizada

A abertura e fechamento alveolar cíclico pela tomografia computadorizada foi analisada em Volume (%). Houve aumento do TR ao longo da PEEP decremental. A fase pós-lesão apresentou de maneira geral maior TR que a pré-lesão, assim como FiO₂ de 100% foi maior que 40%. Os dados são apresentados em gráfico por Média $\pm$ Erro padrão (Figura 14a). Os mesmos foram transformados em Log (x+1), sendo x= TR TC Vol%, para atender aos pressupostos de normalidade, sendo esta verificada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, que foi igual a 0,037. Como os dados não apresentaram distribuição normal, embora próximo, foi utilizado o teste de Mann-Whitney para realizar a comparação entre médias, sendo significativo quando $< 0,05$. Encontramos significância estatística na diferença entre médias nos passos subsequentes de redução da PEEP na mesma FiO₂ pré e pós-lesão. Foi verificada significância estatística também em comparações entre pré-lesão e pós-lesão em PEEP's equivalentes com FiO₂ de 100% e no passo de PEEP 12 entre FiO₂ 100% e 40% pós-lesão. Figura 14a reúne em gráfico, Média $\pm$ Erro padrão para cada passo e Figura 14b mostra as comparações entre médias que apresentaram significância estatística. Para visualização dos dados numéricos mais detalhados para Média e Erro padrão- tabela em Anexo B.

Figura 14a- Abertura e fechamento alveolar em PEEP decremental, tomografia computadorizada, com FiO₂ 100% e 40% pré e pós lesão pulmonar.

TR TC em Volume (%)	Mann-Whitney (Sig.Assint.bilat.)
PEEP 12 e 3 – FiO ₂ =100% pré-lesão	0,011
PEEP 20 e 12 – FiO ₂ =100% pós-lesão	0,003
PEEP 12 e 3 – FiO ₂ =100% pós-lesão	0,002
PEEP 12 e 3 – FiO ₂ =40% pós-lesão	0,028
PEEP 12 – FiO ₂ =100% e 40% pós-lesão	0,006
PEEP 3 – FiO ₂ =100% pré e pós-lesão	0,002
PEEP 12 – FiO ₂ =100% pré e pós-lesão	0,004
PEEP 3 – FiO ₂ =100% e 40% pós-lesão	0,037

Figura 14b- TR TC Volume (%) em PEEP decremental, FiO₂ 100% e 40% pré e pós lesão pulmonar. Teste de Mann-Whitney

4.3- “Tidal Recruitment” – Método 1

A análise de abertura e fechamento alveolar cíclico em (%) foi feita para cada passo do protocolo e os resultados são apresentados também em Média $\pm$ Erro padrão. Os dados apresentaram distribuição normal após conversão para Log (x+1), sendo x = Método1, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, com significância igual a 0,917. Teste-T foi posteriormente utilizado para realizarmos a comparação entre médias, sendo considerado válido $p < 0,05$. Observamos aumento do TR com significância estatística nos passos subsequentes de PEEP decrescente e mesma FiO₂, pré e pós-lesão pulmonar com

a mesma FiO_2 . As figuras 15a e b mostram um gráfico com os passos do protocolo e as comparações que apresentaram significância estatística. Para visualização numérica detalhada - Anexo C.

Método 1 (%)	Teste T
PEEP 12 e 3 – FiO_2 =100% pré-lesão	0,004
PEEP 12 e 3 – FiO_2 =100% pós-lesão	0,002
PEEP 12 e 3 – FiO_2 =40% pós-lesão	0,008
PEEP 3 – FiO_2 =100% pré e pós-lesão	0,001

Figura 15b- TR Método1 (%) em PEEP decremental, FiO_2 100% e 40% pré e pós lesão pulmonar. Comparação entre médias- teste T

4.4- “Tidal Recruitment” – Método 2

A análise de abertura e fechamento alveolar cíclico em (%) foi feita para cada passo do protocolo e os resultados são apresentados também em Média ± Erro padrão. Assim como os dados anteriores estes foram convertidos

em $\text{Log}(x+1)$, sendo $x = \text{Método 2}$. Os dados apresentaram distribuição normal, pelo teste de Kolmogorov-Smirnov, com significância igual a 0,226. Teste-T foi posteriormente utilizado para a comparação entre médias, com valores de significância de $p < 0,05$. Observamos aumento do TR com a redução da PEEP antes e após lesão pulmonar com a mesma FiO_2 . Para visualização detalhada – Anexo D.

