MÁRCIA SOUZA VOLPE

**Estudo de três estratégias de ventilação artificial
protetora: alta frequência, baixa frequência e baixa
frequência associada à insuflação de gás traqueal,
em modelo experimental de SARA**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências
Área de Concentração: Fisiopatologia
Experimental
Orientador: Marcelo Britto Passos Amato

São Paulo
2006

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Ernesto e Cecília, a minha irmã, Raquel, e aos meus irmãos, Daniel e Ernesto, pelo amor e suporte incondicionais em todos os momentos da minha vida.

Ao Marcelo Park, que foi o responsável pelo meu ingresso no LIM 09, pelas suas sugestões valiosíssimas a este estudo e por ser um exemplo único não somente como profissional e pesquisador, mas principalmente como ser humano.

À Susi e Cris, colegas de trabalho e irmãs de coração, que apresentaram papel fundamental na realização deste trabalho.

Aos colegas do LIM 09, Joba, Edu, Marcelinho e Harki, que contribuíram com a minha formação científica e enriquecimento pessoal.

À Neide e Otília que sempre me ajudaram durante momentos difíceis.

À Ivany pelas sugestões importantes feitas a este estudo e por todo carinho e apoio que recebi em Boston.

À Miuky, amiga inestimável, que soube me resgatar durante os momentos de crise.

Ao Dr. Carlos Carvalho pelas sugestões que contribuíram para enriquecer este trabalho e pelo apoio constante ao meu crescimento como pesquisadora.

Ao meu orientador, Marcelo Amato, a quem nesta vida será impossível retribuir o crescimento científico-pessoal adquirido em cinco anos de LIM 09.

SUMÁRIO

Índice de Figuras

Índice de Tabelas

Lista de Abreviaturas

Lista de Símbolos

Resumo

Summary

1.0	Introdução	1
1.1	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA)	1
1.2	Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPVM)	3
1.3	LPVM e relação pressão-volume do sistema respiratório	5
1.4	LPVM e mediadores inflamatórios	9
1.4.1	Evidências científicas sobre a relação de mediadores inflamatórios e LPVM	12
1.5	Estratégias protetoras de ventilação mecânica.....	17
1.5.1	Insuflação de gás traqueal.....	19
1.5.2	Ventilação de alta frequência	27
1.6	Motivos para a realização deste estudo	44
2.0	Objetivos.....	46
3.0	Material e Métodos	48
3.1	Local de Estudo	48
3.2	População estudada	48
3.3	Monitorização respiratória e hemodinâmica	49
3.4	Monitorização dos gases arteriais	50
3.5	Calibração.....	51
3.6	Aquisição e compilação dos dados	52
3.7	Preparo do animal.....	52
3.8	Controle hemodinâmico	53
3.9	Protocolo de estudo	55
3.9.1	Indução da lesão pulmonar	55
3.9.2	Curva Pressão /Volume.....	56
3.9.3	Grupos de estudo	59
3.9.4	Titulação da PEEP/ P _{MEAN}	61

3.9.5	Protocolos de ventilação artificial	65
3.9.6	Obtenção de amostras do tecido pulmonar, coleta do último LBA e sangue.....	70
3.9.7	Estudo histopatológico.....	71
3.9.8	Análise do lavado pulmonar e sangue.....	74
3.9.9	Relação peso úmido/ peso seco.....	74
3.10	Coleta de dados	75
3.11	Análise estatística.....	76
4.0	Resultados.....	78
4.1	Coleta dos dados	78
4.2	População estudada	78
4.3	Lesão pulmonar	80
4.4	Pressão inspiratória máxima utilizada durante a manobra de recrutamento	80
4.5	Dados da mecânica pulmonar	81
4.5.1	Pressões de vias aéreas	81
4.5.2	Volume corrente.....	84
4.5.3	Complacência pulmonar	85
4.5.4	Capacidade residual funcional.....	86
4.5.5	Trabalho respiratório.....	87
4.5.6	Trocas gasosas.....	91
4.5.7	Soma PaO ₂ + PaCO ₂	93
4.5.8	Pressão arterial média.....	93
4.6	Grupo VL.....	94
4.7	Análise histológica	98
4.7.1	Análise descritiva	98
4.7.2	Análise morfométrica	100
4.8	Análise do LBA e sangue	102
4.8.1	IL-8.....	102
4.8.2	DHL.....	105
4.9	Relação peso úmido/ peso seco.....	106
5.0	Discussão	108
6.0	Conclusão.....	118
7.0	Anexos	119
8.0	Referências bibliográficas	142

Índice de Figuras

<i>Figura 1. Mecanismos de transporte de gás durante a HFOV.....</i>	<i>30</i>
<i>Figura 2. Sistema utilizado na aquisição da curva P/V.</i>	<i>57</i>
<i>Figura 3. Cálculo percentual da curva P/V através do programa LabVlew.</i>	<i>58</i>
<i>Figura 4. Fluxograma do protocolo experimental.....</i>	<i>60</i>
<i>Figura 5. Sistema utilizado para aplicação do TGI.....</i>	<i>68</i>
<i>Figura 6. Evolução da pressão de plateau das vias aéreas dos grupos VP e TGI ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.</i>	<i>82</i>
<i>Figura 7. Evolução da pressão média de vias aéreas dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.</i>	<i>83</i>
<i>Figura 8. Evolução da PEEP dos grupos VP e TGI ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.</i>	<i>84</i>
<i>Figura 9. Volume corrente dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.</i>	<i>85</i>
<i>Figura 10. Evolução da complacência pulmonar estática dos grupos VP e TGI ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.</i>	<i>86</i>
<i>Figura 11. Evolução da CRF durante os cinco e trinta primeiros minutos dos grupos VP, TGI e HFOV.....</i>	<i>87</i>
<i>Figura 12. Trabalho inspiratório percentual dos grupos VP, TGI e HFOV no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final do protocolo, após seis horas de ventilação.</i>	<i>88</i>
<i>Figura 13. Trabalho expiratório percentual dos grupos VP, TGI e HFOV no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final do protocolo, após seis horas de ventilação.</i>	<i>89</i>
<i>Figura 14. Trabalho respiratório dissipado percentual dos grupos VP, TGI e HFOV no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final do protocolo, após seis horas de ventilação.</i>	<i>90</i>
<i>Figura 15. Evolução da PaO₂, dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.</i>	<i>91</i>
<i>Figura 16. Evolução da PaCO₂, dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.</i>	<i>92</i>

<i>Figura 17. Evolução da soma PaO₂ + PaCO₂, dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.</i>	<i>93</i>
<i>Figura 18. Evolução da PAM, dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.</i>	<i>94</i>
<i>Figura 19 Evolução da PaO₂ e PaCO₂, do grupo VL ao longo de três horas e trinta minutos de ventilação do protocolo.</i>	<i>95</i>
<i>Figura 20 Trabalho inspiratório percentual dos grupos VP, TGI, HFOV e VL no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final do protocolo de ventilação.</i>	<i>97</i>
<i>Figura 21 Amostras histológicas de tecido pulmonar. Aumento de 10x, sendo A - grupo VP; B - grupo HFOV; C - grupo TGI e D – grupo VL.</i>	<i>99</i>
<i>Figura 22. Grupo VL sob aumento de 20x. Seta indicando a presença de membrana hialina.</i>	<i>100</i>
<i>Figura 23. Índice S/V dos lobos inferior e médio dos grupos VP, HFOV e TGI.</i>	<i>101</i>
<i>Figura 24. Índice de inflamação dos lobos inferior e médio dos grupos VP, HFOV, TGI, NV e VL.</i>	<i>102</i>
<i>Figura 25. Concentração de IL-8 no LBA dos grupos VP, HFOV e TGI no início (logo após a indução da lesão pulmonar) e no final de seis horas de ventilação mecânica.</i>	<i>103</i>
<i>Figura 26. Concentração de IL-8 plasmática dos grupos VP, HFOV e TGI no início (logo após a indução da lesão pulmonar) e no final de seis horas de ventilação mecânica.</i>	<i>103</i>
<i>Figura 27. Concentração de IL-8 no LBA e plasma no final de seis horas de ventilação mecânica dos grupos VP, HFOV e TGI.</i>	<i>104</i>
<i>Figura 28. DHL no LBA dos três grupos de ventilação protetora no início (logo após a indução da lesão pulmonar) e no final de seis horas de ventilação mecânica.</i>	<i>105</i>
<i>Figura 29. DHL plasmático dos três grupos de ventilação protetora nos momentos 0 (logo após a indução da lesão pulmonar), 2 ,4 e 6 horas (final do período de ventilação).</i>	<i>106</i>
<i>Figura 30. Relação peso úmido/ peso seco dos três grupos de ventilação protetora.</i>	<i>107</i>

Índice de Tabelas

<i>Tabela 1. Características dos animais dos 5 grupos no início do estudo.</i>	79
<i>Tabela 2. Número de lavados realizados, PaO₂ e PaCO₂ dos animais dos 5 grupos após a indução da lesão pulmonar.</i>	80
<i>Tabela 3 Pressão de plateau (cmH₂O) do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	119
<i>Tabela 4 Pressão de plateau (cmH₂O) do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	119
<i>Tabela 5 Pressão de plateau (cmH₂O) do grupo VL nos momentos 5 minutos, 30 minutos e a cada uma hora até o óbito do animal,</i>	120
<i>Tabela 6 Pressão média de vias aéreas (cmH₂O) do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	120
<i>Tabela 7 Pressão média de vias aéreas (cmH₂O) do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	121
<i>Tabela 8 Pressão média de vias aéreas (cmH₂O) do grupo HFOV durante as seis horas de ventilação do protocolo</i>	121
<i>Tabela 9 Pressão média de vias aéreas (cmH₂O) do grupo VL nos momentos 5 minutos, 30 minutos e a cada uma hora até o óbito do animal.</i>	122
<i>Tabela 10 PEEP (cmH₂O) do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	122
<i>Tabela 11 PEEP (cmH₂O) do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	123
<i>Tabela 12 PEEP (cmH₂O) do grupo VL nos momentos 5 minutos, 30 minutos e a cada uma hora até o óbito do animal.</i>	123
<i>Tabela 13 Volume corrente, adquirido pelo pletismógrafo em mL, do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	124
<i>Tabela 14 Volume corrente, adquirido pelo pletismógrafo em mL, do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	124
<i>Tabela 15 Volume corrente, adquirido pelo pletismógrafo em mL, do grupo HFOV durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	125

<i>Tabela 16 Volume corrente, adquirido pelo pletismógrafo em mL, do grupo VL nos momentos 5 minutos, 30 minutos e a cada uma hora até o óbito do animal.</i>	125
<i>Tabela 17 Complacência pulmonar estática (mL/cmH₂O) do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	126
<i>Tabela 18 Complacência pulmonar estática (mL/cmH₂O) do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	126
<i>Tabela 19 Complacência pulmonar estática (mL/cmH₂O) do grupo VL durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	127
<i>Tabela 20 Capacidade residual funcional, em mL, do grupo VP nos momentos 5 minutos e 30 minutos do estudo.</i>	127
<i>Tabela 21 Capacidade residual funcional, em mL, do grupo TGI nos momentos 5 minutos e 30 minutos do estudo.</i>	128
<i>Tabela 22 Capacidade residual funcional, em mL, do grupo HFOV nos momentos 5 minutos e 30 minutos do estudo.</i>	128
<i>Tabela 23 Trabalhos inspiratório, expiratório e dissipado (%) do grupo VP obtidos no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final após 6 horas de ventilação do protocolo.</i>	129
<i>Tabela 24 Trabalhos inspiratório, expiratório e dissipado (%) do grupo TGI obtidos no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final após 6 horas de ventilação do protocolo.</i>	129
<i>Tabela 25 Trabalhos inspiratório, expiratório e dissipado (%) do grupo HFOV obtidos no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final após 6 horas de ventilação do protocolo.</i>	130
<i>Tabela 26 Trabalhos inspiratório, expiratório e dissipado (%), do grupo VL obtidos no início, logo após a indução da lesão pulmonar e imediatamente antes do óbito do animal.</i>	130
<i>Tabela 27 Trabalhos inspiratório, expiratório e dissipado (%), do grupo NV, obtidos logo após a indução da lesão pulmonar.</i>	131
<i>Tabela 28 Pressão e volume máximos atingidos durante a realização das curvas inicial e final do grupo VP.</i>	131
<i>Tabela 29 Pressão e volume máximos atingidos durante a realização das curvas inicial e final do grupo TGI.</i>	132
<i>Tabela 30 Pressão e volume máximos atingidos durante a realização das curvas inicial e final do grupo HFOV.</i>	132

<i>Tabela 31 Pressão e volume máximos atingidos durante a realização das curvas inicial e final do grupo VL.</i>	133
<i>Tabela 32 Pressão e volume máximos atingidos durante a realização das curvas inicial e final do grupo NV.</i>	133
<i>Tabela 33 Valores da PaO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo VP no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	134
<i>Tabela 34 Valores da PaO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo TGI no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	134
<i>Tabela 35 Valores da PaO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo HFOV no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	135
<i>Tabela 36 Valores da PaO₂, em mmHg, dos cinco coelhos do grupo VL no início do estudo e durante os cinco e trinta minutos iniciais e a cada meia hora até a morte do animal.</i>	135
<i>Tabela 37 Valores da PaCO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo VP no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	136
<i>Tabela 38 Valores da PaCO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo TGI no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	136
<i>Tabela 39 Valores da PaCO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo HFOV no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.</i>	137
<i>Tabela 40 Valores da PaCO₂, em mmHg, dos cinco coelhos do grupo VL no início do estudo e durante os cinco e trinta minutos iniciais e a cada meia hora até a morte do animal.</i>	137
<i>Tabela 41 Pressão arterial média, em mmHg, do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo</i>	138
<i>Tabela 42 Pressão arterial média, em mmHg, do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo</i>	138
<i>Tabela 43 Pressão arterial média, em mmHg, do grupo HFOV durante as seis horas de ventilação do protocolo</i>	139
<i>Tabela 44 Pressão arterial média, em mmHg, do grupo VL nos momentos 5 minutos, 30 minutos e a cada uma hora até o óbito do animal.</i>	139
<i>Tabela 45 IL-8 (pg/mL) no LBA e sangue do grupo VP.</i>	140

<i>Tabela 46 IL-8 (pg/mL) no LBA e sangue do grupo TGI.</i>	<i>140</i>
<i>Tabela 47 IL-8 (pg/mL) no LBA e sangue do grupo HFOV.</i>	<i>141</i>
<i>Tabela 48 Relação peso úmido/ peso seco dos grupos VP, TGI e HFOV.</i>	<i>141</i>

Lista de abreviaturas

CPAP	<i>continuous positive airway pressure</i> (pressão contínua positiva nas vias aéreas)
DLH	desidrogenase láctica
ETCO ₂	<i>end-tidal carbon dioxide concentration in the expired air</i> (concentração de gás carbônico ao final da expiração)
f ₀	freqüência de ressonância
FC	freqüência cardíaca
FiO ₂	fração inspirada de oxigênio
grupo HFOV	grupo ventilação de alta freqüência
HFOV	<i>high frequency oscillatory ventilation</i> (ventilação de alta freqüência)
IL	Interleucina
LBA	lavado broncoalveolar
LPA	lesão pulmonar aguda
LPVM	lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica
MCP-1	<i>monocyte chemotatic protein</i> - 1 (fator quimiotático para monócito da proteína -1)
MIP	<i>macrophage Inflammatory Protein</i> (proteína inflamatória do macrófago)
NF-κB	<i>nuclear factor- κB</i> (fator nuclear - κB)
NV	grupo controle: não ventilado
PaCO ₂	pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PAM	pressão arterial média
PaO ₂	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PCV	<i>pressure control ventilation</i> (ventilação em pressão controlada)
Pcrit	pressão crítica de colapso das vias aéreas

P _{flex}	ponto de inflexão inferior
PEEP	<i>positive end expiratory pressure</i> (pressão expiratória final positiva)
P _{MEAN}	<i>mean airway pressure</i> (pressão média das vias aéreas)
P/V	pressão/ volume
Relação I:E	relação inspiratória expiratória
SARA	síndrome da angústia respiratória aguda
SDR	síndrome do desconforto respiratório
SDMO	síndrome da disfunção múltipla dos órgãos
SMIV	<i>synchronized intermittent mandatory ventilation</i> (ventilação mandatória intermitente sincronizada)
SpO ₂	saturação periférica de oxigênio
t _{insp}	tempo inspiratório
TGI	<i>tracheal gas insufflation</i> (insuflação de gás traqueal)
TNF- α	<i>tumor necrosis factor- α</i> (fator de necrose tumoral- α)
TOT	tubo orotraqueal
TT	tubo traqueal
VCV	<i>volume control ventilation</i> (ventilação em volume controlado)
V _D	<i>dead space</i> (espaço morto)
VL	grupo controle: ventilação lesiva
VP	grupo ventilação protetora de baixa frequência
V _T	<i>tidal volume</i> (volume corrente)
ZEEP	<i>zero end expiratory pressure</i> (zero de pressão expiratória final)
Δ P	delta de pressão

Lista de símbolos

°C	graus Celsius
cm	centímetro
CO ₂	gás carbônico
h	horas
Hz	hertz
H ₂ O	água
Hg	mercúrio
=	igual a
Kg	quilograma
L	litros
>	maior que
<	menor que
min	minutos
mL	mililitro
mm	milímetro
pg	picograma
O ₂	oxigênio
%	porcentagem
s	segundos

RESUMO

Volpe MS. *Estudo de três estratégias de ventilação artificial protetora: alta frequência, baixa frequência, e baixa frequência associada à insuflação de gás traqueal, em modelo experimental de SARA*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006. 166p.

Introdução: Um dos principais objetivos na SARA é encontrar a melhor estratégia protetora de ventilação mecânica que minimize o stress pulmonar e otimize as trocas gasosas. Teoricamente, estas duas metas podem ser obtidas simultaneamente, evitando-se a hiperdistensão e colapso cíclico de unidades alveolares instáveis. Numa tentativa de radicalizar a minimização da hiperdistensão e da pressão motriz inspiratória, duas estratégias podem ser propostas: o uso da ventilação de alta frequência oscilatória (HFOV) e o uso da insuflação intra-traqueal de gás (TGI), esta última associada à hipercapnia permissiva e baixas frequências respiratórias. **Objetivo:** identificar qual (quais) entre as três estratégias de ventilação mecânica, HFOV, TGI e ventilação protetora de baixa frequência (VP: volume corrente ~6 mL/kg), foi (foram) a (s) mais protetora (s) em um modelo de SARA em coelhos, durante seis horas de ventilação mecânica. **Material e métodos:** Os animais ($n = 45$) foram submetidos a repetidas lavagens pulmonar até uma $PaO_2 < 100$ mmHg. Imediatamente após a injúria pulmonar, foi obtida uma curva P/V para cálculo do trabalho inspiratório e energia dissipada durante insuflação pulmonar. Em seguida, os animais foram randomizados em um dos três grupos: HFOV, VP ou TGI. O PEEP ou P_{MEAN} ideais foram obtidos através de uma curva PEEP/ PaO_2 (ou P_{MEAN}/PaO_2) que foi precedida por uma manobra de recrutamento. Os animais dos grupos VP e TGI foram inicialmente ventilados em PCV com um delta de pressão = 8 cmH₂O e frequência = 60 resp/min. A única diferença inicial entre os dois foi que o grupo TGI possuía um fluxo traqueal contínuo = 1 L/min. Os animais do grupo HFOV foram inicialmente ventilados com uma amplitude de pressão = 45 cmH₂O e frequência = 10 Hz. Todos os animais foram ventilados com uma $FiO_2 = 1.0$. Os deltas de pressão (ou pressão motriz) nos grupos VP e TGI foram reajustados para manter uma $PaCO_2 = 90-110$ mmHg, enquanto no HFOV a amplitude de pressão foi reajustada para manter uma $PaCO_2 = 45-55$ mmHg. No final do experimento, outra curva P/V foi obtida. Amostras do LBA e sangue foram coletados antes e após o período de ventilação para determinar os níveis de IL-8. Amostras do pulmão esquerdo foram processadas para análise histológica e para cálculo da relação peso-úmido/peso-seco. **Resultados:** Não foi observada diferença na PaO_2 entre os grupos. A $PaCO_2$ foi significativamente menor no grupo HFOV (59 ± 3 mmHg) quando comparado aos grupos VP (99 ± 4 mmHg) e TGI (80 ± 3 mmHg). O volume corrente foi significativamente menor nos grupos TGI e HFOV quando comparado ao grupo VP. Logo após a lesão pulmonar, todos os grupos necessitaram de trabalhos similares para a insuflação pulmonar, mas o grupo VP foi o único que não apresentou melhora (diminuição) deste

trabalho ao longo das 6 horas de ventilação ($P<0,001$). Em relação ao trabalho expiratório, a estratégia VP foi a única que apresentou aumento ao longo das 6 horas ($P<0,001$). Os grupos TGI e HFOV também apresentaram maiores concentrações de polimorfonucleares no tecido pulmonar ($P=0,008$) e tendências a favorecer um maior índice superfície/volume ($P=0,14$), maior gradiente IL-8 (diferença entre IL-8 no LBA e plasma – $P=0,08$) e menor relação peso-úmido/peso-seco ($P=0,17$) ao final das 6 horas de ventilação.

Discussão: O menor trabalho requerido na insuflação pulmonar depois de 6 horas de ventilação refletiu uma redução nas pressões críticas de abertura e, provavelmente, uma melhora do edema pulmonar e do sistema surfactante nas estratégias HFOV e TGI. O aumento do trabalho expiratório no grupo VP sugere, inclusive, uma deterioração na qualidade do surfactante neste grupo. Nos grupos TGI e HFO, a maior concentração de polimorfonucleares no tecido pulmonar e a tendência a apresentar maior gradiente de IL8 poderiam ser interpretados como uma melhor membrana alvéolo-capilar, resultando na menor liberação de mediadores compartimentalizados no interior dos alvéolos. Além de necessitar volumes correntes mais altos, a estratégia VP necessitou de pressões inspiratórias progressivamente mais altas durante as seis horas de protocolo, devido a reajustes freqüentes, necessários à manutenção das trocas gasosas. **Conclusão:** Uma redução mais radical das pressões motrizes demonstrou efeitos benéficos num modelo de lesão pulmonar aguda experimental, mesmo quando associada a uma estratégia que já prioriza o recrutamento pulmonar ótimo. O TGI mostrou ser uma alternativa viável à HFOV, apresentando algumas vantagens práticas de implementação e em termos de previsibilidade de resposta nas trocas gasosas.

Descritores:

- 1- Síndrome do desconforto respiratório do adulto
- 2- Ventilação de alta freqüência
- 3- Respiração artificial
- 4- Pulmão/ lesões
- 5- Coelhos
- 6- Estudo comparativo

SUMMARY

Volpe MS. *Comparing three protective mechanical ventilation strategies, HFOV, low-frequency-ventilation, and low-frequency-ventilation with TGI, in an ARDS experimental model* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 166p.

Introduction: One of the major goals in ARDS is to find the best protective mechanical ventilation strategy, which minimizes lung stress and optimizes gas exchange. Theoretically, these two goals can be accomplished by simultaneously avoiding alveolar overdistension and cyclic collapse of unstable alveolar units. Pushing further the rationale of this strategy, two new strategies have been proposed: high frequency oscillatory mechanical ventilation (HFOV) and intra-tracheal gas insufflation (TGI) associated with permissive hypercapnia and conventional frequencies. **Objective:** To determine which of the three protective modalities of mechanical ventilation, HFOV, low-frequency-protective ventilation (LFV), or LFV associated with tracheal gas insufflation (TGI), was the most protective strategy in an ARDS rabbit model during six hours of mechanical ventilation. **Material and methods:** The animals ($n = 45$) were submitted to repeated saline lavage until $\text{PaO}_2 < 100$ mmHg. Immediately after lung injury, a P/V curve was obtained to calculate inspiratory/expiratory work and energy dissipated during lung inflation. Thereafter, the animals were randomized into one of three groups: LFV, HFOV or TGI. The optimal PEEP or P_{MEAN} was obtained during a PEEP/ PaO_2 (or $\text{P}_{\text{MEAN}}/\text{PaO}_2$) curve which was preceded by a recruiting maneuver. The animals of the LFV and TGI groups were initially ventilated in PCV with driving pressure = 8 cmH₂O and frequency = 60 b/m. The only initial difference between these two arms was that the TGI group had a continuous tracheal flow = 1 L/min. The animals in the HFOV were initially ventilated with an oscillatory pressure amplitude = 45 cmH₂O and frequency = 10 Hz. All animals were ventilated with $\text{FiO}_2 = 1.0$. Driving pressure was then adjusted in LFV and TGI groups to maintain a $\text{PaCO}_2 = 90\text{-}110$ mmHg, while in HFOV the pressure amplitude was adjusted to maintain a $\text{PaCO}_2 = 45\text{-}55$ mmHg. At the end of the experiment, after 6 hours of ventilation, another P/V curve was obtained. BAL and bloods samples were drawn before and after the period of ventilation to determine IL-8 levels. The left lung was processed for histological analysis and for wet weight/dry weight (ww/dw) ratio. **Results:** We observed no differences in PaO_2 among the groups. PaCO_2 was significantly lower at HFOV (59 ± 3 mmHg) when compared with LFV (99 ± 4 mmHg) and TGI (80 ± 3 mmHg) groups. Tidal volume was significantly lower in TGI and HFOV groups when compared with LFV group. Soon after injury, all groups required similar energy for lung inflation (inspiratory work), but the VP group was the only one not presenting any improvement in this parameter after 6 hours ($P < 0.001$). Concerning the expiratory work, the VP strategy was the only one presenting an increase in the expiratory work along the 6 hours ($P < 0.001$). The TGI and HFOV groups showed the highest

polymorphonuclear cell concentration in lung tissue ($P=0.008$) and trends towards a higher surface/volume index ($P=0.14$), higher IL8 gradient (difference between IL8 in BAL and plasma) and lower ww/dw ratio at the end of 6 hours of ventilation ($P=0.17$). **Discussion:** The lower energy for lung inflation after six hours of ventilation reflected the reduction of opening pressures and better surfactant function during ventilation under TGI and HFOV strategies. The increase in expiratory work during the VP strategy further suggests that the surfactant quality deteriorated under this strategy. In the TGI and HFOV groups, the higher concentration of polymorphonuclear cells and the trend towards a higher IL8 gradient between the lung and blood may suggest a better integrity of the alveolar-capillary membrane, leading to less release of compartmentalized mediators within the alveolar space. Besides the higher tidal volumes used during VP, this strategy required inspiratory pressures progressively higher along the hours, due to frequent and necessary adjustments of tidal volumes or pressures according to the gas-exchange requirements. **Conclusion:** An aggressive reduction of tidal volume and driving pressures was beneficial during protective strategies, even when an optimization of lung recruitment was already in place. The TGI strategy showed to be an attractive alternative to HFOV, presenting some advantages in terms of implementation and predictability of response.

Descriptors

- 1- Adult respiratory distress syndrome
- 2- High frequency ventilation
- 3- Respiration artificial
- 4- Lung/ injuries
- 5- Rabbits
- 6- Comparative study

1.0 Introdução

1.1 Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA)

A Síndrome da Angústia Respiratória Aguda vem sendo alvo de atenção mundial desde 1967, devido à sua complexidade e à sua alta taxa de mortalidade¹. Ainda hoje, apesar dos avanços em termos de conhecimento fisiopatológico, diagnóstico e tratamento, a mortalidade permanece em torno de 30%².

Em 1994, o consenso entre as sociedades americanas e européias de Terapia Intensiva e Pneumologia estabeleceu quatro critérios para a definição de SARA: 1- a instalação deve ser aguda; 2- apresentar uma relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ menor que 200; 3- infiltrados bilaterais ao RX de tórax e 4- pressão de capilar pulmonar menor que 18 mmHg ou ausência de sinais clínicos de insuficiência cardíaca³.

Histologicamente a síndrome pode ser caracterizada por dano alveolar difuso, com infiltração alveolar e intersticial de neutrófilos e macrófagos. Eritrócitos e exudatos fibrinosos no espaço alveolar são frequentemente encontrados, assim como a formação de membrana hialina sobre a membrana basal desnuda⁴.

A destruição do epitélio alveolar, com perda e dano dos pneumócitos, do tipo I e tipo II, acarreta sérias conseqüências como: perda da barreira mecânica (permitindo o deslocamento e disseminação de bactérias); perda do transporte iônico normal pelo epitélio alveolar; produção anormal de surfactante e sua conversão em agregados instáveis; e ainda exposição da membrana basal, com conseqüente ativação de neutrófilos e macrófagos, resultando em produção aumentada de citocinas. Entre os mediadores inflamatórios mais prevalentes, têm-se encontrado o fator de necrose tumoral - α (TNF- α) e a interleucina -1 β (IL-1 β)⁵⁻⁹.

O grau de desequilíbrio entre as citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias pode ser um fator importante na determinação da severidade da SARA e na evolução da mesma, determinando quadros distintos que variam desde um quadro leve com resolução completa, passando pela fibrose progressiva com seqüelas variáveis, até um quadro mais grave com evolução fatal ⁴.

No final da década de oitenta, descobriu-se por meio de estudos com tomografias computadorizadas que a lesão do tecido pulmonar não é distribuída de forma homogênea. Algumas áreas pulmonares apresentam morfologia e densidade normais, enquanto outras são pouco aeradas ou apresentam ventilação ausente ¹⁰. Sendo assim, a complacência regional do tecido pulmonar pode estar bem mais próxima da normalidade do que se acreditava antes, principalmente nas fases iniciais da doença e nas zonas não-dependentes do parênquima. A complacência global do sistema respiratório se encontra diminuída muito mais pelo fato do pulmão estar

pequeno (“baby lung”), com poucas áreas aeradas/ventiladas, do que pelo fato da complacência específica do parênquima estar comprometida.

A heterogeneidade do tecido pulmonar, presente mesmo no pulmão normal, é caracterizada por regiões com diferentes pressões de abertura e fechamento pulmonar e, conseqüentemente, por uma distribuição desigual do volume pulmonar no final da expiração. Esta desigualdade regional é causada pelo gradiente vertical de pressões pleurais imposto pela gravidade e está gravemente acentuada em processos patológicos como a SARA : como o peso específico do parênquima pulmonar aumenta devido ao edema, o gradiente vertical de pressões pleurais se acentua, com maior compressão e colapso nas zonas dependentes¹¹.

1.2 Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica (LPVM)

Grandes pressões intersticiais negativas podem ser criadas e amplificadas durante a distensão do parênquima pulmonar lesionado, principalmente quando se utiliza ventilação mecânica convencional com altos volumes correntes (V_{TS}) (maiores que 10 mL/Kg) ou altas pressões inspiratórias (maiores que 30-35 cmH₂O). Estas pressões intersticiais negativas são amplificadas pela presença de elevadas tensões superficiais no interior dos alvéolos, criando elevadas pressões transmuralis sobre os capilares pulmonares, com possível ruptura da membrana alvéolo capilar. Esta perda de integridade da membrana pode levar a um maior extravasamento de líquido para o interstício e alvéolo, com inativação do

surfactante por proteínas plasmáticas e conseqüente aumento da tensão superficial, fechando um verdadeiro círculo vicioso ^{3, 12}.

Pressões inspiratórias acima de 30 cmH₂O, apesar de freqüentes na pratica clínica, seriam mais do que suficientes para desencadear tais eventos, gerando gradientes insustentáveis de pressão entre o território intravascular e peri-vascular ^{13, 14}.

Conseqüentemente, o uso de ventilação mecânica convencional em pacientes com SARA aumenta a disfunção do sistema surfactante e acentua as diferenças regionais na complacência pulmonar. As forças de *stress* criadas entre alvéolos colapsados e aerados são amplificadas, progressivamente levando a um maior comprometimento da função pulmonar ^{15, 16}.

Além da constatação da lesão pulmonar induzida pelos efeitos da hiperdistensão do parênquima, como descrito acima, surgiram evidências de que o colapso cíclico (apenas ao final da expiração), ou durante todo o ciclo respiratório, poderia potencializar a injúria pulmonar ¹⁷⁻¹⁹.

De acordo com recentes evidências, sempre que as paredes de um bronquíolo se aproximam e se “colam” sob o efeito da alta tensão superficial do líquido em seu interior, sua reabertura é sempre traumática, dissipando grande energia sobre as células de revestimento bronquiolar ^{20, 21}.

Alguns autores resumem os mecanismos responsáveis pelo desenvolvimento da LPVM em: 1) volutrauma (injúria alveolar difusa causada pela hiperdistensão do tecido pulmonar); 2) barotrauma (inclui a presença de fístulas aéreas); 3) atelectrauma (injúria causada pela abertura

e fechamento alveolar cíclico) e 4) biotrauma (lesão causada pela liberação de mediadores inflamatórios a partir do pulmão)^{2, 22}.

A partir da constatação destes mecanismos de lesão pulmonar, algumas estratégias “protetoras” de ventilação mecânica foram concebidas, buscando-se manter uma maior integridade do parênquima pulmonar. Por exemplo, uma das estratégias consiste em se evitar tanto o uso de pressões inspiratórias muito altas, minimizando-se a hiperdistensão do parênquima durante a inspiração, quanto o uso de pressões expiratórias muito baixas, minimizando-se o colapso pulmonar durante a expiração¹⁴. Uma consequência inevitável desta estratégia é a diminuição do volume corrente convencionalmente utilizado, com possível hipercapnia (chamada “hipercapnia permissiva”).

1.3 LPVM e relação pressão-volume do sistema respiratório

Rahn e colaboradores em 1946 foram os pioneiros na análise das relações entre as pressões e volumes do sistema respiratório, descrevendo os clássicos diagramas pressão/volume (P/V)²³. Nos anos subseqüentes, este diagrama foi extensamente utilizado e conceitos como elastância, histerese, forças de recolhimento causadas pela tensão superficial, entre outros, foram estudados a partir das alças P/V.

Mais recentemente, com o reconhecimento da lesão induzida pela ventilação mecânica e com a possibilidade de se estabelecer alguma correlação entre as variáveis extraídas do traçado gráfico da curva P/V e os

riscos de injúria pulmonar, ocorreu uma explosão de interesse por estas curvas.

A partir de uma análise matemática da curva P/V inspiratória, parecia possível se identificar as mínimas pressões expiratórias necessárias para se prevenir o colapso pulmonar (ponto de inflexão inferior), assim como as máximas pressões a serem utilizadas no final da inspiração (ponto de inflexão superior) sem risco de promover hiperdistensão pulmonar^{24, 25}.

No entanto, por meio de estudos com tomografias computadorizadas, percebeu-se duas limitações importantes no uso destas curvas à beira do leito. Primeiramente, devido à heterogeneidade da lesão pulmonar na SARA, observou-se que o parênquima pulmonar apresenta inúmeros pontos de inflexão inferior, com maiores pressões críticas de abertura alveolar nas porções pulmonares dependentes²⁶. Ao que tudo indica, a curva P/V identifica um ponto de inflexão inferior “global” que provavelmente reflete a média de um grande número de pressões críticas de abertura do sistema pulmonar, provavelmente daquelas regiões mais facilmente recrutáveis. Portanto, o uso desta pressão “média” como uma pressão expiratória mínima poderia ser excessivo no que diz respeito aos alvéolos das regiões não-dependentes, e ao mesmo tempo insuficiente no que diz respeito aos alvéolos das regiões dependentes.

A segunda limitação importante no uso destas curvas P/V à beira do leito se deve a um problema conceitual. Por uma questão prática, as curvas P/V inspiratórias são mais fáceis e reproduzíveis à beira do leito, tendo sido mais comumente empregadas. Entretanto, elas representam o

comportamento do pulmão durante o seu processo de abertura e recrutamento. Devido à grande histerese pulmonar, este comportamento pode ser muito distinto do comportamento expiratório, ou durante o processo de fechamento/derecrutamento (mais propriamente representado pela curva P/V expiratória). Como a intenção original era a identificação de uma pressão expiratória mínima, suficiente para prevenir o colapso alveolar após a uma insuflação ou reabertura alveolar, a alça inspiratória, com identificação do “Pflex” (ponto de inflexão inferior) não parecia ser o indicador mais apropriado, principalmente nos animais de maior porte, ou em seres humanos ²⁶.

Diferentemente do uso discutido acima, uma outra importante aplicação da curva P/V tem sido o seu uso “diagnóstico” ou como ferramenta de medida para o grau de lesão pulmonar ²⁷. Seja através da comparação gráfica ponto a ponto, seja através de sua integração matemática, com cálculo do trabalho mecânico necessário para a expansão pulmonar, a curva pressão volume pode ser um confiável indicador da condição pulmonar. Colapso ou edema de vias aéreas, colapso alveolar, e fibrose pulmonar são fatores que tendem a desviar a curva para a direita, aumentando o trabalho inspiratório até um mesmo volume pulmonar. A presença de recrutamento alveolar durante a expansão pulmonar também costuma causar um deslocamento para a direita, porém associado a uma curvatura ou concavidade voltada para cima no ramo inspiratório ²⁸, aumentando também a histerese (representada pela área compreendida entre as alças inspiratória e expiratória). Finalmente, uma melhora do surfactante pulmonar costuma

causar um desvio da curva para a esquerda, principalmente do seu ramo expiratório, onde o funcionamento adequado do surfactante é crítico para garantir uma contração da superfície alveolar sem resultar em colapso. Esta melhora do surfactante também costuma causar um aumento da histerese pulmonar.

Assim, a curva P/V vem sendo utilizada como uma ferramenta para estimativa do trabalho mecânico respiratório – realizado pelo ventilador mecânico durante a expansão pulmonar - através do cálculo da integral da pressão versus volume estático. Em pulmões lesados, costuma-se observar um maior trabalho respiratório, refletindo o fato que uma maior energia é requerida para a expansão pulmonar. Por outro lado, estratégias de ventilação que resultam num efeito protetor, como a ventilação de alta frequência ou o “open lung concept”, costumam causar uma diminuição do trabalho respiratório ao longo do tempo, refletindo uma melhora da condição pulmonar²⁹.

Neste contexto, a análise da curva P/V pode fornecer o trabalho inspiratório e expiratório separadamente, permitindo uma análise mais acurada das pressões críticas necessárias para abertura e expansão alveolar, ou manutenção desta expansão, respectivamente. Enquanto o trabalho inspiratório reflete a energia necessária para a expansão pulmonar, transferida ao sistema respiratório pelo ventilador ou pelo pesquisador que aciona a super-seringa, o trabalho expiratório reflete a energia devolvida pelo recolhimento elástico do pulmão. Algumas estratégias podem ter um efeito mais acentuado em um ramo do que em outro. Por exemplo, a

administração de perfluorocarbono em pulmões lesados costuma melhorar (desviar para a esquerda) muito mais o ramo inspiratório do que o expiratório. Por outro lado, a administração de surfactante com adequada quantidade de macro-agregados costuma resultar em pronunciada melhora do ramo expiratório.

O cálculo da diferença entre o trabalho inspiratório e expiratório tem como resultado o trabalho respiratório dissipado (a histerese do sistema respiratório) que reflete a energia dissipada entre a expansão e recolhimento do parênquima ²⁹.

1.4 LPVM e mediadores inflamatórios

Atualmente o termo biotrama, descrito por Tremblay e Slutsky em 1998, vem sendo amplamente discutido ³⁰. Este novo conceito sugere que estratégias lesivas de ventilação mecânica podem, por si próprias, resultar em excessiva liberação de mediadores pró-inflamatórios e maciça ativação do sistema imunológico, potencializando a injúria pulmonar causada pelas forças de *stress* mecânico ^{30, 31}.

Uhlig, em 2002, descreveu os quatro principais mecanismos através dos quais a ventilação mecânica pode causar a liberação direta ou indireta de mediadores pró-inflamatórios³¹:

A- LESÃO DA MEMBRANA PLASMÁTICA (NECROSE CELULAR).

Através da liberação de mediadores pré-formados e de enzimas do citoplasma como a desidrogenase láctica (DHL); e da ação de efeitos pró-inflamatórios do citoplasma, liberado pelas células lesadas.

B- LESÃO DAS BARREIRAS EPITELIAL E ENDOTELIAL.

Que resultam em perda da compartimentalização pulmonar, hemorragia e acúmulo de leucócitos nos pulmões.

C- HIPERDISTENSÃO SEM DESTRUIÇÃO DO TECIDO PULMONAR.

Através da mecanotransdução (processo de sinalização intracelular em resposta a forças mecânicas externas, como hiperdistensão).