Método 2 (%)	Teste T
PEEP 12 e 3 – $\text{FiO}_2=100\%$ pré-lesão	0,019
PEEP 12 e 3 – $\text{FiO}_2=100\%$ pós-lesão	0,000
PEEP 12 e 3 – $\text{FiO}_2=40\%$ pós-lesão	0,011
PEEP 3 – $\text{FiO}_2=100\%$ pré e pós-lesão	0,004

Figura 16b- TR Método 2 (%) em PEEP decremental, FiO_2 100% e 40% pré e pós lesão pulmonar. Comparação entre médias- teste T

4.5- Pressões de Platô

Os resultados referentes à pressão de platô são mostrados em Média $\pm$ Erro padrão. Os dados apresentaram distribuição normal, sem a necessidade de transformação logarítmica. Foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov, com significância igual a 0,173. Foi utilizado o teste T para comparação entre médias, com significância estatística quando $p < 0,05$. Ocorreu decréscimo na pressão de platô de acordo com a redução da PEEP pré-lesão pulmonar. Pós-lesão pulmonar ocorreu redução da P. Platô de PEEP 20 para 12 cmH₂O, ambos com significância estatística. Com a redução da PEEP para 3cmH₂O houve aumento da P.Platô. Não encontramos significância estatística entre as diferenças de média entre os PEEP's de 12 cmH₂O pós-lesão com FiO₂ de 100 e 40%, assim como com PEEP de 3 cmH₂O pós-lesão com FiO₂ de 100 e 40%. A figura 17a mostra distribuição de Média $\pm$ Erro padrão graficamente na sequência do protocolo, em PEEP decremental e a Figura 17b mostra tabela com comparações entre médias que foram significativas estatisticamente. Para ver números mais detalhados ver Anexo E.

Pressão de Platô	Teste T
PEEP 20 e 12 – FiO ₂ =100% pré-lesão	0,000
PEEP 12 e 3 – FiO ₂ =100% pré-lesão	0,047
PEEP 20 e 12 – FiO ₂ =40% pré-lesão	0,000
PEEP 20 e 12 – FiO ₂ =100% pós-lesão	0,000
PEEP 20 e 12 – FiO ₂ =40% pós-lesão	0,002
PEEP12– FiO ₂ =100% pré e pós-lesão	0,018
PEEP 3 – FiO ₂ =100% pré e pós-lesão	0,005

Figura 17b- Pressão de Platô nos passos do protocolo em PEEP decremental, FiO₂ 100% e 40% pré e pós lesão pulmonar. Comparação entre médias- teste T

4.6- Análises entre Métodos1, 2 e Tomografia computadorizada

Para verificarmos a correlação entre os métodos de detecção de TR pela tomografia de impedância elétrica, foi realizada regressão linear. A tomografia computadorizada foi considerada o “padrão-ouro”, contra a qual os métodos foram analisados. Foi encontrado uma correlação positiva com R^2 de 0,578 para o Método 1 e de 0,409 para o Método 2. Ambos os métodos apresentaram melhora quando considerada apenas FiO₂=100%; Método1 R^2 de 0,756 e Método2 R^2 de 0,646. Gráficos representativos a seguir nas figuras 18 e 19.

Para avaliar o desempenho de cada ferramenta foi realizada curva ROC para cada Método, novamente considerando TC padrão-ouro. (categorizou-

se a presença de TR pela TC, quando $\geq 5\%$). Foi encontrado para o Método 1 área sob a curva = 0,86 e para Método 2 = 0,79, evidenciando uma superioridade do Método 1 sobre o Método 2. As melhores combinações de sensibilidade e especificidade são aquelas em que encontramos os maiores valores para ambas. Portanto, como exemplo, para o Método 1, TR = 4,4% apresentou sensibilidade e especificidade = 83% e 80% respectivamente. Enquanto para o Método 2 apresentou sensibilidade e especificidade = 77% e 72% respectivamente. As curvas ROC são apresentadas na figura 20 a seguir.

Avaliamos os Métodos 1 e 2 para prever a abertura e fechamento alveolar cíclico. Para isso, utilizamos a regressão logística, considerando TR pela TC como já citado acima. Portanto, o Método 1 apresentou maiores valores em relação ao Método 2 em prever abertura e fechamento alveolar cíclico em relação à TC, contribuindo positivamente para a mesma, com significância

estatística = 0,004. O Método2 por outro lado, apresentou significância = 0,467. (Ver tabela em Anexo F)

Encontramos diferenças entre abertura e fechamento alveolar cíclico na tomografia computadorizada especialmente em passos equivalentes com FiO_2 de 100 e 40% , não ocorrendo o mesmo com a tomografia de impedância elétrica o que discutiremos posteriormente. Para determinarmos quais variáveis poderiam ter influência na determinação do TR para tomografia computadorizada e Método1, utilizamos o teste ANOVA para medidas repetidas. As variáveis independentes testadas foram PEEP, FiO_2 , Lesão, P.Platô. As variáveis dependentes, portanto foram Abertura e fechamento alveolar cíclico pela tomografia computadorizada (Vol.%) e Método1 que foram testadas separadamente.

A abertura e fechamento alveolar cíclico pela TC mostrou sofrer a influência de PEEP, FiO_2 e P.Platô, com significância estatística $< 0,05$. (Figura 21).

O Método1 sofre a influência na detecção de TR das seguintes variáveis; PEEP, lesão associada a FiO_2 , com significância estatística $< 0,05$. (Figura 22). É importante ressaltar que não houve interação entre FiO_2 e TR para o Método1.