D- EFEITOS NA VASCULATURA PULMONAR INDEPENDENTES DA SUA RUPTURA E DISTENSÃO.

Através de aumento da pressão intraluminal, transluminal e/ ou forças de cisalhamento.

Existem evidências de que a ativação da transcrição do fator nuclear-kB (NF-kB) participe do processo intracelular, através do qual a ventilação mecânica ativa o sistema imune. Uhlig, S. e colaboradores mostraram que a ventilação mecânica com altos volumes correntes resultou em uma resposta similar à causada pela administração de endotoxina bacteriana em um modelo experimental com pulmões de ratos isolados e perfundidos. Os autores verificaram que tanto a endotoxina, quanto a ventilação com altos volumes correntes, promoveram a transcrição do NF-kB e resultaram na liberação de níveis similares de quimoquinas (MIP[proteína inflamatória do macrófago]-2, e MIP-1 α) e de citocinas (TNF- α e IL-6) no perfusato de preparações experimentais. O pré-tratamento com o esteróide dexametasona bloqueou a ativação do NF-KB e atenuou a liberação destes mediadores inflamatórios no grupo ventilado com altos V_{TS} - indicando que o

uso de esteróides pode ser considerado um tratamento complementar em pacientes com SARA ³².

Acredita-se que a liberação de mediadores inflamatórios em resposta aos mecanismos acima mencionados (principalmente os três primeiros), resulte em um processo inflamatório local que pode ser crucial para iniciar ou propagar uma resposta inflamatória sistêmica, podendo em alguns pacientes evoluir para a Síndrome da Disfunção Múltipla dos Órgãos (SDMO)^{31, 33, 34}.

Em 2003, Imai e colaboradores mostraram que a estratégia de ventilação lesiva induz a apoptose de células do rim e intestino delgado, além de elevar níveis de marcadores bioquímicos de disfunção de órgãos, como a IL-8 e MCP-1 (fator quimiotático para monócito da proteína - 1), quando comparada à estratégia de ventilação protetora. Os autores concluem que estes resultados podem explicar, em parte, a alta taxa de SDMO, observada em pacientes com SARA, e a redução de morbidade e mortalidade em pacientes ventilados com uma estratégia protetora ²².

A SDMO apresenta uma taxa de mortalidade entre 60 a 98% e representa a principal causa de morte de pacientes com SARA. Até o presente momento não existe nenhum tratamento eficaz documentado e meios de prevenir a sua instalação ^{35, 36}.

Perante a importância das hipóteses levantadas, cresceu o interesse no meio científico pela melhor compreensão do papel destes mediadores inflamatórios na SARA. Busca-se por meio da investigação da interação destes mediadores com a SARA: 1- entender a patogênese desta síndrome;

2-identificar marcadores para determinar pacientes com alto risco de desenvolver SARA e 3- identificar marcadores para prever a evolução, incluindo sobrevivência e/ou morbidades a longo prazo nestes pacientes ⁷.

1.4.1 Evidências científicas sobre a relação de mediadores inflamatórios e LPVM

A liberação do mediador inflamatório IL-8 (ou MIP-2 em roedores), classificada como uma quimioquina envolvida no recrutamento de polimorfonucleares, durante uma estratégia de ventilação lesiva já foi relatada *in vivo* ³⁷, *ex vivo* ^{38, 39} e *in vitro* ⁴⁰, deixando evidente o seu envolvimento na patogênese da LPVM ⁴¹.

Em um experimento *in vitro*, macrófagos alveolares humanos submetidos a um *stress* cíclico prolongado (24 horas) liberaram IL-8, mas não citocinas como a IL-6 e o TNF- α ⁴⁰. Resultados semelhantes foram relatados com uma linhagem celular epitelial alveolar humana (A459) ⁴².

A importância do papel desta quimioquina na LPVM foi documentada em um experimento com ratos por Belperio e colaboradores que mostraram que a inibição de receptores de MIP-2 resultou em menor infiltrado neutrofílico e injúria pulmonar ³⁷.

O envolvimento dos demais mediadores inflamatórios na LPVM apresenta resultados contraditórios na literatura.

Tremblay e colaboradores, em um estudo *ex vivo* com pulmões de ratos, examinaram a hipótese de que algumas estratégias específicas de ventilação - em pulmões saudáveis ou após a exposição a uma bactéria (*Salmonella typhosa*) - podiam resultar em diferentes níveis de inflamação

pulmonar. Após o término de duas horas de ventilação mecânica foi observado, nos grupos ventilados com altos V_{TS} e ZEEP (zero de pressão expiratória final) (com e sem a aplicação da bactéria), um aumento significativo de citocinas tanto inflamatórias (TNF- α , IL-1 β e IL-8), quanto anti-inflamatórias (IL-10), assim como da quimioquina MIP-2 em espaços aéreos. Com estes resultados, Tremblay e colaboradores foram os primeiros a mostrarem que a ventilação mecânica per se poderia alterar a produção de mediadores inflamatórios em pulmões normais ou na vigência de septicemia ³⁸.

Já Ricard, Dreyfuss, e Saumon encontraram uma pequena diferença, porém significativa na concentração da citocina IL-1 β no lavado broncoalveolar (LBA) de ratos ventilados durante duas horas com altos volumes correntes e ZEEP, quando comparados a um segundo grupo ventilado de forma protetora. Não foi encontrada diferença entre os grupos para MIP-2 no LBA. As concentrações de TNF- α (LBA e plasma), IL-1 β e MIP-2 plasmáticas ficaram abaixo do limiar de identificação ³⁹.

Em uma segunda parte do trabalho, os autores refizeram o modelo *ex vivo* de Tremblay e colaboradores, mas não conseguiram reproduzir os seus resultados. O grupo ventilado com altos V_{TS} e ZEEP apresentou maiores concentrações apenas de IL-1 β e MIP-2 no LBA na ausência da aplicação da *Salmonella typhosa*. Com a aplicação da bactéria, o grupo lesivo apresentou maior concentração significativa apenas para a IL-1 β no LBA. ³⁹

Apesar da existência de vários trabalhos publicados sobre o assunto, é evidente a grande confusão existente em torno do papel das citocinas na

LPVM. Apenas a idéia que a ventilação ou distensão do tecido pulmonar promove ativação celular e liberação de mediadores parece estar mais consolidada. No entanto, inúmeras são as dúvidas que cercam o tema: quais citocinas estão realmente envolvidas (TNF- α , IL-1 β , IL-6,...); qual o seu papel biológico; em que momento do processo atuam (30, 60, 240, ... minutos após o início da lesão); qual a duração do ciclo de vida de cada uma; ou ainda como elas interagem na perpetuação do processo inflamatório ⁴³. Com este cenário, não é incomum que protocolos de estudo baseados na análise de citocinas não consigam responder as hipóteses propostas, dificultando a interpretação dos resultados obtidos.

Provavelmente, na primeira parte do trabalho de Ricard, Dreyfuss e Saumon descrito acima, apenas duas horas de ventilação lesiva, sem a indução de lesão pulmonar prévia (quer seja, pela depleção de surfactante pulmonar, aplicação de ácido oléico ou qualquer outro método), tenha sido um tempo insuficiente para possibilitar a detecção de citocinas plasmáticas ³⁹.

Os autores ainda subestimam o resultado encontrado porque eles afirmam que as concentrações de IL-1 β encontradas na LBA são muito baixas (80 pg/mL – grupo lesivo), no entanto a concentração da citocina mensurada no LBA pode estar diluída em até 100 vezes, dependendo da técnica utilizada ⁴⁴. Apesar das diferenças relatadas, os autores concluem que estratégias de ventilação que induzem injúria pulmonar não necessariamente resultam em produção de citocinas pró-inflamatórias no pulmão.

Stüber e colaboradores, em um estudo clínico, modificaram a estratégia de ventilação mecânica de pacientes com lesão pulmonar aguda (LPA) de protetora (V_T 5mL/Kg e PEEP [pressão positiva no final da expiração] 15 cmH₂O) para lesiva (V_T 12mL/Kg e PEEP 5 cmH₂O) com o objetivo de comparar os níveis de citocinas no LBA e plasma nas duas modalidades distintas. A estratégia lesiva provocou uma reação inflamatória marcada por um aumento importante de citocinas pró (TNF e IL-6) e anti-inflamatórias (IL-10 e IL-1-ra) no LBA e plasma. No entanto, 30 minutos após a restauração da estratégia protetora foi observado um rápido retorno dos níveis plasmáticos a níveis normais, porém acompanhado de níveis ainda mais altos de citocinas no LBA. Ou seja, após um período de indução de lesão pulmonar, a restituição de uma estratégia protetora não foi capaz de reduzir o nível de citocinas presente no lavado bronco-alveolar ⁴⁵.

A princípio, tal observação parece aumentar mais ainda a confusão existente à cerca da citocinas durante a LPVM. No entanto, o aumento progressivo na concentração das citocinas no LBA poderia ser explicado pela continuidade da liberação de citocinas pelas células epiteliais ou macrófagos previamente lesados, que apresentariam uma certa "inércia" no processo de liberação das citocinas. Já, uma rápida diminuição nos níveis plasmáticos pode ser explicada por uma interrupção do estímulo lesivo à membrana alvéolo-capilar, com rápida restauração de sua permeabilidade e re-compartimentalização do processo inflamatório, que por sua vez evitaria a propagação destes mediadores para a circulação sistêmica ⁴⁵.

Dessa forma, um maior gradiente entre citocinas pulmonares versus plasmáticas poderia indicar, na realidade, um maior efeito protetor de uma certa estratégia ventilatória.

Mantendo a mesma linha de raciocínio (de que uma membrana alvéolo capilar menos permeável e mais preservada indica uma estratégia de ventilação mais protetora), Murphy e colaboradores mostraram que uma estratégia de ventilação com altos V_{Ts} (12 mL/Kg) e ZEEP resultou em maior translocação bacteriana (do pulmão para a periferia) quando comparado a uma estratégia protetora (V_T 5mL/Kg e PEEP $\approx$ 11.3 cmH₂O) em coelhos submetidos à lesão pulmonar por lavagem, seguida de instilação traqueal de *Escherichia Coli*⁴⁶.

Von Benthman e colaboradores também mostraram, em um estudo com pulmões de ratos isolados e perfundidos, que uma ventilação com altos volumes correntes resultou em maior liberação de IL-6 e TNF- α no perfusato após 150 minutos de ventilação⁴⁷. No entanto, estes resultados foram parcialmente criticados porque foram obtidos em condições de severa hipocapnia, que parece por si só apresentar um efeito pró-inflamatório, podendo ter contribuído ou ser o responsável pela liberação das citocinas⁴¹.

Embora tenha um futuro promissor, alguns autores são cautelosos em relação à possível interação entre LPVM e inflamação sistêmica. Por exemplo, vários autores acreditam que a SDMO está mais relacionada a um controle inadequado de uma infecção sistêmica do que a um ajuste inapropriado dos parâmetros do ventilador. Uma vez que a pneumonia

associada à ventilação mecânica ocorre em 50% dos pacientes com SARA e apresenta alta taxa de mortalidade (especialmente quando o diagnóstico é tardio e/ ou quando o tratamento com antibiótico é inadequado), é bem possível que a SDMO esteja mais bem relacionada a uma infecção pulmonar não detectada. Ou ainda, que lesão pulmonar, disfunção múltipla de órgãos e choque estejam inter relacionados, mas não numa relação de causa-efeito direta, através de mediadores específicos. Por exemplo, a utilização de altos volumes correntes poderia ser um fator a mais a prejudicar o retorno venoso e a perfusão sistêmica, agravando um choque distributivo pré-existente e levando a maior disfunção de órgãos à distância ⁴¹.

Apesar das inúmeras questões existentes, acredita-se que um melhor entendimento sobre o papel das citocinas na LPVM possibilitará um avanço importante no tratamento da SARA.

1.5 Estratégias protetoras de ventilação mecânica

O recente reconhecimento do potencial de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica em pacientes com SARA gerou a busca por estratégias ventilatórias protetoras baseadas na redução do V_T e pressão das vias aéreas, associadas ao uso de altos valores de PEEP. Por exemplo, uma estratégia conhecida como “open lung approach” tem proposto a utilização da PEEP acima do ponto de inflexão da curva P/V, uso de manobras de recrutamento alveolar e $V_T < 6$ mL/Kg. Através desta estratégia, tenta-se evitar a hiperdistensão do tecido pulmonar e o colapso

alveolar, cíclico ou durante todo o ciclo respiratório, minimizando o agravamento da disfunção do sistema surfactante já existente ²⁴.

No entanto, a estratégia de proteção pulmonar proposta não consegue manter o nível de pressão arterial de gás carbônico (PaCO_2) dentro da normalidade, devido ao uso de baixos volumes correntes e queda do volume minuto, sendo necessária a aceitação de hipercapnia permissiva.

A hipercapnia permissiva, com conseqüente queda do pH sanguíneo, costuma cursar com alterações hemodinâmicas importantes, caracterizadas por uma resposta hiperdinâmica: aumento do débito cardíaco, aumento da frequência cardíaca e pressão arterial pulmonar, manutenção ou pequeno aumento do volume sistólico, associado a uma queda da resistência vascular sistêmica. Esse quadro hiperdinâmico é resultante de forte estimulação simpática, que supera os efeitos diretos depressivos do dióxido de carbono (CO_2) sobre a contratilidade miocárdica ⁴⁸. Apesar da resultante benéfica para a maioria dos pacientes, o aumento da frequência cardíaca e da pós-carga de ventrículo direito podem trazer sérios prejuízos para pacientes que apresentam isquemia do miocárdio ⁴⁹.

Além deste quadro hiperdinâmico, deve ser considerado o efeito vasodilatador do CO_2 a nível cerebral que, associado a altos valores de PEEP, pode trazer sérios riscos a pacientes com hipertensão intracraniana.

Nesse contexto, o uso de insuflação de gás traqueal (TGI) e a ventilação de alta frequência (HFOV) vêm sendo propostos como estratégias protetoras alternativas, permitindo o uso de baixos V_{Ts} e pressões

inspiratórias, mas com manutenção da PaCO_2 em valores mais próximos do ideal^{50, 51}.

1.5.1 Insuflação de gás traqueal

O uso de insuflação de gás traqueal (TGI) vem sendo proposto como um eficiente adjuvante à ventilação mecânica, com o intuito de reduzir o espaço morto (V_D) do sistema paciente-ventilador⁵⁰.

Durante o TGI, o gás pobre em CO_2 (semelhante ao gás utilizado no circuito inspiratório do ventilador) é insuflado próximo à carina por meio de um cateter ou por meio de tubos orotraqueais (TOT) especialmente desenhados. Este último possui dois lumens, um principal e um secundário de menor diâmetro - através do qual é feita a aplicação do TGI⁵².

O cateter de TGI pode ser classificado em contínuo ou intermitente, dependendo da relação entre a duração do fluxo de gás do TGI e o ciclo respiratório. Durante o TGI contínuo, o fluxo de gás é aplicado durante as fases inspiratória e expiratória de forma ininterrupta. Já no TGI intermitente, a aplicação do fluxo de gás é restrita a uma determinada fase (inspiração, expiração ou terço final da expiração).

Com relação ao sentido do fluxo, os cateteres de TGI podem administrar o fluxo de gás em direção à carina ou em direção à boca (cateteres com ponta invertida). No entanto, independente da forma de aplicação, grande atenção deve ser dada a interação entre o fluxo do TGI e o ventilador.

1.5.1.1 Interação TGI - ventilador

Aumentos nas pressões alveolares inspiratórias e/ ou expiratórias finais podem ocorrer dependendo do tipo de TGI e de características do ventilador utilizados.

O TGI contínuo, independentemente do modo de ventilação utilizado, volume controlado (VCV) ou pressão controlada (PCV), pode causar aumento da pressão inspiratória final se ajustes não forem realizados. Durante a ventilação com volume controlado, o fluxo do TGI contínuo é adicional ao fluxo do ventilador, causando um aumento do fluxo e volume inspiratórios: para manter o volume corrente, torna-se necessário diminuir o volume ajustado no ventilador. Já na ventilação com pressão controlada, o fluxo do TGI faz com que o fluxo do ventilador desacelere mais rapidamente (pois o sistema de controle do ventilador tenta manter a pressão inspiratória abaixo do limite pré-ajustado), mas assim que o fluxo do ventilador zera não há mais possibilidade de controle: uma onda de fluxo quadrada, proveniente do TGI, é mantida, numa situação em que a válvula exalatória do ventilador encontra-se fechada. Ou seja, a válvula inspiratória já fechou e a válvula expiratória permanecerá fechada até o final do tempo inspiratório. Nesta condição, o fluxo adicional do TGI não tem por onde escapar e a pressão alveolar e em vias aéreas se eleva necessariamente, excedendo a pressão inspiratória pré-ajustada no ventilador. Quanto menor a complacência do paciente, mais rapidamente o fluxo inspiratório do ventilador alcança o zero e maior será a repercussão do fluxo do TGI nas pressões inspiratórias finais.

Durante a ventilação com volume controlado, o aumento indesejado da pressão inspiratória pode ser evitado através da subtração do volume entregue pelo TGI do V_T ajustado no ventilador. Entretanto, durante a ventilação com pressão controlada, torna-se necessário uma válvula de alívio de pressão ou de um ventilador com válvula expiratória ativa durante a inspiração. Este recurso não é comum nos ventiladores atuais, exigindo um modo de operação semelhante ao APRV (“airway pressure release ventilation”), onde a válvula exalatória permanece ativa tanto na fase inspiratória quanto expiratória, permitindo o escape de gases a pressões acima do nível de pressão controlada ou PEEP, respectivamente.

Uma outra solução para este problema é o uso do TGI intermitente: a presença do fluxo exclusivo na expiração não causa sobre-pressão, uma vez que as válvulas comuns de PEEP permitem o fácil escape de gases adicionais provenientes do TGI⁵³.

Entretanto, mesmo com um funcionamento adequado das válvulas de PEEP, o uso de TGI pode causar aumento da pressão expiratória final, com geração de auto-PEEP, que pode ser explicado por três motivos: 1) parte do momentum de descarga do jato do fluxo é transmitido para os alvéolos; 2) aumento da resistência expiratória resultante da diminuição do diâmetro do TOT devido a presença do cateter de TGI; e 3) a “back-pressure” (pressão resistiva) gerada pelo fluxo expiratório adicional do cateter passando pelo TOT, circuito do ventilador e válvula expiratória, somando-se ao fluxo expiratório dos pulmões. Acredita-se que os dois últimos mecanismos são os principais responsáveis na geração de auto-PEEP.

O aumento de auto-PEEP descrito acima pode ser evitado através do uso de cateteres com ponta invertida ou ainda através do reajuste no valor do PEEP empregado no ventilador ⁵⁴. Após o início da aplicação do TGI, o valor do PEEP ajustado no ventilador deve ser reduzido ao ponto que o valor do PEEP-total (PEEP do ventilador mais auto-PEEP gerado pelo TGI) permaneça constante (igual ao valor empregado anteriormente ao início do TGI)⁵⁵.

1.5.1.2 Mecanismos de ação do TGI

A diminuição da PaCO_2 durante o uso do TGI pode ser explicada por três mecanismos distintos:

A - diluição do CO_2 do V_D anatômico próximo à ponta do cateter durante a expiração, de forma que uma menor concentração de CO_2 seria direcionada aos alvéolos durante a próxima inspiração;

B - turbulência gerada pelo jato de gás do TGI, que poderia contribuir para o *clearance* de CO_2 , por meio de um aumento da mistura do gás distalmente à ponta do cateter;

C - eliminação, "bypass", do V_D anatômico pelo cateter do TGI que passa a entregar a sua parte correspondente do V_T (ao redor de 10%) próximo à carina (e que antes do TGI era entregue exclusivamente ao início do TOT ^{52, 56}).

O primeiro mecanismo é o mais importante para garantir a diminuição da PaCO_2 durante o TGI, correspondendo a 70% da sua eficácia. O segundo mecanismo seria responsável pelos outros 30%. O último mecanismo seria

mais teórico e apenas atuante caso algum CO_2 ainda permanecesse no V_D anatômico, antes do início da próxima inspiração.