**ANOVA - Log Abertura e fechamento alveolar cíclico
TC volume (%)**

	df	F	Sig.
Intercepto	1	2.025	.162
PEEP	2	36.569	.000
FIO2	1	7.626	.008
LESÃO	1	.890	.350
porco	6	.987	.445
P.Platô	1	7.320	.010
PEEP e FIO2	1	.013	.911
PEEP e LESÃO	2	1.678	.198
FIO2 e LESÃO	1	2.826	.100

Figura 21- ANOVA - Teste tipo “Within”- Interação entre as variáveis acima e abertura e fechamento alveolar cíclico pela -TC (Vol.%). df: graus de liberdade F: razão F Sig.: significância estatística

**ANOVA - Log Abertura e fechamento alveolar cíclico
Método1**

	df	F	Sig.
Intercepto	1	.918	.342
PEEP	2	31.695	.000
FIO2	1	2.645	.109
LESÃO	1	2.014	.161
PEEP e FIO2	2	.136	.873
FIO2 e LESÃO	1	3.999	.050
PEEP e LESÃO	2	1.630	.205
porco	6	5.231	.000
P.Platô	1	2.082	.154

Figura 22- ANOVA - Teste tipo “Within”- Interação entre as variáveis acima e abertura e fechamento alveolar cíclico – Método1. df: graus de liberdade F: razão F Sig.: significância estatística

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

5.1- Tomografia computadorizada - Colapso.

Ocorreu colapso progressivo com a queda da PEEP, como observado na figura 13. Este colapso foi maior com a $FiO_2=100\%$, assim como pós-lesão pulmonar, destacando-se entretanto os menores colapsos com $FiO_2=40\%$. Estudos anteriores²³⁻²⁵ já destacaram a influência da FiO_2 no processo de atelectasia. Em um modelo matemático Joyce²³ mostrou que o tempo necessário para colapso de áreas não ventiladas é maior quanto menor for a solubilidade dos gases que ocupam o compartimento. Portanto, em um alvéolo não ventilado a concentração de Nitrogênio será o determinante para o tempo de colapso alveolar. Hedenstierna²⁴ em estudo com humanos, após MRA ventilou-os com $FiO_2=100\%$ e 40% e observou maior colapso nos pacientes com $FiO_2=100\%$ alguns minutos após MRA. Devido a uma PEEP insuficiente, com provável colapso de vias aéreas, a aeração do alvéolo dependeu da concentração de oxigênio. Com uma $FiO_2=100\%$, este é rapidamente absorvido no alvéolo, havendo rápida evolução para colapso alveolar.

Entretanto, outros fatores contribuem para a atelectasia e TR. Nos pulmões normais sob ventilação mecânica, a anestesia e sedação, assim como o bloqueio neuromuscular, predis põem a atelectasia. Esta ocorre como consequência do relaxamento da musculatura diafragmática, aumentando o efeito da pressão intra-abdominal, especialmente em situações de PEEP reduzida. Nos pulmões lesados ainda acrescenta-se a alta tensão de superfície alveolar, que facilita o colapso alveolar. Neste estudo passos com PEEP igual foram repetidos nas mesmas condições, exceto pela FiO_2 , (100% versus 40%) permitindo a avaliação da influência da FiO_2 . Observamos que nas situações de mesma PEEP encontramos menos colapso com FiO_2 de 40% em relação a 100% (PEEP de 12 e 3 cmH_2O , tanto pré quanto pós lesão pulmonar) no intervalo de 10 minutos, $p < 0,05$ – diferenças entre médias- Teste T, (Figura 13a e b). No anexo G, há uma tabela com tempo necessário para colapso alveolar em

diferentes concentrações de O_2 em modelo matemático²³, onde se destaca um tempo cerca de 10 vezes maior para colapso de uma unidade não ventilada com FiO_2 de 40% em relação a 100%.

Com o decréscimo da PEEP aumentou as regiões de colapso alveolar, assim como áreas de colapso de vias aéreas e áreas com ventilação pouco acima do V/Q crítico, que podem coexistir na mesma região, ou pixel. Tais efeitos ou parte deles são exacerbados pela lavagem. Na comparação entre médias utilizando os passos de PEEP decremental, pré e pós-lavagem pulmonar verificamos aumento do colapso, com significância estatística ($p < 0,05$ - Teste T), (Figura 13a e b).

Após as manobras de recrutamento e 10 minutos de ventilação tomografias foram feitas com PEEP=20 cmH₂O. Todos os passos com FiO_2 de 100% e 40%, pré-lavagem e pós-lavagem nesta PEEP, não apresentaram praticamente nenhuma diferença no colapso, com ausência de significância estatística na comparação entre médias (teste T). Portanto, podemos considerar que todos os animais saíram da mesma condição nas trocas de FiO_2 de 100 para 40%, pré-lavagem e pós-lavagem.

5.2- Detecção de abertura e fechamento alveolar cíclico TC e TIE:

Na tomografia computadorizada a detecção de abertura e fechamento alveolar cíclico ocorreu de forma progressiva com a queda da PEEP. O TR foi maior pós-lesão em relação à pré-lesão, com a mesma FiO_2 (comparação entre médias –Teste T $p < 0,05$). Nos passos de PEEP 12cmH₂O com FiO_2 de 100% (assim como 40%) foram encontradas diferenças com significância estatística em TR, pré-lesão em relação a pós-lesão, achado também presente com a PEEP de 3cmH₂O. Também encontramos diferenças com significância estatística para TR, nestes mesmos passos de PEEP com FiO_2 de 100% versus 40% ($FiO_2=100\% > 40\%$), tanto pré quanto pós-lesão (Figuras 14 a e b). No anexo

G há uma figura ilustrativa de uma PEEP decremental com detecção de TR pelos 3 métodos.