No entanto, a diluição do CO_2 no V_D anatômico nem sempre costuma ser completa, mesmo com altos fluxos de TGI. Isto ocorre porque o fluxo do cateter provoca um prolongamento do fluxo expiratório pulmonar durante a fase expiratória, de forma que, mesmo que o TGI diminua a concentração de CO_2 no V_D anatômico, o fluxo expiratório pulmonar continua contaminando-o com o CO_2 exalado. Sendo assim, o TGI parece ser mais efetivo quando o fluxo expiratório dos pulmões já cessou. Nahum e colaboradores mostraram, em um estudo com cachorros ventilados em pressão controlada, que o TGI de 5 e 10 L/min retardava o fluxo expiratório pulmonar. Após aplicação do TGI, o fluxo expiratório persistia durante todo o tempo expiratório, indicando a ocorrência de hiperinsuflação dinâmica e contaminando o V_D anatômico com o CO_2 exalado. Mesmo com o TGI de 10 L/min a concentração de CO_2 ao final da expiração (ETCO_2) nunca ficou abaixo de 12 mmHg⁵⁰.

Apesar de seu efeito distal ser ainda contestado na literatura, Nahum e colaboradores, conseguiram separar o efeito distal, relacionado com a turbulência do jato de gás, do efeito proximal do TGI (relacionado com a lavagem do V_D), ao comparar cateteres com ponta reta (fluxo direcionada para a carina) com cateteres de ponta invertida (fluxo direcionado para a porção proximal do TOT). Ao inverter a ponta do cateter, o jato de gás do TGI é direcionado para a extremidade proximal do TOT, reduzindo ou eliminando, dessa forma, os efeitos distais ao orifício do cateter. Nahum e colaboradores mostraram, em um estudo com cachorros sem lesão

pulmonar, que o uso de TGI com a ponta do cateter invertida tinha sua eficácia atenuada quando comparado com o TGI de ponta reta. O cateter de ponta reta resultou numa diminuição adicional da PaCO_2 de aproximadamente 25% com TGI de 5 L/min, 27% com TGI de 10L/min e 29% com TGI de 15L/min ⁵⁴. Resultados semelhantes foram encontrados em um outro estudo com cachorros, com lesão pulmonar induzida por ácido oléico, que mostraram uma superioridade do TGI de ponta reta de 31% (utilizando 10L/min), em relação ao de ponta invertida, na diminuição da PaCO_2 ⁵⁷.

Como a função do TGI é a de diminuir o efeito V_D , a sua eficácia em termos de diminuição do V_D pode ser expressa na diferença entre o V_D antes (durante a ventilação mecânica convencional) e depois da administração do TGI. Com relação à sua capacidade de baixar a PaCO_2 , esta, depende da razão entre a quantidade inicial de CO_2 que reside no V_D ao final da expiração, em relação à média alveolar da PaCO_2 de unidades pulmonares ventiladas e perfundidas ⁵⁶. A eficácia do TGI diminui em situações nas quais a hipercapnia seja consequência de um espaço-morto alveolar aumentado (por exemplo, numa situação de embolia pulmonar ou PEEP muito elevada). Por outro lado, sua eficácia é marcante em situações de elevado espaço-morto anatômico, por exemplo, quando se utiliza longos conectores entre o Y do ventilador e o tubo orotraqueal.

A diminuição da eficácia do TGI em situações de V_D alveolar aumentado foi descrita por Nahum e colaboradores, que mostraram uma redução de apenas 10% na relação V_D/V_T com TGI de 10 L/min, em

cachorros com lesão pulmonar induzida por ácido oléico, enquanto em cachorros normais, com condições ventilatórias similares, essa redução foi de 40% ⁵⁶.

Uma outra relação interessante entre a eficácia do TGI e o espaço-morto se faz através da relação V_D/V_T . Ou seja, em condições de altos V_D/V_T , pequena diminuição nesta relação resulta em grandes quedas da $PaCO_2$. Diferentemente, quando a relação V_D/V_T é pequena, a mesma diminuição nesta relação resulta em menor queda da $PaCO_2$ ⁵⁰.

1.5.1.3 Utilização do TGI

Com relação à sua utilização, o TGI pode ser administrado com dois objetivos diferentes: 1- reduzir o espaço morto do sistema paciente-ventilador, com o intuito de manter a $PaCO_2$ em valores próximos ao normal, ou 2- otimizar estratégias de ventilação protetora, através da redução do V_T ou da pressão motriz do ventilador, independentemente da $PaCO_2$ resultante.

Diminuições em até 30% da $PaCO_2$, sem alteração do volume minuto, com o uso de TGI de 10 L/min, em cachorros normais ventilados mecanicamente, já foram descritas na literatura ⁵⁷.

Em relação ao segundo objetivo proposto para o TGI, Nahum e colaboradores demonstraram que o TGI, em situações de lesão pulmonar aguda, possui o potencial de limitar a hipercapnia permissiva em condições em que o V_T ou a pressão motriz estão restritos com o intuito de evitar a hiperdistensão alveolar ⁵⁸. Mais ainda, que a atenuação da eficiência do TGI

devido a um V_D alveolar aumentado pode ser contrabalançada pela presença de hipercapnia permissiva, recuperando a eficácia do TGI ⁵⁸.

A associação do cateter de TGI à estratégia de ventilação protetora na SARA parece ser especialmente atrativa, favorecendo a eficácia do TGI através de dois motivos já indicados acima. O primeiro seria que a manobra de recrutamento, associada ao uso de valores ideais de PEEP, resultaria na diminuição do V_D alveolar. O segundo motivo seria a limitação das pressões de distensão alveolar, com diminuição do volume corrente, que acarretaria no aumento da $PaCO_2$ e aumento da relação V_D/V_T , favorecendo mais uma vez a eficácia do TGI. Dessa forma, o TGI provavelmente reduziria a $PaCO_2$ até valores próximos da normalidade, mantendo uma troca gasosa ótima, e sem deixar de minimizar os efeitos lesivos da ventilação mecânica.

Uma série de estudos tem investigado a eficácia do TGI na SARA, tanto em animais quanto em humanos em situação de hipercapnia, onde o objetivo principal tem sido a manutenção da ventilação minuto constante (sem necessidade de aumento do V_T) com diminuição da $PaCO_2$ ^{54, 58-60}.

Hoffman e colaboradores, em 2000, foram os primeiros a mostrarem, em adultos com SARA, que o TGI associado à ventilação mecânica pode diminuir o delta de pressão motriz em ventilação com pressão controlada, sem modificar a $PaCO_2$. Os autores relataram uma diminuição de 5cmH₂O na pressão inspiratória, de 40,2 cmH₂O para 34,3 cmH₂O, com uma diminuição no V_T de 94 mL, sem alteração da $PaCO_2$ que permaneceu em torno de 59 mmHg (após trinta minutos com uso de TGI de 10 L/min) ⁶¹. Existe um estudo anterior a este, mas que foi conduzido em crianças

prematuras, que mostra o uso do TGI de 0,5 L/min, com o objetivo de reduzir a pressão inspiratória pré-estabelecida em PCV ⁶². A pressão inspiratória foi reduzida em $5,4 \pm 1,7$ cmH₂O com sucesso, sem alteração PaCO₂ durante 30 minutos ⁶².

Kirmse e colaboradores também mostraram uma diminuição da pressão traqueal, em torno de 2 e 3 cmH₂O, com TGI de 5 e 10 L/min, respectivamente, em ovelhas sem lesão pulmonar. Esta redução foi de 4 a 5 cmH₂O, com os mesmos fluxos de TGI, na presença de lesão pulmonar, sem alteração dos níveis de CO₂ ⁵².

No entanto, não foi encontrado nenhum estudo que utilize o TGI com o intuito de reduzir o V_T ou a pressão motriz aplicada além dos limites que hoje são considerados seguros, independente da PaCO₂ resultante. Por exemplo, nenhum estudo testou a hipótese de que o uso associado de TGI e hipercapnia permissiva poderia minimizar a lesão pulmonar em pacientes com pressão de plateau ao redor de 32-35 cmH₂O e PaCO₂ ao redor de 60-80 mmHg, aumentando o grau de proteção pulmonar.

1.5.2 Ventilação de alta frequência

Uma segunda alternativa possível vem sendo proposta para se ventilar os pacientes com SARA com valores extremamente baixos de V_T, porém com manutenção de valores normais de PaCO₂: a ventilação de alta frequência (HFOV) ⁶³.

A HFOV consiste em uma estratégia ventilatória que alcança altas frequências, de 60 a 6000 respirações por minuto (1 a 100 Hz, mas mais comumente 5 a 20 Hz), baixos V_T , de 5 a 250ml (1 a 3 mL/Kg), utilizando uma fase expiratória ativa (por ação do pistão do ventilador que gera pressões negativas durante a expiração). Normalmente, consegue-se uma troca gasosa adequada, com valores de $PaCO_2$ próximos do normal (35-45 mmHg), utilizando-se um pico de pressão inspiratória extremamente elevado em vias aéreas, mas que se acredita ser extremamente reduzido a nível alveolar. Atualmente, tem-se dado preferência à utilização de pressões médias de vias aéreas (P_{MEAN}) mais elevadas (15 a 35 cmH₂O), de forma a manter uma boa relação PaO_2/FiO_2 .

1.5.2.1 Mecanismos envolvidos no transporte e troca de gases

A HFOV provavelmente alcança adequadas trocas gasosas por meio da combinação de um fluxo convectivo e melhor difusão do gás⁶⁴. No entanto, o mecanismo real de atuação da HFOV na troca gasosa é ainda polêmico.

Além dos mecanismos responsáveis pela troca gasosa na ventilação convencional (fluxo convectivo, turbulência e difusão), outros mecanismos também foram descritos como atuantes na troca gasosa durante a HFOV (padrão de velocidade assimétrica, pendelluft, mistura cardiogênica, dispersão de Taylor, e ventilação colateral - Figura 1). Mecanismos como dispersão de Taylor, pendelluft e ventilação colateral também podem ocorrer durante a ventilação convencional, dependendo da estratégia de ventilação

empregada (como por exemplo, relação I:E [relação inspiratória: expiratória] invertida).

Acredita-se que estes mecanismos não são mutuamente excludentes e que, provavelmente, a sua atuação conjunta aumente o transporte de gases durante a HFOV⁶⁵.

Padrão de velocidade assimétrica ocorre quando fluxos de gases em direções opostas ocorrem simultaneamente em uma mesma região da via aérea. Enquanto o fluxo de gás em direção aos alvéolos ocorre na região central das vias aéreas, o fluxo de gás proveniente dos alvéolos, em direção à boca, ocorre junto à parede externa. Este fenômeno é particularmente evidente em bifurcações das vias aéreas.

A mistura cardiogênica consiste na mistura de gases nas regiões mais periféricas resultante das fortes e rítmicas contrações cardíacas, que provavelmente geram fluxo de gás entre regiões de parênquima vizinhas e conectadas por vias aéreas abertas. No entanto, a contribuição deste mecanismo durante a HFOV ainda não foi quantificada.

Figura 1. Mecanismos de transporte de gás durante a HFOV.

Os sete potenciais mecanismos que ocorrem durante a HFOV são mostrados nas respectivas zonas fisiológicas de convecção, convecção-difusão e difusão: 1) turbulência (presente nas grandes vias aéreas); 2) fluxo convectivo (ventilação direta dos alvéolos colapsados); 3) pendelluft (fluxo assíncrono entre alvéolos com constantes de tempo distintas); 4) padrão assimétrico de velocidade (subdividido em padrão de velocidade na inspiração e na expiração); 5) ventilação colateral; 6) mistura cardiogênica; e 7) dispersão de Taylor (fluxo laminar com transporte lateral por difusão). Figura modificada de Slutsky e Drazen ⁶⁶.

1.5.2.2 Considerações sobre a influência de parâmetros ventilatórios da HFOV nas trocas gasosas

Com exceção da difusão, todos os outros mecanismos descritos e envolvidos no transporte de gases durante a HFOV são dependentes do fluxo convectivo, que por sua vez depende da diferença de pressão gerada entre o sistema respiratório e o ventilador.

Neste contexto, a impedância total do sistema gerada pelo aparelho de ventilação, circuito do ventilador, TOT e sistema respiratório constitui um importante determinante na eficiência da ventilação durante a HFOV.

A impedância do sistema total engloba os componentes resistivos e elásticos dos tecidos (denominados frequência dependentes), inércia, as propriedades resistivas das vias aéreas e do TOT. O predomínio de um componente em relação aos demais depende da relação entre a frequência de ressonância (f_0) dos pulmões e a frequência ajustada no aparelho de HFOV. A f_0 pode ser definida como o valor de frequência acima do qual a inércia e as propriedades elásticas dos tecidos são desprezíveis. Dessa forma, durante frequências acima da f_0 as propriedades resistivas das vias aéreas e do TOT constituem os principais elementos que contribuem com a impedância do sistema enquanto que, durante frequências abaixo da f_0 , os principais elementos são a inércia e as propriedades elásticas do tecido⁶⁷.

A f_0 depende da complacência e inércia do sistema, podendo ser expressa de acordo com a seguinte fórmula:

$$f_0 = 1 / (2 \pi \sqrt{I C}) , \text{ sendo } I = \text{inércia e } C = \text{complacência}$$

Portanto, em cenários em que a frequência do ventilador excede a f_0 , por exemplo, em situações de alta complacência, a inércia e as propriedades resistivas das vias aéreas e do TOT são os principais fatores que limitam a amplitude de pressão que alcança os alvéolos. No entanto, quando a f_0 excede a frequência do ventilador, por exemplo, em situações de baixa complacência, as propriedades elásticas representaram os fatores limitantes.

Em termos mais simples, a impedância representa uma barreira mecânica ao fluxo e, dessa forma, quanto maior a impedância, maior a amplitude de pressões necessária para gerar o mesmo fluxo.

A compreensão sobre como a distribuição da impedância por todo o sistema (ventilador, conexões e sistema respiratório), diretamente relacionada ou não a ajustes nos parâmetros do ventilador, interfere na transmissão da P_{MEAN} , assim como amplitude de pressões e fluxos para os pulmões é vital para a correta aplicação da HFOV.

Fatores mecânicos e do sistema respiratório que interferem nas trocas gasosas durante a HFOV serão brevemente discutidos em seguida:

A - AMPLITUDE DE PRESSÃO

Altas amplitudes de pressões são usualmente empregadas: 30 a 60 cmH₂O em neonatologia ou pediatria, e 60 a 90 cmH₂O em adultos. No entanto, a amplitude de pressão que alcança a traquéia sofre uma redução em cerca de 90% do valor encontrado proximalmente. Esta atenuação que acontece ao longo do TOT constitui um processo de filtragem complexo que depende das características físicas do TOT e da composição entre frequência e forma da onda de pressão. A amplitude de pressão que alcança os alvéolos pode corresponder a apenas 35% da amplitude de pressão verificada na traquéia, dependendo dos parâmetros ajustados.

A atenuação da transmissão da amplitude de pressão ao longo das vias aéreas ($\Delta P_{\text{proximal}} > \Delta P_{\text{traqueal}} > \Delta P_{\text{alveolar}}$) parece ser dependente da frequência e do tempo inspiratório empregados ⁶⁸.

B - RELAÇÃO I:E

Diferenças desprezíveis são encontradas na P_{MEAN} observada a níveis proximal e alveolar quando ciclos inspiratórios e expiratórios apresentam igual duração, ou seja, relação I:E = 1:1. No entanto, a diminuição do tempo inspiratório (t_{insp}) de 50% para 33% do ciclo total (relação I:E = 1:2) resulta em menores P_{MEANS} intrapulmonares em relação à P_{MEAN} proximal⁶⁹.

A diferença encontrada entre a P_{MEAN} proximal e alveolar pode ser explicada pela assimetria entre as resistências inspiratória e expiratória, sendo esta assimetria amplificada pelo fenômeno de turbulência presente no interior do TOT.

Durante uma relação I:E = 1:1 o fluxo inspiratório médio deve ser igual ao fluxo expiratório médio que, conseqüentemente, geram resistências inspiratória e expiratória iguais. Portanto, se a pressão proximal é bem mais elevada do que a pressão traqueal na inspiração, na expiração este gradiente de pressões é invertido e as pressões médias nos dois lados do TOT se equivalem. No entanto, durante uma relação I:E = 1:2 o fluxo inspiratório médio é cerca de duas vezes maior que o valor do fluxo expiratório médio, devido à redução do tempo inspiratório pela metade. Como em condições de fluxo turbulento a resistência depende do quadrado do fluxo, durante uma relação I:E = 1:2 a resistência inspiratória resultante será cerca de quatro vezes superior à resistência expiratória. Ou seja, durante a fase inspiratória, ocorrerá um aumento desproporcional de pressões proximais, muito maior que a sua queda durante a fase expiratória.

Como consequência, a pressão média acaba por ficar mais elevada no lado proximal ao TOT ⁶⁹.

A magnitude da diferença entre as P_{MEAN} (proximal versus traqueal) aumenta com o aumento da frequência, aumento da amplitude de pressão, com uma maior assimetria entre os tempos inspiratórios e expiratórios, e com a diminuição do diâmetro interno de TOT.

A influência do aumento da amplitude no valor da pressão média de vias aéreas, foi relatada por Pillow e colaboradores, em um estudo com coelhos, que mostraram que a pressão alveolar média (verificada por meio de uma cápsula alveolar) era significativamente menor que a pressão proximal média durante a HFOV, com uma relação I:E de 1:2, e que a diferença entre as duas, aumentava com o aumento da amplitude da pressão de oscilação, até um valor máximo de - 5cmH₂O, para uma amplitude de 90 cmH₂O ⁶⁹.

C - FREQUÊNCIA e V_T

Altas frequências respiratórias resultam em menores V_T e diminuem a magnitude de oscilação da pressão traqueal e alveolar.

O V_T apresenta um efeito mais importante sobre a troca gasosa (eliminação de CO₂) do que a frequência, de forma que a eficiência da ventilação (Q) pode ser expressa segundo a seguinte fórmula: $Q = f(V_T)^2$

Sedeek e colaboradores, em um estudo em ovelhas após a indução de lesão pulmonar, analisaram a influência da amplitude de pressão (30, 40, 50 e 60 cmH₂O), relação I:E (t_{insp} 33 e 50%) e frequência (10, 8, 6 e 4Hz) no

V_T resultante. Os autores observaram que durante uma relação I:E = 1:2 a diminuição da amplitude de pressão implicava em maior redução do V_T do que o aumento da frequência. No entanto, com uma relação I:E = 1:1 o inverso era verdadeiro. O aumento da frequência resultava em maior queda do V_T do que a redução da amplitude de pressão. Como esperado, os autores encontraram que diminuição da frequência, aumento da amplitude de pressão e/ou aumento do tempo inspiratório resultaram em aumento do V_T .^{70, 71}. Neste mesmo estudo os autores chamam atenção que o uso de baixas frequências (4-6 Hz), altas amplitudes (60-90cmH₂O) e relação I:E 1:1, usualmente empregados em adultos com SARA, podem gerar V_T semelhantes aos observados durante a ventilação convencional.

D - TOT

O TOT contribui com > 50% da impedância total do sistema e é responsável por aproximadamente 90% da inércia do sistema. Obviamente, estes valores podem mudar muito com a frequência respiratória empregada.

A resistência oferecida pelo TOT é fluxo dependente, aumentando com o aumento do comprimento e/ou diminuição do seu diâmetro. No entanto, a resistência do TOT é inversamente proporcional à quarta potência do seu diâmetro. Sendo assim, pequenas reduções no seu diâmetro resultam em quedas importantes na amplitude de pressão, P_{MEAN} e V_T .

E - SISTEMA RESPIRATÓRIO

A magnitude de transmissão das oscilações de pressões para os pulmões é também extremamente influenciada por características do

sistema respiratório. Baixas complacências pulmonares resultam em um aumento desta transmissão tanto a nível traqueal quanto alveolar, enquanto altas resistências de vias aéreas resultam em aumento da transmissão a nível traqueal, porém diminuição a nível alveolar.

Observou-se que, em situações de baixa complacência pulmonar, a amplitude de pressão transmitida distalmente corresponde a cerca de 20 a 30% da amplitude de pressão proximal².

1.5.2.3 Quase três décadas de HFOV

A HFOV surgiu como uma modalidade de ventilação no final da década de setenta, sendo um grupo de pesquisadores de Toronto, liderado por Bryan e Froese, o grande responsável pela sua instituição. Em meio à crescente preocupação com a compreensão sobre os mecanismos de injúria pulmonar, a possibilidade de se empregar baixos V_T e eliminar o CO_2 de forma adequada foi logo abraçada com grande entusiasmo por vários centros de pesquisa⁷². Estudos básicos observacionais rapidamente foram conduzidos, mostrando que a HFOV eliminava o CO_2 de forma segura e eficaz, tanto em pulmões sadios como em lesados, utilizando V_T menores do que o V_D ^{73, 74}.