Optamos pela utilização de volume % para o cálculo de TR numa tentativa de estimar melhor a ventilação regional ^{39, 40,44}. Pela forma clássica descrita por Gattinoni o cálculo de TR se baseia na variação da percentagem em massa de tecido colapsado entre a expiração e a inspiração. Como exemplo, um pixel que passe de 0 HU para -100 HU sofreu TR, supondo-se que todas as unidades alveolares dentro deste pixel sejam funcionantes (participando da ventilação regional). Entretanto estudos prévios mostram que é muito provável que haja muitas unidades não funcionantes em um pixel com densidade de -100HU. Portanto, assumimos a hipótese de que o TR calculado pela TC em termos de volume corrigiria parcialmente o efeito das unidades não funcionantes presentes neste pixel considerado aerado, efeito conhecido como volume parcial. Uma boa correlação foi encontrada entre abertura e fechamento alveolar por volume % na TC e TIE em estudo recente⁴⁴. No esquema abaixo mostramos um exemplo com 3 pixels na expiração e inspiração, onde observa-se TR no terceiro pixel na ordem de cima para baixo. O cálculo do TR foi feito por volume, massa e número de alvéolos. Observamos que o cálculo por volume é o que mais se aproxima do fenômeno “real” em termos de número de alvéolos.

Na TIE os Métodos 1 e 2 apresentaram o mesmo comportamento da tomografia computadorizada para TR com a PEEP decremental, aumento do TR com decréscimo da PEEP, dentro das mesmas concentrações de oxigênio, havendo significância estatística nos principais passos, PEEP 12 e 3 cmH₂O, (comparação entre médias –Teste T $p < 0,05$). Entretanto não observamos diferença significativa no TR nos passos com a mesma PEEP (FiO₂ de 100% versus a 40%) pré e pós-lesão pulmonar. (Figuras 15 e 16).

A nossa hipótese é de que as alterações de colapso de vias aéreas fixas por não serem áreas ventiladas não são detectadas pela TIE em nenhuma situação de FiO₂. Como já discutido antes, alvéolos não ventilados apresentarão colapso de acordo com a concentração de oxigênio e sabemos que com FiO₂ de 100% este ocorre nos 10 minutos de intervalo entre as reduções de PEEP. Estes alvéolos com colapso de vias aéreas fixo em FiO₂ de 100% sofrerão colapso neste intervalo de 10 minutos e como podem coexistir no mesmo pixel com áreas de alvéolo com ventilação acima do V/Q crítico (entre ins e expiração), isto fará com que haja uma diferença de densidade tomográfica entre inspiração e expiração correspondente a janela de TR pela TC. Tal colapso não ocorre com a FiO₂ de 40% (pela presença do Nitrogênio) Tal fato explica não haver diferença na abertura e fechamento alveolar cíclico pela TIE com a mesma PEEP e FiO₂ diferentes em passos equivalentes do protocolo, ao contrário do observado em relação a TR pela TC, com FiO₂ de 100% >40%. Tal efeito é conhecido como efeito de volume parcial. Corroborando com tal hipótese temos além da comparação entre médias, o Teste ANOVA. No teste ANOVA objetivamos verificar a influência de diversas variáveis na ocorrência de TR, tanto para a TC quanto para a TIE (no caso Método 1). Observamos que a abertura e fechamento alveolar cíclico era influenciada, ou sensível, a variações de FiO₂ para tomografia computadorizada, mas não para a tomografia de impedância elétrica. ($p = 0,008$ e $0,477$ respectivamente). PEEP por outro lado influencia ambos TIE e TC. Já P.Plato não influencia a ocorrência de TR pela TIE mas não para TC (Figuras 21 e 22).

Para explicarmos mais detalhadamente os mecanismos responsáveis pelas diferenças de TR entre TC e TIE, especialmente porque na tomografia computadorizada encontramos mais TR com FiO_2 de 100% que 40% vamos observar a seguir a figura 23. Lembrando que a medida de TR é feita por uma pausa inspiratória seguida por outra expiratória. Na figura a seguir encontramos 5 grupos de alvéolos presentes em um pixel. Provavelmente compreendem as situações encontradas ao longo do protocolo e serão explicadas abaixo.