Em meio a este cenário, evidências de que a evolução de displasia broncopulmonar em neonatos com síndrome do desconforto respiratório (SDR) estava mais diretamente relacionada ao uso de altas pressões inspiratórias, mais do que às altas FiO_2 , exigia o estabelecimento de estratégias de ventilação que fossem menos agressivas para esta população

de pacientes⁷⁵. Sendo assim, a HFOV parecia ser uma solução ideal para o tratamento de SDR neonatal.

A partir de então, vários estudos em neonatos com SDR e em animais após a indução de lesão pulmonar, comparando trocas gasosas durante a HFOV e a ventilação convencional, foram realizados².

Rapidamente entendeu-se que a P_{MEAN} durante a HFOV apresentava um papel fundamental na oxigenação, sendo mais relevante do que ajustes de frequência ou V_T , o que foi fundamental na obtenção de estudos positivos para HFOV em relação à ventilação convencional^{74, 76, 77}.

Em 1987 um estudo preliminar em neonatos com SDR levantou a hipótese de que a HFOV apresentava melhores resultados quando comparada à ventilação convencional em razão da estratégia de ventilação empregada e não devido à modalidade em si. O grupo HFOV utilizou uma maior P_{MEAN} nas primeiras horas, apresentando uma melhora da oxigenação mais rapidamente, sem aumento no índice de complicações pulmonares quando comparado à ventilação convencional. A máxima P_{MEAN} utilizada nas duas estratégias foi a mesma. No entanto, durante a ventilação convencional a P_{MEAN} era aumentada apenas quando ocorria deterioração na oxigenação ou necessidade de diminuir os níveis de CO_2 . Dessa forma, no grupo ventilação convencional, a máxima P_{MEAN} foi alcançada no segundo e terceiro dias, enquanto no grupo HFOV ela aconteceu após $5,2 \pm 2,5$ h, devido à prioridade dada à re-expansão alveolar⁷⁸.

Um ano depois, McCulloch e colaboradores, em um estudo com coelhos após a indução de injúria pulmonar com lavagens, mostraram que

não existia diferença entre a HFOV e a ventilação convencional quando ambas as estratégias eram baseadas no uso de baixos V_T e na prevenção do colapso alveolar. Tais resultados evidenciaram que a otimização precoce do volume pulmonar na HFOV, através da aplicação de manobras de recrutamento e manutenção de adequados valores de P_{MEAN} , era essencial para obtenção de bons resultados durante a HFOV ¹⁹.

No entanto, muitos neonatologistas acreditavam que altas pressões podiam ser perigosas para os pulmões e continuavam investigando a aplicação da HFOV como uma estratégia baseada em baixas pressões, ou seja, ignorando o recrutamento alveolar e utilizando baixos valores de P_{MEAN} .⁷⁹ Várias complicações e insucessos associados ao uso da HFOV foram relatados no final da década de oitenta. Em 1989, um estudo randomizado multicêntrico em neonatos com SDR adotou uma estratégia para o grupo HFOV baseada somente em baixos V_T e pressões, sem qualquer atenção à otimização do volume pulmonar. Esta estratégia não mostrou qualquer vantagem no tratamento de falência respiratória de crianças pré-termas quando comparada à ventilação convencional, apresentando, contudo, maior incidência de pneumoperitônio, leucomalacia periventricular e hemorragia intraventricular⁸⁰.

No início dos anos noventa, a HFOV voltou lentamente a ser alvo de investigação médica e novos estudos randomizados e controlados baseados em estratégias de otimização de volume pulmonar foram realizados.^{81, 82}

Neste mesmo momento, a introdução do “open lung concept” colocava em xeque a ventilação convencional e questionava se a HFOV

realmente proporcionaria algum benefício exclusivo quando comparada a uma estratégia de ventilação protetora. Ou seja, a dúvida pertinente agora era se as vantagens relatadas durante a utilização da HFOV eram vantagens intrínsecas da HFOV, ou se não passavam de uma vantagem da estratégia de minimização do colapso alveolar associada a baixos V_T - estratégia esta que poderia também ser alcançada com a ventilação convencional.

O “open lung concept” é considerada uma estratégia de ventilação convencional protetora descrita por Lachmann, em 1992, que consiste na reabertura do colapso pulmonar por meio de manobras de recrutamento; na manutenção de volume pulmonar adequado através do uso de valores de PEEP ideais; na não hiperdistensão alveolar através do uso de pressão controlada com pequenos deltas de pressão (ΔP), e na manutenção da normocapnia por meio de freqüências respiratórias ao redor de 60-120/min⁸³. Esta última característica (normocapnia) seria uma das principais diferenças em relação à estratégia proposta por Amato e colaboradores²⁴.

Novos estudos comparando a HFOV e a ventilação de baixa freqüência, ambas as estratégias caracterizadas pela utilização de baixos V_T e otimização do volume pulmonar, foram realizados. No entanto, a superioridade de uma estratégia em relação à outra ainda não foi estabelecida.

Vasquez de Anda e colaboradores, em um modelo experimental de insuficiência respiratória aguda em ratos, não encontraram diferença em termos de troca gasosa, mecânica pulmonar e infiltrado protéico alveolar, entre um grupo ventilado em pressão controlada - segundo os conceitos do

“open lung concept” – e um outro grupo ventilado em HFOV, durante três horas de ventilação ⁸⁴.

Imai e colaboradores, em um estudo em coelhos, comparando três diferentes estratégias pulmonares protetoras: 1) HFOV; 2) ventilação com baixo V_T (6 mL/kg) e baixos valores de PEEP (9-10 cmH₂O), baseado no estudo da National Institutes of Health e 3) ventilação com baixo V_T (6 mL/kg) e altos valores de PEEP (2 cmH₂O acima do ponto de inflexão da curva P/V), de acordo com o estudo de Amato e colaboradores (“open lung approach”), encontraram que a HFOV atenuou a queda da oxigenação e a da complacência pulmonar, assim como a infiltração de polimorfonucleares e a produção de TNF- α , em relação à segunda estratégia, após quatro horas de ventilação mecânica ^{85, 86}. Com relação à terceira estratégia ventilatória (“open lung approach”) esta foi eliminada do experimento principal porque, durante o estudo piloto, três de quatro animais evoluíram com hipotensão sistêmica e acidose metabólica e/ou pneumotórax.

Kaam e colaboradores, em um estudo com porcos recém nascidos após a indução de lesão pulmonar aguda, compararam duas estratégias de ventilação protetora, uma em pressão controlada segundo o “open lung concept” e outra em HFOV, versus uma terceira estratégia de ventilação convencional caracterizada por PEEP insuficiente e sem manobras de recrutamento alveolar. Após cinco horas de ventilação, assim como no estudo descrito acima, não foi encontrada diferença entre os dois primeiros grupos (“open lung concept” versus HFOV) em relação à troca gasosa, mecânica pulmonar, concentração protéica no lavado pulmonar e análise

histológica. Com relação ao grupo convencional (alto V_T e baixo PEEP), este evoluiu com hipoxemia, aumento da concentração protéica no lavado pulmonar e com grandes áreas de atelectasia na análise histológica, apresentando evidentes membranas hialinas e alto grau de infiltrado celular intersticial. Este grupo evoluiu ainda com piora da mecânica pulmonar, evidenciada pelo deslocamento da curva P/V para a direita ²⁹.

A partir dos resultados apresentados acima, os autores reafirmaram a teoria de que não é a modalidade ventilatória específica a responsável pela redução da LPVM e sim a estratégia de ventilação empregada ²⁹.

Alguns pesquisadores acreditam que a HFOV seria uma estratégia mais conveniente por possibilitar a eliminação adequada de CO_2 , utilizando os menores V_T e pressões dentro de uma zona ou janela segura, que se torna cada vez mais estreita quanto maior a heterogeneidade pulmonar ^{72, 87, 88}. Permanecer na zona de segurança significa manter um adequado volume pulmonar no final da expiração nas regiões dependentes, sem promover a hiperdistensão das regiões não-dependentes durante a inspiração.

Em 2002, o grupo de estudo de ventilação neonatal americano, em um estudo randomizado multicêntrico, comparando a HFOV com ventilação mandatória intermitente sincronizada (SMIV) em crianças de extremo baixo peso, mostrou que 56% das 234 crianças do grupo HFOV - versus 46% das 250 do grupo SIMV - sobreviveram até a 36ª semana e sem a necessidade de oxigênio (O_2) suplementar ($P=0.046$). Não houve diferença entre os grupos em relação à incidência de efeitos adversos como hemorragia cerebral, leucomalácia periventricular cística, pneumotórax, enterocolite

necrotizante, perfuração intestinal, retinopatia, sepsis ou deficiência de audição ⁸⁹.

Uma das possíveis explicações para a diferença encontrada entre os dois grupos, citada pelos autores, é a experiência na utilização da HFOV. Quando aplicada em centros experientes, esta modalidade de ventilação oferece uma pequena vantagem em relação à SMIV. No entanto, a pressão média de vias aéreas do grupo HFOV era superior ao do grupo SMIV (10 versus 7 cmH₂O). Embora a diferença seja pequena, pressões médias de vias aéreas maiores podem ter amenizado a abertura e colapso cíclico de unidades alveolares instáveis, minimizando a injúria pulmonar.

No mesmo ano, um outro estudo multicêntrico e randomizado, do grupo de estudo de HFOV inglês, comparou a HFOV com a ventilação mecânica convencional, em 804 crianças prematuras com insuficiência respiratória, e não encontrou diferenças em relação a sobrevida (66% x 68%, respectivamente), ou mesmo em relação à não necessidade de oxigênio suplementar (33%) no 28º dia de vida, ou em relação a outros benefícios e complicações ⁹⁰.

Acredita-se que a diferença entre os resultados obtidos nestes dois grandes estudos possa ser explicada pela diferença na gravidade da população estudada, exemplificando a superioridade da HFOV quando aplicada em doenças pulmonares severas.

Durante os últimos nove anos vem crescendo de forma significativa o interesse pela HFOV em pacientes adultos com SARA ⁹¹. Chann e Stewart publicaram recentemente um artigo de revisão sobre HFOV em pacientes

adultos com SARA⁹². Os autores observaram que a HFOV nesta população de pacientes foi, na maioria das vezes, empregada como uma terapia de resgate após insucesso durante a ventilação convencional. Sendo assim, não é estranho constatar que a gravidade da lesão pulmonar destes doentes era mais severa do que a reportada em outros estudos comparando diferentes modalidades ventilatórias (PaO_2/FiO_2 entre 68,6 e 114).

Os resultados dos estudos revisados apontam que a HFOV melhorou a oxigenação sem aumentar o número de complicações. Dos oito estudos encontrados, apenas um foi um estudo controlado e randomizado comparando a HFOV à ventilação convencional. Neste estudo foi encontrada uma tendência na redução da mortalidade no grupo HFOV, porém não significativa (37 versus 52%, $P=0,102$)⁹³.

Após quase três décadas de investigação, a HFOV é hoje em dia considerada uma modalidade de ventilação segura e eficaz no tratamento da SARA e SDR neonatal. No entanto, o seu benefício em relação às demais modalidades protetoras de ventilação ainda não foi estabelecido. Parte desta incerteza se deve à variabilidade dos protocolos aplicados, que muitas vezes não são detalhados de forma adequada e que diferem principalmente em relação à titulação da pressão média de vias aéreas. Alguns estudos titulam a P_{MEAN} por meio da relação PaO_2/FiO_2 , enquanto outros utilizam a radiografia torácica, ou ainda a saturação periférica de oxigênio (SpO_2), etc. Outro problema se deve à existência de uma grande variedade de ventiladores de HFOV, muitos de própria fabricação, inadequadamente descritos e sem nenhum grau de padronização^{67, 78}. Finalmente, uma outra

grande dificuldade da HFO está relacionada ao fato de que a leitura das pressões de vias aéreas proximais (na extremidade do TOT) difere das pressões ajustadas no ventilador e principalmente, das reais pressões alveolares. Como descrito acima, esta diferença se modifica dependendo da frequência respiratória, da amplitude e da relação I:E utilizadas, detalhes estes que são frequentemente ignorados nos protocolos de aplicação clínica^{29, 68, 69}.

1.6 Motivos para a realização deste estudo

Inúmeras são as decisões a serem tomadas à beira do leito e o grande número de detalhes e variáveis “ocultas” na HFOV - todas elas com implicações drásticas sobre o grau de recrutamento pulmonar e o nível esperado de proteção pulmonar – complicam estas decisões.

Torna-se imperativo, portanto, a busca de uma estratégia ventilatória que simplifique os princípios benéficos da HFOV: mínimos volumes correntes, boa eliminação do gás carbônico, e bom grau de proteção pulmonar desde que associada a uma eficiente estratégia de recrutamento alveolar. A utilização criteriosa do TGI poderia maximizar as chances de êxito desta tarefa, prescindindo da utilização de equipamentos muito complexos.

A eficácia do TGI em diminuir os níveis de CO₂ arterial já foi amplamente comprovada na literatura. No entanto, os trabalhos que utilizam o TGI com o intuito de diminuir os níveis de pressão empregados durante a ventilação mecânica são mais escassos. O uso do TGI com o objetivo de

otimizar uma estratégia protetora, por meio da maior redução da pressão inspiratória, abaixo dos níveis atualmente considerados seguros, independente da PaCO_2 resultante, parece especialmente atraente. Evidências recentes parecem apontar para a idéia de que, na verdade, nunca existe um limite de pressões absolutamente seguro quando se fala de LPVM⁹⁴.

O presente estudo pretendeu explorar esta proposta, comparado simultaneamente três estratégias de proteção pulmonar: a ventilação protetora (baixa frequência) segundo o “open lung approach” e fazendo uso da hipercapnia permissiva, esta associada ao uso de TGI (com o intuito de se conseguir uma redução adicional do V_T), e a HFOV associada a uma estratégia de recrutamento alveolar. Para cada uma destas modalidades, buscou-se respeitar os princípios básicos de proteção pulmonar procurando-se evitar simultaneamente o colapso e a hiperdistensão pulmonar.

2.0 Objetivos

Este estudo teve como objetivos:

- Identificar entre três estratégias de ventilação artificial: 1- ventilação protetora de baixa frequência; 2- ventilação protetora de baixa frequência associada ao TGI; ou 3- HFOV; aquela (s) que resultou (resultaram) em menor injúria pulmonar em coelhos previamente lesados (lesão pulmonar aguda induzida por inativação de surfactante), durante seis horas de ventilação mecânica;
- Comparar as três estratégias de ventilação descritas acima em relação aos seus efeitos sobre a troca gasosa e mecânica pulmonar;
- Avaliar e comparar a existência de diferenças morfométricas no tecido pulmonar dos coelhos dos três grupos mencionados, após um período de seis horas de ventilação;
- Analisar e comparar a presença da citocina IL-8 nos lavados pulmonares e plasma, obtidos logo após a indução da lesão pulmonar (primeiro lavado) e ao final de seis horas de ventilação do protocolo.

- Avaliar e comparar o grau de edema pulmonar ao final das seis horas de ventilação por meio da relação peso úmido/ peso seco.

3.0 Material e Métodos

3.1 Local de Estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Médica - 09 (LIM -09) – Laboratório de Pneumologia Experimental da Faculdade de Medicina do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (HCFMUSP).

3.2 População estudada

O estudo foi realizado com coelhos normais, da raça New Zealand, com peso entre 2,5 e 4,0 Kg, de ambos os sexos. O protocolo experimental foi devidamente aprovado pela Comissão de Ética da Faculdade de Medicina - HCFMUSP.

3.3 Monitorização respiratória e hemodinâmica

O fluxo e a pressão proximal de via aérea foram medidos por um pneumotacógrafo linear (Hans Rudolph Inc, série 112945-3700-A, 0 -160 L/min Kansas City, Estados Unidos) conectado entre o TOT e o circuito do ventilador. A temperatura do pneumotacógrafo foi controlada por um aquecedor (Hans Rudolph série 7200, 64114, Kansas City, Estados Unidos) e mantida em 37°C. As saídas do pneumotacógrafo (duas do fluxo e uma da pressão) foram conectadas a dois transdutores de pressão diferenciais independentes, um para o sinal de fluxo (Validyne Co., DP45-14, Northridge, CA, Estados Unidos) e outro para o sinal de pressão (Validyne Co., DP45-30; Validyne, Northridge, CA, Estados Unidos). Depois de amplificados (Validyne CD-280), os sinais de voltagem dos transdutores de pressão foram enviados para uma placa conversora analógico/digital 16-Bits (VMC2090DAQcard-16XE50, National Instruments), conectada a um microcomputador (Desktop Dell-Pentium III-600).

O volume corrente foi determinado pela integração digital do sinal do fluxo e também, por meio de um pletismógrafo de indutância com o monitor não invasivo RespiTrace® (Ambulatory Monitoring Inc., 10.900, Ardsley, New York, Estados Unidos), trabalhando no modo DC (onde a referência não é zerada a cada ciclo respiratório), que registrava a real variação de volume do sistema respiratório. Duas faixas independentes, uma torácica e outra abdominal, selecionadas e ajustadas ao tamanho do animal, eram conectadas ao módulo principal do equipamento, por meio de um oscilador

devidamente protegido. A faixa abdominal era posicionada na região da última costela e a faixa torácica próximo à sexta costela. Tomou-se especial cuidado para que a posição das faixas, após a calibração do sistema, não fosse modificada.

A monitorização da pressão arterial média (PAM) foi realizada por meio de uma coluna de mercúrio calibrada e conectada a artéria auricular, e a monitorização da frequência cardíaca (FC) foi realizada por um oxímetro de pulso (Nonin Medical Inc., 8600).

3.4 Monitorização dos gases arteriais

A monitorização contínua dos gases arteriais foi realizada por meio de um cateter invasivo multiparamétrico Paratrend® modelo MPM7000 (Diametrics Medical Inc., Roseville, Minnesota, Estados Unidos), inserido na artéria carótida direita, e conectado ao monitor Paratrend® 7FL modelo MPS7004S (Diametrics Medical Inc., Roseville, Minnesota, Estados Unidos), previamente calibrado conforme instruções do fabricante.

Este cateter possui diâmetro externo menor que 0,5 mm, um comprimento de 29 cm e compreende quatro sensores: pH, PaCO₂, PaO₂ e temperatura. Sendo que estes dados, referentes à troca gasosa e temperatura, são informados continuamente e o tempo de atualização das medidas menor que 15 segundos.

3.5 Calibração

A calibração do sinal de pressão foi realizada com uma coluna de água de 40 cmH₂O.

O sinal de fluxo foi calibrado de acordo com o procedimento de *back-calibration*, no qual o volume de referência (0,5 L), fornecido por uma superseringa, devia estar entre $100 \pm 1\%$ do sinal de fluxo integrado digitalmente.

A calibração do pletismógrafo era constituída de duas etapas. Inicialmente, os valores dos sinais do abdômen e da caixa torácica do monitor RespiTrace® eram ajustados em valores próximos ao zero. Em seguida, utilizando o programa LabVlew 6.0 (National Instruments), testava-se a linearidade da soma dos dois sinais, caixa torácica e abdômen, em relação a volumes de referência fornecidos por uma super-seringa (Hans Rudolph calibration syringe 5510, Kansas City, Estados Unidos) conectada ao TOT. Inicialmente fornecia-se um volume de 20 mL de ar e em seguida, mais 20 mL, totalizando 40 mL. As coordenadas foram representadas pela soma na abscissa e pelo volume de referência na ordenada ajustadas pela regressão linear. Quando o coeficiente de determinação estava acima de 0,95, considerava-se adequado o procedimento de calibração.

3.6 Aquisição e compilação dos dados

Os sinais analógicos foram gravados nos devidos intervalos, em um microcomputador (Pentium III-600), em um programa para captação dos dados feito em linguagem LabVlew 6.0 (National Instruments) desenvolvido especificamente para a monitorização respiratória.

A frequência de aquisição dos sinais durante todo o estudo foi de 200Hz com exceção do grupo de HFOV que foi de 500Hz.