Com a redução da PEEP e em especial após a lesão pulmonar encontramos; **Grupo1**: alvéolos com vias aéreas com colapso mantido na inspiração e expiração. **Grupo2**: alvéolos com colapso fixo de vias aéreas, onde a FiO_2 menor retarda o colapso que ocorrerá com $\text{FiO}_2 = 100\%$, dentro dos 10 minutos utilizados no protocolo. Estes 2 grupos não apresentam TR pela TIE nem pela TC. O grupo2 apresenta uma diferença de colapso dependente da FiO_2 , detectado pela TC, mas que não é detectado em ambos TC e TIE como TR. **Grupo3**: neste se enquadram os alvéolos recrutados na inspiração e que colapsam completamente na expiração, independentemente da FiO_2 . A lesão

pulmonar aumenta a representatividade deste grupo que é detectado claramente por TC e TIE. **Grupo4:** alvéolos com ventilação um pouco acima do V/Q crítico, com quase colapso de vias aéreas na expiração, o que garante a sua detecção pela TIE como TR. Tais áreas são vistas na TC com áreas apenas sem colapso e logo sem TR. Tal grupo é frequente e explica as situações em que a TC não detecta TR e a TIE sim, em geral situações de PEEP intermediária. **Grupo5:** reúne no mesmo pixel alvéolos dos grupos 2 e 4, ou seja, temos alvéolos com colapso de via aérea fixo, juntamente com alvéolos com V/Q um pouco acima do crítico. Estas situações ocorrem com PEEP baixa e aumentam com lesão pulmonar também. Devido a FiO_2 de 40% a TC mostra todos os alvéolos abertos sem TR. Já a TIE evidencia TR devido as áreas pouco acima do V/Q crítico. Quando há $FiO_2 = 100\%$, encontramos colapso alveolar nos locais onde havia colapso de vias aéreas, mas mantém-se a ventilação próxima ao V/Q crítico. Logo, a TIE continua detectando o mesmo TR. Entretanto, esta ventilação acima do V/Q crítico juntamente com o colapso alveolar na TC (no mesmo pixel), gera um efeito de volume parcial, fazendo com que a densidade do pixel entre inspiração e expiração transite na janela compatível com TR. Esta situação explica de fato o TR maior na tomografia computadorizada com $FiO_2 = 100\%$. É importante, entretanto ressaltar que a magnitude com que o TR é evidenciado na TC no grupo5 em $FiO_2 = 100\%$ é o mesmo fenômeno em termos de ventilação que está ocorrendo com a FiO_2 de 40%.

É importante também ressaltarmos as informações fornecidas pela figura17, em relação à P.platô. Houve diferença pré e pós-lesão pulmonar, ou seja, lesão, confirmado pelo teste T - comparação entre Médias ($p < 0,05$). Devemos destacar o que ocorreu com a $PEEP = 3 \text{ cmH}_2\text{O}$, pós lesão pulmonar, onde há aumento da P.Platô para valores maiores que a $PEEP = 12$. Esta P.Platô mais elevada, provavelmente é a responsável por manter a ventilação acima do V/Q crítico, Grupos 4 e 5, além do Grupo3. Outro fato interessante é o de que não houve diferença estatística nas P. Platô entre FiO_2 de 100 e 40%, assim como na TIE o que sugere que não diferença em termos de mecânica ventilatória entre estes os 2 passos. Tal achado auxilia a hipótese da existência do Grupo5 e os achados da TIE em relação ao TR.

5.3- Avaliação de TR entre os 2 Métodos de TIE e em relação a TC.

Os Métodos 1 e 2 foram comparados a tomografia computadorizada em relação ao TR. Regressão linear mostrou uma correlação positiva (figuras 18 e 19) e o Método 1 com maiores valores em relação ao Método 2. A correlação foi melhorada quando só consideramos os passos com 100% de FiO_2 . A regressão múltipla evidenciou superioridade do Método 1 em relação ao 2, com o primeiro agregando valores ao Método 2 para a detecção de TR pela TC.

Os melhores resultados do Método 1 em relação ao 2 na regressão linear, ocorreu provavelmente porque o Método 2 se baseia apenas no sinal da própria TIE para o cálculo de TR. Como ele se baseia no tempo que o pixel gasta para atingir um % de variação de ΔZ a partir de uma curva tempo- ΔZ e este é comparado a uma curva global, se a curva global é uma curva com hiperdistensão esta será a referência. Portanto, mesmo que a curva do pixel mostre hiperdistensão, se esta é menor que a referência haverá TR. Por outro lado situações com TR elevado podem ser subestimados devido à curva referência que pode já apresentar TR. Isto é exemplificado nas figuras 11 e 12. Na figura 16 é possível observar os 2 extremos, tanto a presença de TR em PEEP elevada assim como os menores valores de TR comparados a TC (Figura 14a) com PEEP menor, onde esperaríamos TR mais exóssivo. Já o Método 1, utiliza dados de mecânica ventilatória, com vários valores de complacência pixel a pixel, ao longo da curva P- ΔZ , fornecendo dados mais informações para o cálculo do TR pela ferramenta tornando-a mais sensível e específica. A curva ROC também mostra maior sensibilidade e especificidade do Método 1 em relação ao 2, como mostrado na figura 20 e texto.

As melhores correlações encontradas na regressão linear com $\text{FiO}_2 = 100\%$, se devem como discutido antes ao fato de as situações do grupo 5 (figura 23) serem detectadas pela TIE, mas não pela TC com $\text{FiO}_2 = 40\%$, como TR, o que ocorrerá para ambas as ferramentas com FiO_2 de 100%, melhorando a correlação.