3.7 Preparo do animal

Os animais foram inicialmente sedados com uma solução de acepromazina (0,1 mg/Kg) e cloridrato de cetamina (20 mg/Kg) intramuscular. O oxímetro de pulso era posicionado em uma das patas, devidamente tricotomizada, para registro da FC e SpO₂. O acesso arterial auricular era obtido para monitorização da PAM, e o acesso venoso auricular obtido para administração de medicamentos e hidratação.

Em seguida era realizada a traqueostomia utilizando-se um tubo traqueal (TT) de 3,5 ou 3,0 mm de diâmetro interno, dependendo do tamanho do animal, introduzido na traquéia, e sendo devidamente preso por fios cirúrgicos, de forma a evitar qualquer vazamento de ar. O tubo era conectado ao ventilador mecânico (Servo 300A, Siemens, Suécia) e ventilado sob o modo de pressão controlada, com um delta de pressão (ΔP) de 10 cmH₂O, uma PEEP de 5 cmH₂O (produzindo uma pressão inspiratória

de 15 cmH₂O), relação I:E 1:2, FiO₂ de 1.0 e frequência respiratória de 20 a 30 respirações por minuto, visando garantir uma PaCO₂ entre 35 a 45 mmHg.

Neste momento, conectava-se a solução de anestesia contínua, constituída de cloridrato de cetamina (2,5 mg/Kg), brometo de pancurônio (0,25 mg/Kg), midazolam (0,1 mg/Kg), diluídos em solução de ringer lactato a (10mL/Kg/h), administrada por uma bomba de infusão (Infusomat Compac BBraun).

Em seguida, era realizada a exposição da artéria carótida direita, sua canulação, com um cateter intravenoso (20GA x 1.16 IN), e introdução do cateter de Paratrend®, cerca de 2,5 cm no interior da artéria, para monitorização da troca gasosa e temperatura.

O controle da temperatura foi realizado com a utilização de uma manta térmica sobre o animal, mantendo sua temperatura entre 37 e 38°C.

3.8 Controle hemodinâmico

Além da manutenção volêmica com ringer lactato (associado aos anestésicos como descrito acima), adotou-se os seguintes procedimentos se o animal apresentasse hipotensão persistente, definida como PAM < 5,5 mmHg: a) administração inicial de (10 mL/Kg) de solução de ringer lactato; b) em caso de persistência, administrava-se (20 mL/kg) de colóide; e por

último c) noradrenalina em infusão contínua a (0,3 mg/Kg/min) diluída em solução de ringer lactato.

Sendo o coelho um mamífero relativamente pequeno e com uma anatomia particular onde a veia cava é facilmente comprimida pela expansão do parênquima pulmonar, altas pressões intratorácicas produzem uma diminuição importante do retorno venoso, resultando em queda do débito cardíaco e conseqüentemente, hipotensão. Rotta e colaboradores relataram a necessidade de uso de drogas vasoativas (noradrenalina e dopamina) em seu estudo com coelhos, com lesão pulmonar induzida com lavagens com soro fisiológico, ventilados de forma protetora, com o intuito de reverter a instabilidade hemodinâmica provocada por altas pressões intratorácicas ⁹⁵. Em um experimento piloto no nosso laboratório observamos que a noradrenalina era uma droga mais fácil de manipular, causando menor taquicardia, sendo adotada como droga vasoativa de resgate em nosso estudo.

3.9 Protocolo de estudo

3.9.1 Indução da lesão pulmonar

A indução da injúria pulmonar foi realizada através do método de lavagem pulmonar, descrito inicialmente por Lachmann em 1980⁹⁶. Os animais foram submetidos a repetidas lavagens pulmonares com solução salina (soro fisiológico 0,9 %), 25 mL/Kg, aquecida a 37°C.

A solução era introduzida no tubo traqueal por meio de um funil conectado a uma mangueira de 25 cm de comprimento. Aguardava-se cerca de 30 segundos e o líquido era drenado espontaneamente pela mesma mangueira. Em seguida, realizava-se a aspiração do tubo traqueal com o objetivo de recuperar aproximadamente todo o líquido administrado. Após a aspiração, conectava-se imediatamente o animal ao ventilador.

Durante a indução da lesão pulmonar, o ΔP era aumentada para 15 cmH₂O e a frequência respiratória mantida em 30 respirações por minuto, os demais parâmetros não eram modificados (PEEP de 5 cmH₂O, relação I:E 1:2, FiO₂ de 1.0).

A lavagem era repetida a cada 5 minutos, até atingir uma PaO₂ < 100 mmHg. O primeiro lavado foi coletado para posterior análise de citocina e DHL.

3.9.2 Curva Pressão /Volume

Para cada animal foram realizadas duas curvas P/V semi-estáticas (ramos inspiratório e expiratório) pelo método da super-seringa. A primeira foi realizada logo após a constatação da indução da lesão pulmonar e a segunda ao final das seis horas de ventilação.

Antes do início da curva, realizava-se uma manobra de homogeneização da história pulmonar com a aplicação de uma pressão contínua positiva nas vias aéreas (CPAP) de 25 cmH₂O por 30 segundos, seguida de desconexão do animal do ventilador por 15 segundos. Esta manobra era feita com o intuito de que todas as curvas P/V realizadas iniciassem a partir de volumes pulmonares de repouso semelhantes

A expressão utilizada “super-seringa”, está ligada ao fato de usualmente nesta técnica utilizar uma seringa de 1 ou 2 L nesta técnica, no entanto, no presente experimento, foi utilizada uma seringa comum de 5 mL conectada a um sistema de três vias. Este sistema permite que a seringa seja preenchida com oxigênio (quando se puxa o êmbolo), injetando a seguir esse conteúdo seletivamente para as vias aéreas. Ao final de cada insuflação, garantiu-se uma pausa inspiratória de aproximadamente 0,5 segundo. Ao contrário, durante o esvaziamento pulmonar, o conteúdo gasoso intrapulmonar era aspirado pela seringa, garantindo-se pequenas pausas expiratórias após cada retirada de 5 mL (Figura 2).

Figura 2. Sistema utilizado na aquisição da curva P/V.

A realização do ramo inspiratório da curva P/V era interrompida quando se alcançava uma pressão das vias aéreas de aproximadamente 25 cmH₂O, e imediatamente após ter alcançado este valor, iniciava-se a realização do ramo expiratório (desinsuflação pulmonar) até a pressão de vias aéreas atingir o valor de zero cmH₂O.

Durante a análise das curvas P/V, utilizou-se o volume pulmonar, registrado por meio do pletismógrafo, o que garantiu que o consumo de oxigênio pelos alvéolos e que um possível vazamento presente no sistema não interferissem nas medidas de volume utilizadas.

Para cada curva, foram realizados o cálculo do trabalho respiratório dissipado, trabalhos inspiratório e expiratório, através do programa de análise LabVlew.

Primeiramente calculava-se a área obtida pela multiplicação da pressão inspiratória máxima versus volume inspiratório máximo

(denominada área total) atingidos durante a realização da curva P/V. Em seguida, os trabalhos inspiratório e expiratório eram obtidos através do cálculo da razão entre a área definida por cada um dos ramos inspiratório ou expiratório, respectivamente, em relação à área total. Já o trabalho respiratório dissipado era obtido através do cálculo da diferença entre o inspiratório e o expiratório. As áreas ocupadas por cada trabalho foram expressas em porcentagem em relação à área total (Figura 3).

Figura 3. Cálculo percentual da curva P/V através do programa LabVlew.

As retas em branco delimitam a área total calculada através da pressão e volume inspiratórios máximos atingidos. Em vermelho, trabalho respiratório dissipado; em azul, trabalho expiratório; e o trabalho inspiratório consiste na soma dos outros dois.

3.9.3 Grupos de estudo

O estudo foi constituído de cinco grupos, descritos abaixo, sendo que os três primeiros são considerados estratégias protetoras e os dois últimos controles do estudo (Figura 4).

- 1) Grupo ventilação protetora (VP): ventilação protetora de baixa frequência;
- 2) Grupo TGI (TGI): ventilação protetora de baixa frequência, associado ao uso de TGI a 1 L/min.;
- 3) Grupo HFOV (HFOV): ventilação de alta frequência;
- 4) Grupo de ventilação lesiva (VL);
- 5) Grupo não-ventilado (NV).

O método de randomização utilizado foi o sorteio.

Figura 4. Fluxograma do protocolo experimental.

As setas em laranja são referentes às etapas realizadas apenas para grupo VL após a randomização. VP = grupo ventilação protetora de baixa frequência; HFOV = grupo ventilação de alta frequência; TGI = grupo ventilação protetora de baixa frequência associada ao TGI; VL = grupo ventilação lesiva; NV = grupo não ventilado; LSD = lobo superior direito; LMD = lobo médio direito; LID = lobo inferior direito.

3.9.4 Titulação da PEEP/ P_{MEAN}

O nível de PEEP/ P_{MEAN} utilizado durante todo o protocolo experimental (PEEP calculada para os grupos VP e TGI, e P_{MEAN} para o grupo HFOV) foi estabelecido imediatamente após a realização da curva P/V, através da curva oxigenação arterial versus PEEP/ P_{MEAN} .

Em condições de estabilidade hemodinâmica, o nível de PaO_2 pode ser considerado um parâmetro, adequado e útil, que caracteriza o grau de recrutamento alveolar. Acredita-se que o aumento da capacidade residual funcional promova um aumento da oxigenação arterial, não por expandir unidades previamente aeradas, mas principalmente por recrutar unidades alveolares e diminuir o shunt; ocasionando uma redistribuição do fluxo pulmonar de unidades antes colapsadas para unidades, agora, normalmente ou pobremente ventiladas^{19, 97}.

Inicialmente, realizou-se uma manobra de recrutamento pleno, definida pela obtenção do valor da soma da $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ acima de 450 mmHg. Esta manobra foi realizada por meio do aumento do valor da PEEP inicialmente até 18 cmH₂O, associado a um ΔP de 8 cmH₂O (produzindo uma pressão inspiratória de 26 cmH₂O). A frequência respiratória foi mantida em 30 respirações por minuto e a relação I:E aumentada para 1:1. Se o valor da soma da $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ estabelecido não fosse atingido, elevava-se a PEEP e conseqüentemente a pressão de plateau em 2 cmH₂O, se ainda assim, o valor da soma da $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ estabelecido não fosse atingido, elevava-se a PEEP até o valor máximo de 24 cmH₂O (pressão de plateau

máxima de 32 cmH₂O). Cada passo de incremento do valor da PEEP era mantido por 4 minutos, com exceção dos valores de PEEP acima de 18 cmH₂O que foram mantidos por apenas 2 minutos.

A seguir, reduzia-se a PEEP progressivamente, de 2 em 2 cmH₂O, até se observar uma queda > 10% no valor da soma da PaO₂ + PaCO₂ máxima atingida durante o recrutamento alveolar. Uma vez identificada esta pressão de colapso (Pcrit), recrutava-se o animal novamente e mantinha-se, após o procedimento, uma PEEP = Pcrit + 2 cmH₂O.

A titulação da PEEP no grupo TGI era feita com o cateter de TGI em operação (1 L/min). Para evitar diferenças não mensuráveis no valor de auto-PEEP entre os momentos de titulação e o período de ventilação protetora posterior, a relação I:E foi alterada para 1:2, no início da redução dos valores da PEEP.

Utilizou-se, inicialmente, uma pressão de plateau de 26 cmH₂O para a obtenção de recrutamento alveolar pleno, com referência no estudo de Gerstmann e colaboradores, que mostraram que a utilização de insuflações sustentadas de 25 cmH₂O por cerca de 10 segundos, em coelhos com lesão pulmonar induzida pelo mesmo método deste estudo, atingia uma oxigenação e volume pulmonar próximos ao normal com pequenas áreas de atelectasias⁶⁸. Hamilton e colaboradores também mostraram que a PaO₂ de coelhos diminuía de 400 para 100 Torr após a lavagem pulmonar e retornava novamente para 400 Torr após insuflações sustentadas de 25 cmH₂O⁹⁷.

O valor máximo de pressão de plateau de 32 cmH₂O (PEEP 24 cmH₂O + ΔP de 8 cmH₂O) foi estabelecido devido à ocorrência de barotrauma em experimentos pilotos prévios quando este valor de pressão foi ultrapassado.

Durante a titulação da PEEP, o delta de pressão foi diminuído para o valor de 8 cmH₂O, com o intuito de evitar a ocorrência de recrutamento de unidades alveolares pelo volume corrente, o que certamente subestimaria o valor ideal de PEEP e resultaria em desrecrutamento alveolar, com conseqüente queda da PaO₂, se o delta de pressão utilizado fosse posteriormente diminuído.

Considerou-se que os pulmões estavam plenamente recrutados após a obtenção do valor da soma da PaO₂ + PaCO₂ acima de 450 mmHg com base no estudo de Borges e colaboradores²⁶. Neste estudo, os autores demonstraram que a presença de menos de 5% de colapso alveolar, evidenciado por meio de cortes tomográficos, era sempre alcançada quando a PaO₂ corrigida (regressão múltipla) estava acima de 350 mmHg. Como estes pacientes apresentavam uma PaCO₂ média de 90 mmHg, estabeleceu-se esta regra empírica de que um recrutamento pleno devia estar associado a uma soma PaO₂+PaCO₂ maior que 450 mmHg.

A validade desta regra pode ser comprovada pelos trabalhos de modelagem de Joyce e colaboradores, onde os autores demonstram que na presença de níveis de shunt pulmonar relativamente baixos (< 20%, o que geralmente acontece quando se atinge valores de PaO₂ acima de 200 mmHg), há uma relação inversa e linear entre a queda da PaCO₂ e o

aumento da PaO_2 ⁹⁸. Sendo assim, o nível de recrutamento alveolar poderia ser subestimado se apenas o valor da PaO_2 , ao invés da soma da $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$, fosse utilizado.

O nível de PEEP, em que ocorresse uma diminuição acima de 10% no valor da soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$, foi considerado como o nível de pressão que correspondia ao início de colapso pulmonar, também com referência ao estudo de Borges e colaboradores, que identificou esta relação entre os gases arteriais e colapso pulmonar, em pacientes com SARA, durante a realização de curvas de desinsuflação pulmonar, após uma manobra de recrutamento alveolar²⁶.

Com relação ao grupo da HFOV, após a realização da curva P/V, trocava-se o ventilador Servo 300 pelo ventilador da Sensormedics 3100B (Sensormedics Critical Care Corporation, 3100B, Yorba Linda, Califórnia, Estados Unidos) e a identificação da P_{crit} era realizada de forma similar. No entanto, a variável de ajuste era a P_{MEAN} , controlada diretamente através de um botão no painel do ventilador. Inicialmente, aumentava-se o valor da P_{MEAN} até 22 cmH₂O, associado a uma amplitude proximal de 40 cmH₂O, a frequência respiratória era mantida em 10 Hz, e a relação I:E em 1:2. Se o valor da PaO_2 estabelecido não fosse atingido, elevava-se a P_{MEAN} até 24 cmH₂O, se ainda assim, o valor da PaO_2 estabelecido não fosse atingido, elevava-se a P_{MEAN} até o valor máximo de 28 cmH₂O. Valores de P_{MEAN} acima de 22 cmH₂O foram mantidos por apenas 2 minutos.

A seguir, reduzia-se a P_{MEAN} progressivamente, de 2 em 2 cmH₂O, até se observar uma queda > 10% na oxigenação arterial. Uma vez identificado

esta pressão de colapso (P_{crit}), recrutava-se o animal, mantendo-se, após o procedimento, uma $P_{MEAN} = P_{crit} + 2 \text{ cmH}_2\text{O}$.

Inicialmente foi utilizado um valor de P_{MEAN} de $22 \text{ cmH}_2\text{O}$, com referência nos projetos em andamento no LIM-09, que evidenciaram em um estudo com coelhos, com lesão pulmonar induzida pelo método de lavagem pulmonar, que durante a HFOV, com uma frequência respiratória de 10 Hz, e uma relação I:E de 1:2, o valor estimado da PEEP na HFOV seria aproximadamente igual ao valor da $P_{MEAN} - 4 \text{ cmH}_2\text{O}$ ⁹⁹. Sendo assim, os valores de PEEP aplicados durante o recrutamento alveolar foram semelhantes nos grupos de ventilação protetora.

3.9.5 Protocolos de ventilação artificial

O seguinte protocolo ventilatório foi aplicado, após a titulação da PEEP/ P_{MEAN} :

a) Grupo ventilação protetora (VP): consistiu em uma ventilação protetora de baixa frequência, e utilizou-se o Ventilador Servo 300, funcionando no modo PCV. O ajuste de pressão motriz inicial foi de $8 \text{ cmH}_2\text{O}$; a frequência respiratória foi ajustada em 60 respirações por minuto e a relação I:E em 1:2 (os últimos dois parâmetros permaneceram inalterados durante todo o experimento). Caso a PaCO_2 excedesse 110 mmHg , aumentava-se a pressão motriz para $10 \text{ cmH}_2\text{O}$. Se com este aumento a PaCO_2 ainda se mantivesse acima de 110 mmHg , aumentava-se a pressão motriz de 2 em $2 \text{ cmH}_2\text{O}$ até uma pressão de plateau máxima de $32 \text{ cmH}_2\text{O}$. Caso a PaCO_2 fosse menor que 80 mmHg , diminuía-se a

pressão motriz para 6 cmH₂O. Se a PaCO₂ ainda se mantivesse abaixo de 90 mmHg, diminuía-se a pressão motriz até um valor mínimo de 4 cmH₂O. Sendo assim, o objetivo era obter uma hipercapnia permissiva, mantendo a PaCO₂ entre 90 e 110 mmHg, por meio do ajuste da pressão motriz.

A frequência respiratória foi mantida em 60 respirações por minuto devido a um estudo piloto, em coelhos com o mesmo modelo de lesão pulmonar, realizado anteriormente no mesmo laboratório, que mostrou que este era o valor de frequência respiratória máxima que possibilitava diminuição da PaCO₂, sem resultar na geração de auto-PEEP, verificado por análise das curvas de fluxo e do pletismógrafo.

Embora, que emprega uma frequência de 60 respirações por minuto como uma ventilação de baixa frequência pareça inadequada, a classificação de uma modalidade de ventilação como HFOV acontece quando o valor da frequência ajustado no ventilador é cerca de 4 vezes superior a frequência normal do sujeito sendo ventilado ¹⁰⁰. Como a frequência normal do coelho é de 50 respirações por minuto, a classificação desta modalidade como de baixa frequência parece adequada.

b) Grupo TGI (TGI): consistiu na ventilação protetora de baixa frequência, associada ao TGI de 1 L/min, e utilizou-se o Ventilador Servo 300, funcionando no modo PCV. O ajuste de pressão motriz inicial foi de 8 cmH₂O, a frequência respiratória foi mantida em 60 respirações por minuto e a relação I:E em 1:2, sendo os últimos dois parâmetros inalterados durante todo o experimento. O ajuste da pressão motriz foi realizado da mesma

forma que no grupo VP, descrito acima, respeitando-se os mesmos níveis, máximo e mínimo, de PaCO_2 para o ajuste do delta de pressão.

O sistema do TGI era constituído por um cateter nasogástrico número 4, que permanecia cerca de 1 cm abaixo da extremidade distal da cânula traqueal, conectado a uma extensão de borracha, e esta, a um fluxômetro, e este, a rede de oxigênio. As duas cânulas traqueais utilizadas no estudo tinham um mesmo comprimento e o cateter do TGI utilizado foi sempre o mesmo, o que garantiu que este permanecia sempre 1 cm abaixo da extremidade distal da cânula.

O cateter do TGI foi introduzido na cânula traqueal através de um conector de três vias, que conectava a cânula traqueal, o cateter do TGI e o pneumotacógrafo (Figura 5).

Entre o pneumotacógrafo e os ramos, inspiratório e expiratório, do ventilador, foi colocado um conector de quatro vias, uma para o pneumotacógrafo, duas para os ramos do ventilador e uma quarta de pequeno calibre, que fornecia um vazamento contínuo dos gases, com o intuito de impedir aumentos da pressão inspiratória acima do valor pré-estabelecido, realizando o papel de uma válvula expiratória ativa.

Figura 5. Sistema utilizado para aplicação do TGI.

Conexão 1, constituída de 3 saídas: para o TT, pneumotacógrafo e oxigênio; e conexão 2, constituída de 4 saídas: para o pneumotacógrafo, controle de vazamento de gases e ramos inspiratório e expiratório.