Entretanto, mesmo tendo encontrado correlações positivas entre os Métodos e TC é importante ressaltar que as comparações talvez não tenham sido melhores por um número relativamente pequeno de animais e mais provavelmente pelo fato da TC avaliar alterações anatômicas enquanto a TIE avalia alterações de ventilação regional. Tal fato também justifica as diferenças entre $\text{FiO}_2 = 40\%$ e 100% na TC, pelo efeito de volume parcial não encontradas na TIE. A TIE detecta a ventilação e suas alterações e estas só estarão relacionadas à FiO_2 se esta efetivamente alterar a ventilação, o que não foi observado neste experimento. As diferenças entre TC e TIE com FiO_2 de 100% versus 40% , ocorreram pelo efeito de volume parcial e não por uma alteração real de TR. Portanto, a TIE mostrou ser mais sensível para as alterações de ventilação que a TC.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

A tomografia de impedância elétrica foi capaz de detectar, localizar e quantificar a abertura e fechamento alveolar cíclico em situações de PEEP diferentes. Igualmente mostrou diferenças pré-lesão e pós-lesão pulmonar compatíveis com situações fisiológicas reais. A ferramenta criada por nós (Método1) apresentou correlações positivas comparadas a tomografia computadorizada, assim como boa sensibilidade e especificidade para a detecção de abertura e fechamento alveolar cíclico, que podem possibilitar estudos clínicos. A tomografia de impedância elétrica (em especial Método1) mostrou de forma positiva ser mais sensível às alterações de ventilação que a TC, para TR. A tomografia computadorizada parece fornecer melhor dados anatômicos que funcionais, em especial em situações em que há o efeito de volume parcial envolvido.

7. ANEXOS

7. ANEXOS

Anexo A : Colapso expiratório – TC (gramas%) – animais com e sem lesão, agrupados por PEEP e FiO₂

PEEP	LESÃO	FiO ₂ (%)	Média	N	Erro Padrão
3 cm H ₂ O	Não	100	39.2153	7	3.61969
	Sim	40	21.4743	5	6.98657
		100	51.5207	7	2.94198
12 cm H ₂ O	Não	40	10.2261	7	3.15475
		100	18.4668	7	4.17523
	Sim	40	9.7181	7	2.68835
		100	21.7098	7	2.77234
20 cm H ₂ O	Não	40	9.1292	7	2.71767
		100	5.1411	7	2.03390
	Sim	40	5.2754	7	1.52819
		100	6.4791	7	2.73276

Onde há ponto lê-se vírgula

Anexo B : Abertura e fechamento alveolar cíclico – TC (Vol.%) – animais com e sem lesão, agrupados por PEEP e FiO₂

PEEP	FiO ₂ (%)	LESÃO	Média	N	Erro Padrão
3 cm H ₂ O	40	Sim	8.6100	5	4.15473
	100	Não	7.3000	7	2.10930
		Sim	20.4929	7	1.69453
12 cm H ₂ O	40	Não	.4500	7	.27897
		Sim	1.1329	7	.49471
	100	Não	.5486	7	.33631
		Sim	4.2471	7	.67215
20 cm H ₂ O	100	Não	.0786	7	.03894
		Sim	.4757	7	.27466

Onde há ponto lê-se vírgula

Anexo C : Abertura e fechamento alveolar cíclico – TIE Método 1 (%) – animais com e sem lesão, agrupados por PEEP e FiO₂

PEEP	FiO ₂ (%)	LESÃO	Média	N	Erro Padrão
3 cm H ₂ O	40	Sim	12.9183	5	1.67816
	100	Não	5.8597	7	.66506
		Sim	18.3130	7	4.13108
12 cm H ₂ O	40	Não	3.5467	7	.79687
		Sim	2.8172	7	.93026
	100	Não	1.6598	7	.56748
		Sim	2.7549	7	1.16979
20cm H ₂ O	40	Não	2.0012	7	.56659
		Sim	1.6527	7	.39135
	100	Não	.8496	7	.43391
		Sim	2.9027	7	.94280

Onde há ponto lê-se vírgula

Anexo D : Abertura e fechamento alveolar cíclico – TIE Método 2 (%) – animais com e sem lesão, agrupados por PEEP e FiO₂

PEEP	FiO ₂ (%)	LESÃO	Média	N	Erro Padrão
3 cm H ₂ O	40	Sim	9.9976	5	.65814
	100	Não	4.8426	7	.44935
		Sim	10.6147	7	1.26086
12cm H ₂ O	40	Não	5.4693	7	.94641
		Sim	4.4143	7	.68088
	100	Não	3.3314	7	.38786
		Sim	3.4104	7	.34098
20cm H ₂ O	40	Não	4.1050	7	.40153
		Sim	2.7319	7	.08322
	100	Não	2.5484	7	.52932
		Sim	3.0443	7	.59272

Onde há ponto lê-se vírgula

**Anexo E: Pressão de Platô (cmH₂O) em animais com e sem lesão,
agrupados por PEEP e FiO₂**

PEEP	FiO ₂ (%)	LESÃO	Média	N	Erro Padrão
3 cm H ₂ O	40	Sim	27.200	5	1.1136
	100	Não	19.143	7	2.1650
		Sim	28.714	7	1.3222
12cm H ₂ O	40	Não	25.286	7	2.0321
		Sim	25.857	7	.5948
	100	Não	22.857	7	.9619
		Sim	26.429	7	.4286
20cm H ₂ O	40	Não	36.857	7	1.8699
		Sim	34.429	7	1.7438
	100	Não	36.857	7	1.0785
		Sim	36.857	7	1.0562

Onde há ponto lê-se vírgula

Anexo F – Tabela de Regressão logística – Métodos 1 e 2.