O vazamento era ajustado manualmente, de forma que não permitisse diminuição da pressão expiratória final e aumento da pressão inspiratória acima dos valores pré-estabelecidos. Este ajuste foi realizado e controlado observando-se as curvas de pressão e do pletismógrafo.

c) Grupo HFOV (HFOV): consistiu na ventilação de alta frequência e utilizou-se o ventilador da Sensormedics 3100B. A frequência foi ajustada em 10 Hz, a relação I:E em 1:2 e a amplitude inicialmente em 40 cmH₂O. Diferente dos outros dois grupos, neste, a PaCO₂ devia ser mantida entre 45 e 55 mmHg. Caso a PaCO₂ excedesse 55 mmHg, aumentava-se a amplitude para 45 cmH₂O. Se com este aumento a PaCO₂ ainda se mantivesse acima de 55 mmHg, aumentava-se a amplitude de 5 em 5 cmH₂O até uma amplitude máxima de 60 cmH₂O.

Durante o protocolo, a cada aumento de 5 cmH₂O no valor da amplitude, a partir de 45 cmH₂O, realizava-se um aumento correspondente

de 0,5 cmH₂O no valor da P_{MEAN}. Este aumento era necessário, porque em estudos em andamento no LIM-09, verificou-se que o aumento da amplitude, mantendo a frequência respiratória e a relação I:E constantes, acarreta uma diminuição da pressão média de vias aéreas real, verificada na traquéia, em relação à pressão média proximal (medida no TOT). Sendo que, esta diminuição podia ser contrabalançada por um aumento de 0,5 cmH₂O no valor da P_{MEAN}. Dessa forma, foi possível aumentar a amplitude com o intuito de diminuir a PaCO₂, sem promover o desrecrutamento pulmonar, o que fatalmente comprometeria o grupo HFOV⁹⁹.

d) Grupo ventilação lesiva (VL): consistiu na ventilação lesiva de baixa frequência e utilizou-se o Ventilador Servo 300, funcionando no modo PCV. O ajuste inicial da pressão motriz foi de 20 cmH₂O, a frequência respiratória foi de 30 respirações por minuto e a relação I:E em 1:2. Caso a PaCO₂ excedesse 55 mmHg, a frequência respiratória era aumentada para 35 respirações por minuto. Se com este aumento a PaCO₂ ainda se mantivesse acima de 55 mmHg, aumentava-se a frequência respiratória de 5 em 5 até uma frequência máxima de 60 ou até o momento em que fosse detectada geração de auto-PEEP pelas curvas de fluxo e do pletismógrafo. A relação I:E era ajustada, a partir do aumento da frequência respiratória, sempre que necessário, de forma a manter um V_T de aproximadamente 8 mL/Kg.

e) Grupo não-ventilado (NV): utilizou-se o Ventilador Servo 300, funcionando no modo PCV. Neste grupo, os animais foram submetidos a indução da lesão pulmonar seguida pela realização da curva P/V e sacrifício.

A FiO_2 foi sempre mantida em 1.0 em todos os 5 grupos e a duração do período de ventilação dos três primeiros grupos foi de seis horas e no quarto grupo até o óbito do animal.

Os animais foram sacrificados com uma dose letal de pentobarbital embalados em saco plástico apropriado, etiquetados e encaminhados para o descarte conforme normas da Faculdade de Medicina – USP.

3.9.6 Obtenção de amostras do tecido pulmonar, coleta do último LBA e sangue.

Após o término do período de ventilação de cada grupo específico era realizada tricotomia da região anterior do tórax do animal. Após a realização de uma esternotomia e visualização do coração e pulmões com auxílio de um afastador, clampeava-se o hilo pulmonar esquerdo. Em seguida realizava-se um CPAP de 20 cmH_2O por 30 segundos, retornando logo após, para o valor de 5 cmH_2O . Imediatamente, clampeava-se, com o auxílio de duas pinças, a maior amostra de tecido pulmonar direito possível, primeiro do lobo médio e em seguida do lobo inferior. Ambas amostras foram utilizadas no estudo histopatológico. Em seguida, clampeava-se o hilo pulmonar direito e a pinça do hilo pulmonar esquerdo era retirada para realizar o segundo e último lavado pulmonar com solução salina. Como apenas o pulmão esquerdo foi submetido a esta segunda lavagem, a quantidade de soro fisiológico 0.9 % foi reduzida a metade (12,5 mL/Kg, aquecida a 37°C). Após a lavagem retirava-se a pinça do hilo pulmonar

direito e era realizado a exsanguinação do animal. Após este procedimento, coletava-se a maior amostra de tecido pulmonar do lobo superior direito para ser utilizada no cálculo da relação peso úmido/ peso seco.

O isolamento do pulmão esquerdo, através do clampeamento do hilo pulmonar, durante a retirada das amostras de tecido pulmonar direito foi feito com o intuito de evitar uma possível contaminação das vias aéreas do pulmão esquerdo com sangue, o que poderia comprometer a análise do segundo LBA.

Quanto às amostras de sangue, a primeira foi coletada logo após a constatação da indução da lesão pulmonar e a segunda ao final do período de ventilação antes da realização da última curva P/V. Foram coletadas mais duas amostras de sangue arterial dos animais dos três grupos de ventilação protetora após duas e quatro horas do início do período de ventilação apenas para dosagem de DHL.

3.9.7 Estudo histopatológico

As amostras de tecido pulmonar foram fixadas em uma solução de paraformaldeído a 4% por no mínimo 24 horas. Em seguida, foram processadas em parafina através de processamento histológico convencional no Laboratório de Patologia da HCFMUSP. Cortes de 5µm de espessura foram corados com hematoxilina e eosina para análise histopatológica morfométrica.

3.9.7.1 Análise descritiva

Foi realizada uma análise descritiva das preparações histológicas dos pulmões para o conhecimento das lesões presentes, inclusive a presença de membrana hialina, utilizando-se microscópio óptico (Nikon Eclipse E400, Japão) sob aumento de 40x.

3.9.7.2 Análise morfométrica

Consistiu na análise quantitativa das lesões por meio de técnicas convencionais de morfometria de pontos utilizando um retículo em uma das oculares do microscópio óptico. O retículo utilizado era composto por 100 pontos e 50 retas. Cada reta media 25 μm e possuía dois pontos, um em cada extremidade.

A análise morfométrica baseou-se na determinação de dois fatores morfométricos: índice superfície / volume, com o intuito de quantificar áreas de colapso e hiperdistensão alveolar e índice de inflamação.

A leitura foi cega e inicialmente 10% das lâminas foi analisada por dois pesquisadores. Como não houve diferença estatística significativa inter observadores em relação aos dois fatores morfométricos estudados, o restante das lâminas foi analisada apenas pela pesquisadora principal.

a) Índice Superfície/ volume (Índice S/V)

Foram analisados 10 campos não sobrepostos e aleatórios por lâmina no aumento de 400x. Em cada campo foi feita a contagem das intersecções dos septos alveolares com cada reta do retículo. O Índice S/V foi calculado dividindo-se o dobro do número de intersecções pelo comprimento total das retas do retículo.

$$\text{Índice S/V} = \frac{2 \times \text{N}^\circ \text{ de Intersecções}}{\text{Comprimento total das retas (1250 } \mu\text{m)}}$$

b) Índice de Inflamação

Foram analisados 15 campos por lâmina no aumento de 1000x (em óleo de imersão). Em cada campo foi feita a contagem do número de pontos sobre polimorfonucleares presentes no septo alveolar e do número de pontos sobre os septos alveolares. O índice de inflamação de cada campo era determinado dividindo-se o número de pontos sobre os polimorfonucleares pelo número de pontos sobre os pontos alveolares.

$$\text{Índice de Inflamação} = \frac{\text{N}^\circ \text{ de pontos em polimorfonucleares}}{\text{N}^\circ \text{ de pontos em septos alveolares}}$$

3.9.8 Análise do lavado pulmonar e sangue

As amostras do lavado pulmonar e sangue foram colocadas em tubo cônico e centrifugadas durante dez minutos a 1.500 rpm, o sobrenadante foi separado em alíquotas em microtubos de 2 mL e em seguida, mantido em um freezer a - 80°C para análise posterior de citocina IL-8 e DHL.

A análise da citocina IL-8 foi feita em triplicata, através do método ELISA *in house*, por técnica já padronizada no Laboratório da Pleura – InCor - HCFMUSP.

A análise do DHL também foi realizada no Laboratório da Pleura – InCor - HCFMUSP.

3.9.9 Relação peso úmido/ peso seco

A relação peso úmido/ peso seco é considerada o método *gold standard* de avaliação do grau de edema pulmonar¹⁰¹.

Para o cálculo desta relação foi utilizada uma amostra do lobo superior direito. Logo após a sua coleta a amostra pulmonar foi pesada em uma balança de alta precisão para determinar o peso úmido. Em seguida, a amostra era mantida em estufa a 50° C por 24 horas e depois era pesada para determinar o peso seco.

A relação peso úmido/ peso seco foi obtida dividindo-se o valor do peso úmido pelo do peso seco.

3.10 Coleta de dados

Imediatamente após o ajuste do valor da PEEP ou P_{MEAN} iniciava-se o período de 6 horas de ventilação. Os dados de troca gasosa, (PaO_2 e PaCO_2), mecânica pulmonar, (pressão de plateau, pressão média das vias aéreas, PEEP, V_T e complacência pulmonar estática) e PAM foram coletados nos primeiros 5 minutos iniciais e a cada 30 minutos até o final do experimento.

Os dados de complacência estática foram obtidos por meio do seguinte cálculo: V_T (adquirido pelo pletismógrafo) dividido pela diferença entre pressão de plateau e PEEP.

A análise da capacidade residual funcional (CRF) foi realizada apenas em quatro momentos, na situação basal (sem lesão e com PEEP de 5 cmH_2O) e aos 0, 5 e 30 minutos iniciais do período de ventilação, já com PEEP ótima ou P_{MEAN} ótima (após lesão e recrutamento). As medidas além deste período de 30 minutos estão disponíveis mas não foram usadas, uma vez que a calibração do sinal do pletismógrafo de indutância não podia mais ser garantida.

Como o pletismógrafo de indutância não é capaz de medir a CRF absoluta, elegemos como referência, para todos os grupos, a CRF da situação basal com 5 cmH_2O de PEEP. Nossos resultados refletem, portanto, apenas mudanças na CRF quando comparadas à situação basal. Devido às incertezas de estimativa de pressão traqueal na HFOV e TGI

julgamos que as mudanças de CRF poderiam nos dar pistas sobre a presença de mais ou menos PEEP intrínseco em algum dos grupos.

Em relação à curva P/V, para os grupos VP, TGI, HFOV e VL foram realizadas duas curvas, uma logo após a indução da lesão pulmonar e outra após 6 horas de ventilação; para o grupo NV foi realizada apenas uma única curva, conforme descrito anteriormente.

3.11 Análise estatística

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS 10.5. As variáveis de troca gasosa (PaO_2 e PaCO_2), de mecânica pulmonar (plateau, pressão média, PEEP, VT, complacência estática, CRF e trabalho respiratório), IL-8, DHL e a PAM foram comparadas através do teste Análise de Variância (ANOVA) para medidas repetidas, considerando-se os efeitos de interação de primeira ordem, principalmente os efeitos de grupo (diferentes estratégias ventilatórias) versus evolução no tempo.

Os dados referentes a IL-8 foram submetidos a transformação logarítmica na base 10 antes de serem submetidos a análise estatística.

Relação peso úmido/ peso seco, dados morfométricos (índice S/V e de inflamação), peso dos animais, número de lavados, dados iniciais de troca gasosa e mecânica pulmonar e, PaO_2 , PaCO_2 logo após a constatação da lesão pulmonar, foram analisadas através da ANOVA ONEWAY, sempre, considerando-se um nível de significância menor que 0,05. Quando havia mais de uma medida por variável (por exemplo, dados morfométricos de

lobo médio vs. lobo inferior), utilizou-se novamente ANOVA para medidas repetidas.

Para aumentar o poder estatístico das comparações e diminuir o número de comparações post-hoc desnecessárias, optamos, a priori, por apresentar apenas uma comparação global (ANOVA) entre os três grupos de ventilação protetora, buscando-se evidenciar um comportamento diferenciado ou não da VP, quando comparadas às demais estratégias conjuntamente, seguida de uma comparação post-hoc simples apenas entre os grupos HFO e TGI.

4.0 Resultados

4.1 Coleta dos dados

A coleta dos dados foi feita em dois momentos distintos, de janeiro/2003 a agosto/2003 e de outubro/2004 a janeiro/2005. No primeiro momento fizeram parte do estudo 40 coelhos e no segundo 15, totalizando 55 animais.

Os três grupos de ventilação protetora foram contemplados nos dois momentos de coleta dos dados, enquanto que os dois grupos controles apenas no primeiro momento.

Os procedimentos coleta de sangue e de amostra de tecido pulmonar do lobo superior foram realizados apenas na segunda etapa do estudo, limitando o número de amostras para a realização da análise da IL-8 e DHL plasmáticas, e da relação peso úmido / peso seco (VP → n = 4; HFOV → n = 6 e TGI → n = 5).

4.2 População estudada

Dos 55 animais estudados 31 eram do sexo feminino e 24 do sexo masculino, com peso médio de $3,8 \pm 0,6$ Kg.

Os grupos VP, TGI e HFOV foram constituídos de 14, 16 e 15 coelhos, respectivamente, e os grupos VL e NV foram constituídos de 5 coelhos cada um.

Os animais dos cinco grupos iniciaram o estudo em condições semelhantes em relação ao peso e troca gasosa (Tabela 1).

Na análise da complacência pulmonar inicial, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os 4 grupos ventilados ($P > 0,50$ para todas as comparações grupo a grupo em uma análise post-hoc). O grupo NV apresentou uma menor complacência inicial ($1,76 \pm 0,5$ mL/cmH₂O) quando comparado ao grupo VP ($P = 0,036$). No entanto, é importante lembrar que estes dados de complacência foram coletados logo após a traqueostomia, sem qualquer manobra de recrutamento prévia.

	VP	TGI	HFOV	VL	NV	P
Sexo F (n° animais)	09/14	12/16	08/15	01/05	01/05	
Peso (Kg $\pm$ DP)	4,0 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,8	4,0 $\pm$ 0,7	3,7 $\pm$ 0,5	0,24
PaO ₂ (mmHg $\pm$ DP)	601 $\pm$ 54	576 $\pm$ 51	589 $\pm$ 48	575 $\pm$ 27	550 $\pm$ 56	0,35
PaCO ₂ (mmHg $\pm$ DP)	33 $\pm$ 7	39 $\pm$ 6	38 $\pm$ 11	36 $\pm$ 5	37 $\pm$ 8	0,38
Complacência (mL/cmH ₂ O)	3,07 $\pm$ 0,6	2,94 $\pm$ 1,0	2,58 $\pm$ 0,7	2,34 $\pm$ 1,1	1,76 $\pm$ 0,5*	>0,05

Tabela 1. Características dos animais dos 5 grupos no início do estudo.

* = $P = 0,036$ grupo NV versus VP.

4.3 Lesão pulmonar

Não houve diferença entre os grupos em relação à PaO_2 e PaCO_2 médias após a realização do último lavado pulmonar e constatação da indução da lesão pulmonar (Tabela 2).

Foi realizada uma média de 5 ± 2 lavados com solução salina para induzir a lesão pulmonar aguda nos animais dos cinco grupos. Não foi encontrada diferença estatística entre os grupos para o número de lavados realizados ($P = 0,54$).

	VP	TGI	HFOV	VL	NV	P
Lavados (n° de lavados)	6 ± 2	5 ± 3	5 ± 2	$5 \pm 0,5$	4 ± 2	0,54
PaO_2 (mmHg $\pm$ DP)	71 ± 18	70 ± 16	75 ± 13	84 ± 09	72 ± 10	0,47
PaCO_2 (mmHg $\pm$ DP)	45 ± 08	51 ± 14	52 ± 15	54 ± 15	54 ± 17	0,48

Tabela 2. Número de lavados realizados, PaO_2 e PaCO_2 dos animais dos 5 grupos após a indução da lesão pulmonar.

4.4 Pressão inspiratória máxima utilizada durante a manobra de recrutamento

Não foi encontrada diferença entre grupos VP e TGI em relação aos valores máximos de pressão inspiratória (PEEP mais delta de pressão) utilizados durante a manobra de recrutamento alveolar necessários para atingir uma soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2 > 450$ mmHg. Em média o grupo VP necessitou de uma pressão inspiratória de $27,7 \pm 0,4$ cmH₂O e o grupo TGI de $27,4 \pm 0,5$ cmH₂O ($P = 0,60$, ANOVA ONEWAY).

O valor médio da P_{MEAN} máxima utilizada durante a manobra de recrutamento alveolar no grupo HFOV foi de $24,1 \pm 0,4$ cmH₂O.

4.5 Dados da mecânica pulmonar

4.5.1 Pressões de vias aéreas

Pressão de plateau

Em relação à pressão de plateau, o grupo VP apresentou valores médios que variaram ao longo do tempo entre um mínimo de $22,7 \pm 0,8$ cmH₂O e um máximo de $25,4 \pm 1,0$ cmH₂O. Enquanto, o grupo TGI variou entre $16,9 \pm 1,0$ cmH₂O e $19,3 \pm 0,7$ cmH₂O.

A pressão de plateau do grupo VP foi significativamente maior durante todo o período de estudo, quando comparada às pressões do grupo TGI ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”). Pode-se ainda afirmar que o grupo VP apresentou um aumento dos valores médios da pressão de plateau ao longo das primeiras horas de estudo, enquanto o grupo TGI apresentou uma diminuição ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”) (Figura 6).

Figura 6. Evolução da pressão de plateau das vias aéreas dos grupos VP e TGI ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.

$P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fatores “interaction” e “between”.

Pressão média de vias aéreas

Os grupos VP, TGI e HFOV apresentaram valores médios da pressão média das vias aéreas de $17,5 \pm 0,6$ cmH₂O, $13,8 \pm 0,6$ cmH₂O e $17,8 \pm 0,6$ cmH₂O, respectivamente. A pressão média de vias aéreas do grupo TGI foi significativamente menor durante todo o período de estudo, quando comparada à dos outros dois grupos ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”) (Figura 7). Através da análise post-hoc, identificou-se um $P = 1,00$ entre os grupos HFOV versus VP.

Figura 7. Evolução da pressão média de vias aéreas dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.

$P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”.

Pode-se ainda afirmar que o comportamento da pressão média das vias aéreas ao longo das seis horas de ventilação do grupo TGI foi diferente em relação ao dos outros dois grupos ($P = 0,002$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”). Enquanto, o TGI apresentou uma diminuição desta pressão, os outros dois grupos apresentaram um aumento (mais evidente durante os primeiros 60 minutos de ventilação).

PEEP

Os valores médios da PEEP para os grupos VP e TGI foram $13,6 \pm 0,6$ cmH₂O e $11,9 \pm 0,6$ cmH₂O, respectivamente. A diferença entre os dois foi de aproximadamente 2 cmH₂O, com diferença estatisticamente

significante ($P = 0,046$, ANOVA mediadas repetidas, fator “between”) (Figura 8).

Figura 8. Evolução da PEEP dos grupos VP e TGI ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.

$P = 0,046$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”.

4.5.2 Volume corrente

Os grupos VP, TGI e HFOV apresentaram um volume corrente médio ao longo do tempo de $18,2 \pm 1,0$ mL, $5,9 \pm 1,0$ mL e $7,8 \pm 1,0$ mL, respectivamente, ou $4,6$ mL/Kg, $1,6$ mL/Kg e $2,2$ mL/Kg. O volume corrente dos grupos TGI e HFOV foram significativamente menores que o do grupo VP ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”) (Figura 9). Através da análise post-hoc, observou-se $P = 0,73$ entre o TGI versus HFOV.

Com relação a evolução do volume corrente ao longo do estudo, o grupo VP apresentou um aumento deste volume nos primeiros 60 minutos, sendo este comportamento diferente quando comparado aos outros grupos ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”).

Figura 9. Volume corrente dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.

$P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”.

4.5.3 Complacência pulmonar

O valor médio da complacência pulmonar ao longo das seis horas de ventilação artificial foi de $1,59 \pm 0,0$ mL/cmH₂O e $1,19 \pm 0,0$ mL/cmH₂O para os grupos VP e TGI, respectivamente. O grupo VP foi estatisticamente mais complacente que o grupo TGI com $P = 0,013$ (ANOVA medidas repetidas, fator “between”) (Figura 10).