		B	Erro padrão	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95.0% C.I. for EXP(B)	
								Inferior	Superior
Passo 1 ^a	Método 2	-.163	.225	.529	1	.467	.849	.547	1.319
	Método1	.451	.158	8.167	1	.004	1.569	1.152	2.137
	Constante	-2.602	.821	10.052	1	.002	.074		

a. Variáveis de entrada passo 1- Método1

Onde há ponto lê-se vírgula

ANEXO G - Curva tempo colapso alveolar-FiO₂, para misturas de gases diferentes em modelo matemático

No gráfico mistura de 3 gases com FiO₂ diferentes e o tempo para colapso alveolar em minutos. Observar curva do N₂ (Nitrogênio) e os tempos para colapso com FiO₂ de 40 e 100%. Demais curvas Hélio (He) e Óxido Nitroso (N₂O) (*J Appl Physiol* 1993; 74 (3) 1107-16)

Anexo H- Representação de uma PEEP decremental pelos 3 métodos de imagem pré-lesão pulmonar

Anexo H- Representação de uma PEEP decremental, na ordem de cima para baixo, com TR em cada uma das ferramentas utilizadas no estudo. Observamos o aumento do TR de acordo com a queda da PEEP, com as diferenças entre métodos 1 e 2. À esquerda curva P-Delta Z, mostrando complacência no pixel (círculo vermelho), FiO₂=100% pré-lesão.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2: 319-23.
- 2- Lachmann B. The role of pulmonary surfactant in the pathogenesis and therapy of ARDS. In: Vincent JL, editor. Update in intensive care and emergency medicine. Berlin, Heidelberg: *Springer-Verlag* 1987.123-34.
- 3- Gattinoni L, Pesenti A. The concept of “baby lung”. *Intensive Care Medicine* 2005; 31: 776-784.
- 4- Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Filho G, Kairalla RA, Deheizelin 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(6):347-54.
- 5- ARDSnet. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308.
- 6- Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000; 284:43-4.
- 7- Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110(6):482-488.
- 8- Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 294–323.

- 9- 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; 137:1159–1164.
- 10- Tschumperlin DJ, Oswari J, Margulies SS. Deformation-Induced Injury of Alveolar Epithelial Cells- Effect of Frequency, Duration and Amplitude. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:357-362.
- 11- Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992; 18:319-321.
- 12- Janot F.M Gustavo. Efeitos das manobras de recrutamento alveolar nas fases inspiratória e expiratória na tomografia computadorizada de tórax em pacientes com Lesão pulmonar aguda ou síndrome do desconforto respiratório agudo. [TESE] São Paulo, USP, 2007.
- 13- Borges J.B, Okamoto V.N, Matos F.J, Carames M.P.R., Arantes P.R., Barros F, Souza C.E, Victorino J.A., Kacmarek R.M, Barbas C.S.V, Carvalho C.R.R, and Amato M.B.P: Reversibility of Lung Collapse and Hypoxemia in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 268-278.
- 14- Suarez-Sipmann F., Böhm S.H., Tusman G, et al. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Crit Care Med* 2007; 35:214–221.
- 15- Villar J., Kacmarek R.M., Perez-Mandez L., Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*.2006; 35(5):1311-1318.

- 16- Gattinoni L, Pesanti A, Avalli L, Rossi F, and Bombino M. Pressure–volume curves of total respiratory system in acute respiratory failure: computed tomographic scan study. *Am Rev Respir Dis*. 1987; 136: 730–736.

- 17- Mead J, Takishima T, Leith K: Stress distribution in lungs: A model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28: 596–608.

- 18- Lewis, J. F., and A. H. Jobe. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1993; 147:218–233.

- 19- Seeger, W, Grube C, Gunther A, and Schmidt R. Surfactant inhibition by plasma proteins: differential sensitivity of various surfactant preparations. *Eur Respir J*. 1993; 6:971–977.

- 20- Taskar V, John J, Evander E, Robertson B, and Jonson B. Surfactant dysfunction makes lungs vulnerable to repetitive collapse and reexpansion. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997; 155:313–320.

- 21- Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160:1:109–116.

- 22- Hedenstierna G, Svensson L, Brismar B, Cederlund T, Lundquist H, Strandberg A: V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans: *J Appl Physiol*. 1996; 81(4):1822-1833.

- 23- Joyce C.J, Baker A.B and Kennedy R.R: Gas uptake from an unventilated area of lung: computer model of absorption atelectasis. *J Appl Physiol*. 1993; 74(3):1107-1116.

- 24- Rothen H.U, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hogman M, Hedenstierna G: Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a

reexpansion maneuver during general anesthesia. *Anesthesiology*.1995; 82:832-84.

25- Rothe H.U, Sporre B, Engberg G et al. Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet* 1995; 345:1387-1391.

26- Brown B.H, Barber D.C, Seagar A.D. Applied potential tomography: possible clinical applications. *Clin. Phys. Physiol. Meas.*1985; 6:109-121.

27- Costa ELV, Lima RG, Amato M.B.P. Electrical impedance tomography. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 18-24.

28- Frerichs I, Hahn G, Hellige G. Thoracic electrical impedance tomographic measurements during volume controlled ventilation- Effects of tidal volume and positive end-expiratory pressure. *IEEE Transactions on medical imaging* 1999; 18(9):764-773.

29- Frerichs I, Hahn G, Schröder T, Hellige G. Electrical impedance tomography in monitoring experimental lung injury. *Intensive Care Med.*1998; 24:829-836.

30- Frerichs I, Dargaville PA, Dudykevych T, Rimensberger PC. Electrical impedance tomography: a method for monitoring regional lung aeration and tidal volume distribution? *Intensive Care Med.*2003; 29:2312-2316.

31- Hinz J, Moerer O, Neumann P, Dudykevych T, Frerichs I, Hellige G, Quintel M. Regional pulmonary pressure volume curves in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure measured by electrical impedance tomography. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 331-339

- 32- Kunst P.W, de Vries P.M, Postmus P.E, Baker J. Evaluation of electrical impedance tomography in the measurement of PEEP-induced changes in lung volume .*Chest* 1999; 115:1102–1106.
- 33- Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, et al: Imbalances in regional lung ventilation: A validation study on electrical impedance tomography. *Am J Respir Cri. Care Med.*; 169:791–800, 2004.
- 34- Hinz J., Moerer O., Neumann P., Dudykevych T., Hellige G., Quintel M. Effect of positive end-expiratory-pressure on regional ventilation in patients with acute lung injury evaluated by electrical impedance tomography. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22(11): 817–825.
- 35- Costa EL, Chaves CN, Gomes S, Beraldo MA, Volpe MS, Tucci MR, Schettino IA, Böhm SH, Carvalho CR, Tanaka H, Lima RG, Amato MB. Real-time detection of pneumothorax using electrical impedance tomography. *Crit Care Med.* 2008; 36(4):1230-1238.
- 36- Kunst PW, Vazquez de Anda G, Böhm SH, Faes TJ, Lachmann B, Postmus PE, de Vries PM. Monitoring of recruitment and derecruitment by electrical impedance tomography in a model of acute lung injury. *Crit Care Med* 2000; 28:3891–3895.
- 37- Meier T, Luepschen H, Karsten J, Leibecke T, Grossherr M, Gehring H, Leonhardt S. Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2008; 34:543-550.
- 38- Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C Jr, Bohm SH, Amato MB. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive Care Med* 2009; 35:1132–1137.

- 39- Drummond GB. Computed tomography and pulmonary measurements. *Br J Anaesth* 1998; 80(5): 665-671.
- 40- Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, Baglioni S, Rivolta M, Rossi F, Rossi G, Fumagalli R, Marcolin R, Mascheroni D, et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69(6): 824-832.
- 41- Reske AW, Reske AP, Gast HA, Seiwerts M, Beda A, Gottschaldt U, Josten C, Schreiter D, Heller N, Wrigge H, Amato MB. Extrapolation from ten sections can make CT-based quantification of lung aeration more practicable. *Intensive Care Med.* 2010 Nov; 36(11):1836-44.
- 42- Rosenblum LJ, Mauceri RA, Wellenstein DE, Thomas FD, Bassano DA, Raasch BN, Chamberlain CC, Heitzman ER. Density patterns in the normal lung as determined by computed tomography. *Radiology* 1980; 137(2):409-416.
- 43- 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 Nov 1; 164(9):1701-1711.
- 44- Fuld MK, Easley RB, Saba OI, Chon D, Reinhardt JM, Hoffman EA, Simon BA. CT-measured regional specific volume change reflects regional ventilation in supine sheep. *J Appl Physiol.* 2008 Apr; 104(4):1177-84.
- 45- Muders T, Luepschen H, Zinserling J, Greschus S, Fimmers R, Guenther U, Buchwald M, Grigutsch, Leonhardt S, Putensen C, Wrigge H. Tidal recruitment assessed by Electrical Impedance Tomography and Computed Tomography in a porcine model of lung injury. (estudo não publicado)
- 46- Wrigge H., Zinserling J., Muders T., Varelmann D., Günther U., von der Groeben C., Magnusson A., Hedenstierna G., Putensen C. Electrical impedance tomography compared with thoracic computed tomography during a slow

inflation maneuver in experimental models of lung injury. *Crit Care Med* 2008; 36(3):903-9.

47- Otis A.B Mckerrow C.B, Barlett R.A, Mead J, Mcilroy M.B, Selver-Stone N.J, Radford E.P.Jr. Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J Appl Physiol*. 1956 Jan; 8(4):427-43.