Figura 10. Evolução da complacência pulmonar estática dos grupos VP e TGI ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.

$P = 0,013$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”

4.5.4 Capacidade residual funcional

A evolução da CRF durante os trinta minutos iniciais de ventilação mecânica foi diferente nos três grupos ($P = 0,038$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”) (Figura 11). Enquanto ela permaneceu estável no grupo TGI, houve uma elevação progressiva da CRF nos grupos HFOV e VP, seguindo as mesmas tendências observadas para a P_{MEAN} , refletindo os pequenos reajustes nos parâmetros ventilatórios de acordo com a PaCO_2 . Portanto, uma menor CRF reflete uma situação onde as metas exigidas - em termos de trocas gasosas - foram atingidas com um menor volume pulmonar operante.

Em uma comparação grupo a grupo, o grupo TGI apresentou menor incremento da CRF, quando comparado ao grupo HFOV ($P = 0,045$).

Figura 11. Evolução da CRF durante os cinco e trinta primeiros minutos dos grupos VP, TGI e HFOV.

$P = 0,015$, ANOVA medidas repetidas, fator "interaction"

4.5.5 Trabalho respiratório

Os valores médios do trabalho inspiratório, após a indução da lesão pulmonar, foram de $72,5 \pm 1,3 \%$, $76,1 \pm 1,3 \%$ e $73,2 \pm 1,5 \%$, para os grupos VP, TGI e HFOV, respectivamente e $72,6 \pm 2,2 \%$, $63,1 \pm 2,1 \%$ e $70,0 \pm 2,3\%$, ao final de 6 horas de ventilação. Comparando-se a evolução do trabalho inspiratório nos três grupos (inicial versus final) observou-se que o grupo VP apresentou uma alteração desprezível, enquanto os outros dois grupos apresentaram uma diminuição ($P = 0,001$, ANOVA medidas

repedidas, fator “interaction”) (Figura 12). Comparando-se o comportamento do grupo HFOV versus TGI não se obteve diferença significativa, $P = 0,08$.

Figura 12. Trabalho inspiratório percentual dos grupos VP, TGI e HFOV no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final do protocolo, após seis horas de ventilação.

$P = 0,001$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”

Para o trabalho expiratório os valores médios encontrados foram de $41,2 \pm 1,1\%$, $41,2 \pm 1,0\%$ e $41,1 \pm 1,1\%$, para os grupos VP, TGI e HFOV no início, e $45,8 \pm 1,5\%$, $36,0 \pm 1,4\%$ e $38,7 \pm 1,6\%$, no final. Através da análise da evolução do trabalho expiratório dos três grupos, (inicial versus final) foi encontrado $P < 0,0005$ (ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”) retratando um aumento do trabalho no grupo VP (Figura 13). Através da análise post-hoc, não foi encontrada diferença estatística entre os grupos HFOV versus TGI ($P = 1,00$).

Figura 13. Trabalho expiratório percentual dos grupos VP, TGI e HFOV no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final do protocolo, após seis horas de ventilação.

P < 0,0005, ANOVA medidas repetidas, fator "interaction"

Os valores médios iniciais do trabalho respiratório dissipado foram de $31,3 \pm 1,5$ %, $34,9 \pm 1,4$ % e $32,1 \pm 1,6$ %, para os grupos VP, TGI e HFOV, respectivamente, e $26,8 \pm 1,7$ %, $27,1 \pm 1,7$ % e $28,3 \pm 1,9$ %, no final do protocolo. Através da análise da evolução do trabalho respiratório dos três grupos (inicial versus final) não foi encontrado diferença estatística significativa, $P = 0,31$ (ANOVA medidas repetidas, fator "interaction") (Figura 14).

Figura 14. Trabalho respiratório dissipado percentual dos grupos VP, TGI e HFOV no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final do protocolo, após seis horas de ventilação.

P = 0,31, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”

Os valores médios de pressão e volume máximos atingidos durante a construção da curva P/V inicial dos grupos VP, TGI e HFOV foram $23,6 \pm 0,6$ cmH₂O e $83,1 \pm 7,0$ mL; $23,9 \pm 0,5$ cmH₂O e $68,1 \pm 6,0$ mL; $24,8 \pm 0,6$ cmH₂O e $73,0 \pm 7,0$ mL, respectivamente.

Durante a construção da curva P/V final, os valores médios de pressão e volume máximos atingidos dos grupos VP, TGI e HFOV foram $24,2 \pm 0,7$ cmH₂O e $91,8 \pm 7,0$ mL; $26,4 \pm 0,6$ cmH₂O e $71,3 \pm 7,0$ mL; $26,8 \pm 0,7$ cmH₂O e $83,7 \pm 8,0$ mL, respectivamente. Estes valores não foram significativamente diferentes dos valores iniciais indicados acima e foram similares entre os grupos ($P > 0,05$ para as pressões aplicadas; $P = 0,06$ para os volumes resultantes, ANOVA medidas repetidas, fator “between”).

4.5.6 Trocas gasosas

4.5.6.1 PaO₂

Os grupos VP, TGI e HFOV apresentaram um valor médio de PaO₂ ao longo do tempo de 499 ± 15 mmHg, 520 ± 13 mmHg e 517 ± 14 mmHg, respectivamente. Não foi observada diferença estatística entre os três grupos ($P = 0,55$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”) (Figura 15).

Figura 15. Evolução da PaO₂, dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.

$P = 0,55$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”

4.5.6.2 PaCO₂

Os grupos VP, TGI e HFOV apresentaram um valor médio de PaCO₂ ao longo do tempo de 99 ± 4 mmHg, 80 ± 3 mmHg e 59 ± 3 mmHg, respectivamente. O grupo HFOV apresentou menor PaCO₂ que os outros

dois, como esperado, com diferença estatisticamente significativa ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”) (Figura 16). Através da análise post-hoc, foram identificados $P < 0,0005$ entre os grupos HFOV e TGI; $P < 0,0005$ entre os grupos VP e HFOV.

Embora de acordo com o delineamento do estudo os níveis de PaCO_2 nos grupos VP e TGI devessem ser equivalentes, o grupo TGI apresentou um menor nível de PaCO_2 em relação ao grupo VP ($P = 0,001$ na análise post-hoc). Provavelmente, porque na maioria dos animais do grupo TGI o menor delta de pressão possível foi atingido ($4\text{cmH}_2\text{O}$ de acordo com o desenho do protocolo) limitando o aumento da PaCO_2 .

Figura 16. Evolução da PaCO_2 , dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.

$P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”

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

Os grupos VP, TGI e HFOV apresentaram um valor médio de $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ ao longo do tempo de 598 ± 14 mmHg, 600 ± 13 mmHg e 577 ± 13 mmHg, respectivamente. Não foi observada diferença estatística entre os três grupos ($P = 0,38$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”) (Figura 17).

Figura 17. Evolução da soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$, dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.

$P = 0,38$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”

4.5.8 Pressão arterial média

Os grupos VP, TGI e HFOV apresentaram um valor médio de PAM ao longo das seis horas de ventilação de $7,1 \pm 0,3$ mmHg, $7,2 \pm 0,3$ mmHg e $7,4 \pm 0,3$ mmHg, respectivamente ($P = 0,90$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”). A partir do momento 1 hora, os três grupos apresentaram

um aumento progressivo da PAM, sendo este aumento, mais discreto a partir do momento 4 horas (

Figura 18).

Figura 18. Evolução da PAM, dos grupos VP, TGI e HFOV ao longo das seis horas de ventilação do protocolo.

$P = 0,90$, ANOVA medidas repetidas, fator “between”

4.6 Grupo VL

Os animais do grupo VL sobreviveram em média 2h e 36 minutos, apesar de todo o suporte hemodinâmico.

Em relação à troca gasosa, após a indução da lesão pulmonar a PaO_2 média no momento 5 minutos foi 77 mmHg e a PaCO_2 54 mmHg, evoluindo no decorrer do protocolo com hipoxemia grave (apesar da $\text{FIO}_2 = 1.0$) e hipercarbica (Figura 19).

A PaO_2 do grupo VL, no decorrer do estudo, foi inferior à dos três grupos de ventilação protetora, com valor médio de 52 ± 17 mmHg e

diferença estatística significativa ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator "between"). Constatou-se, ainda, que a PaO_2 média do grupo VL apresentou queda progressiva no decorrer do tempo ($P = 0,004$, ANOVA medidas repetidas, fator "interaction").

A PaCO_2 média do grupo VL foi de 65 ± 7 mmHg, e quando comparada em relação aos outros três grupos de ventilação protetora encontrou-se $P < 0,0005$ (ANOVA medidas repetidas, fator "between"). Em uma análise post-hoc, a PaCO_2 média do grupo VL foi inferior e estatisticamente significativa, apenas em relação ao grupo VP ($P = 0,001$). Entre os grupos VL versus HFOV detectou-se um $P = 1,00$ e $P = 0,10$ entre os grupos VL versus TGI.

Figura 19 Evolução da PaO_2 e PaCO_2 , do grupo VL ao longo de três horas e trinta minutos de ventilação do protocolo.

A pressão de plateau média foi $26,6 \pm 1,5$ cmH₂O, sendo estatisticamente diferente apenas em relação ao grupo TGI ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator "between" – análise post-hoc).

O valor médio da pressão média de vias aéreas foi de $12,9 \pm 1,0$ cmH₂O, significativamente menor em comparação aos grupos VP e HFOV ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator "between"). O menor valor médio se deveu a uma menor PEEP empregada (5 cmH₂O). Em uma análise post-hoc a pressão média de vias aéreas do grupo VL foi inferior aos valores médios dos grupos VP ($P = 0,03$) e HFOV ($P = 0,001$) e sem diferença em relação ao grupo TGI ($P = 1,00$).

Como esperado e de acordo com o protocolo, o valor médio da PEEP foi de $5,3 \pm 0,9$ cmH₂O e inferior aos grupos VP e TGI ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator "between" – análise post-hoc).

O valor médio de complacência do grupo VL foi $1,4 \pm 0,0$ mL/cmH₂O, sem apresentar diferença estatística quando comparado com os grupos VP e TGI ($P = 0,10$, ANOVA medidas repetidas, fator "between"). No entanto, o valor médio de complacência do grupo VL apresentou piora progressiva ao longo do tempo ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator "interaction").

O grupo VL apresentou um VT de 7,5 mL/Kg, sendo superior aos outros três grupos ($P < 0,0005$, ANOVA medidas repetidas, fator "between").

Em relação ao trabalho inspiratório o grupo VL apresentou uma evolução semelhante ao do grupo VP. Comparando-se grupo a grupo, não se obteve diferença significativa na evolução do trabalho inspiratório quando comparados os grupos VL versus VP, VL versus TGI ou VL versus HFOV

isoladamente, ($P = 1,00$, $P = 1,00$ e $P = 1,00$, ANOVA medidas repetidas, fator "interaction").

Houve um aumento do trabalho expiratório ao final do experimento, num comportamento mais uma vez similar ao do grupo VP. Comparando-se grupo a grupo apenas o grupo TGI apresentou um comportamento significativamente diferente do grupo VL ($P = 0,016$, ANOVA medidas repetidas, fator "interaction"). Comparando-se o comportamento do grupo VL versus grupo VP ou VL versus HFOV, isoladamente, não se obteve diferença significativa na evolução do trabalho expiratório ($P = 1,00$ e $P = 0,12$) (Figura 20).

Em relação ao trabalho respiratório dissipado, o grupo VL apresentou ligeira diminuição deste ao final do experimento, num comportamento muito similar ao grupo VP, porém não se obteve diferença significativa ($P = 0,49$, ANOVA medidas repetidas, fator "interaction").

Figura 20 Trabalho inspiratório percentual dos grupos VP, TGI, HFOV e VL no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final do protocolo de ventilação.

Durante a construção da curva P/V, os valores médios de pressão e volume máximos atingidos foram $23,2 \pm 1,0$ cmH₂O e $72,3 \pm 13$ mL (curva inicial), e $25,6 \pm 1,2$ cmH₂O e $43,0 \pm 13$ mL (curva final). Não foi possível demonstrar uma diferença de procedimento na realização das curvas PV inicial ou final, quando comparados este grupo e as demais estratégias ventilatórias ($P = 0,09$ para as pressões aplicadas - ANOVA medidas repetidas, fator “between” e $P > 0,13$ para os volumes resultantes - análise post-hoc).

4.7 Análise histológica

Foram analisadas 87 lâminas no total:

- 43 lâminas com amostras de tecido pulmonar do lobo médio: 11 para cada grupo de ventilação protetora e 5 para cada grupo controle;
- 44 lâminas com amostras de tecido pulmonar do lobo inferior: 11 do grupo VP; 11 do grupo HFOV; 12 do grupo TGI e 5 para cada grupo controle.

4.7.1 Análise descritiva

Observou-se que as amostras do tecido pulmonar dos grupos TGI e HFOV apresentavam uma distribuição alveolar aparentemente mais

homogênea e uniforme (no que diz respeito aos diâmetros alveolares e ductais) em comparação ao grupo VP.

Os grupos VL e NV possuíam uma distribuição muito mais heterogênea, caracterizada pela presença lado a lado de áreas colapsadas e áreas hiperdistendidas, portanto com diâmetros alveolares mais irregulares (Figura 21). No grupo VL identificou-se a presença de membrana hialina (Figura 22).

Figura 21 Amostras histológicas de tecido pulmonar. Aumento de 10x, sendo A - grupo VP; B - grupo HFOV; C - grupo TGI e D – grupo VL.

Figura 22. Grupo VL sob aumento de 20x. Seta indicando a presença de membrana hialina.

4.7.2 Análise morfométrica

4.7.2.1 Índice superfície/ volume

O índice S/V tem validade apenas em situações em que não há colapso alveolar importante. Como já foi demonstrado que valores da soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$ acima de 450 mmHg correspondem a menos de 5% de colapso, o índice S/V foi comparado apenas nos grupos com soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2 > 450$ mmHg.

O grupo TGI apresentou o maior índice S/V (considerando-se a soma dos índices dos lobos inferior e médio) e o grupo VP o menor índice. No entanto, não foi encontrada diferença estatística entre os três grupos ($P = 0,14$, ANOVA ONEWAY). (Figura 23).

Figura 23. Índice S/V dos lobos inferior e médio dos grupos VP, HFOV e TGI.
 $P = 0,14$, ANOVA ONEWAY

4.7.2.2 Índice de inflamação

Os grupos de ventilação protetora apresentaram um maior índice de inflamação (presença de polimorfonucleares nos septos alveolares), tanto no lobo inferior, quanto no superior, quando comparados aos grupos controles.

Comparando o índice de inflamação das três estratégias de ventilação protetora (considerando-se a soma dos índices dos lobos inferior e médio) foi observado um $P = 0,008$ (ANOVA ONEWAY) indicando um menor índice de inflamação no grupo VP (Figura 24). Em uma análise post-hoc não foi encontrada diferença significativa entre os grupos TGI versus HFOV ($P = 0,09$).

É interessante a observação que nos grupos que permaneceram sob ventilação mecânica após a indução da lesão pulmonar (VP, TGI, HFOV e VL) o lobo inferior apresentou uma maior concentração de

polimorfonucleares em relação ao lobo médio ($P = 0,006$, ANOVA medidas repetidas).

Figura 24. Índice de inflamação dos lobos inferior e médio dos grupos VP, HFOV, TGI, NV e VL.

4.8 Análise do LBA e sangue

4.8.1 IL-8

Os três grupos de ventilação protetora apresentaram um aumento da concentração da citocina IL-8 no LBA ao final do período de seis horas de ventilação quando comparado com o início do estudo (primeiro lavado obtido durante a indução da lesão pulmonar) (Figura 25). Não foi encontrada diferença estatística entre os três grupos ($P = 0,25$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”).

Figura 25. Concentração de IL-8 no LBA dos grupos VP, HFOV e TGI no início (logo após a indução da lesão pulmonar) e no final de seis horas de ventilação mecânica.
 $P = 0,25$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”

Os três grupos de ventilação protetora apresentaram uma diminuição da IL-8 plasmática ao longo do tempo, não sendo encontrada diferença entre eles ($P = 0,60$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”) (Figura 26).

Figura 26. Concentração de IL-8 plasmática dos grupos VP, HFOV e TGI no início (logo após a indução da lesão pulmonar) e no final de seis horas de ventilação mecânica.
 $P = 0,60$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”

Quando comparado a concentração da IL-8 no LBA versus sangue no final de seis horas de ventilação, observou-se que o grupo VP apresentou uma tendência a um comportamento diferente em relação aos outros dois. Enquanto, o grupo VP apresentou uma maior concentração de citocinas no plasma em relação ao LBA, os grupo TGI e HFOV apresentaram o inverso (maior concentração no LBA do que no plasma). No entanto, não foi possível detectar diferença estatística significativa entre os três grupos ($P = 0,084$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”) (Figura 27).

Figura 27. Concentração de IL-8 no LBA e plasma no final de seis horas de ventilação mecânica dos grupos VP, HFOV e TGI.

$P = 0,084$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”

4.8.2 DHL

Os três grupos apresentaram um aumento do DHL no LBA no final do período de ventilação quando comparado com o do início do estudo, porém sem diferença estatística entre eles ($P = 0,22$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”) (Figura 28).

Figura 28. DHL no LBA dos três grupos de ventilação protetora no início (logo após a indução da lesão pulmonar) e no final de seis horas de ventilação mecânica.

$P = 0,22$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”

Não foi encontrada diferença significativa entre os três grupos de ventilação protetora na concentração do DHL plasmático no decorrer do tempo ($P = 0,12$, ANOVA medidas repetidas, fator “interaction”). Embora os grupos TGI e HFOV tenham apresentado uma tendência em diminuir os níveis de DHL ao longo do tempo diferente do grupo VP (Figura 29).

Figura 29. DHL plasmático dos três grupos de ventilação protetora nos momentos 0 (logo após a indução da lesão pulmonar), 2 ,4 e 6 horas (final do período de ventilação).

$P = 0,12$, ANOVA medidas repetidas, fator "interaction"

4.9 Relação peso úmido/ peso seco

O grupo TGI apresentou relação peso úmido/ peso seco semelhante ao grupo HFOV, enquanto o grupo VP apresentou a maior relação. No entanto, não foi encontrada diferença estatística significativa entre os três grupos ($P = 0,17$, ANOVA ONEWAY) (Figura 30).

Figura 30. Relação peso úmido/ peso seco dos três grupos de ventilação protetora.

*9 = outlier: animal número 9; $P = 0,17$, ANOVA ONEWAY

5.0 Discussão

Nosso objetivo primordial foi investigar se uma redução mais radical do volume corrente poderia proporcionar uma proteção adicional ao pulmão com lesão pulmonar, em uma situação de recrutamento pulmonar quase máximo. Duas estratégias para redução adicional do volume corrente foram testadas (TGI e HFOV) e comparadas a uma estratégia que já vem sendo utilizada na prática clínica (VP), com volumes correntes ao redor de 6 mL/kg.

Nossos resultados demonstraram que o grupo VP teve uma pior evolução quando comparado às duas estratégias com maior redução do volume corrente (TGI e HFOV). Esta conclusão foi sugerida pelos seguintes achados: a) enquanto os grupos TGI e HFOV apresentaram uma redução significativa do trabalho inspiratório ao final de 6 horas de ventilação protetora ($P = 0.001$ - refletindo uma redução das pressões críticas de abertura pulmonar), o grupo VP não apresentou qualquer melhora; b) enquanto o trabalho expiratório aumentou ao longo de 6 horas de ventilação mecânica no grupo VP ($P < 0.001$ – refletindo um aumento das pressões críticas de fechamento alveolar), os grupos TGI e HFOV apresentaram uma leve redução; c) o grupo VP apresentou tendências - que não alcançaram significância estatística – ao final de 6 horas de ventilação mecânica, indicando um menor índice superfície-volume na morfometria ($P=0,14$), uma

maior relação peso úmido/peso seco ($P = 0.17$) e uma menor concentração de IL-8 no lavado bronco-alveolar em relação a concentração no sangue ($P=0.08$).

Para manutenção de uma troca gasosa equivalente, em termos de oxigenação, os animais do grupo VP fizeram uso de uma pressão de plateau média de 24,6 cmH₂O e de um V_T médio de 4,6 mL/Kg ao longo das seis horas de ventilação do protocolo. Apesar de ambos os níveis estarem abaixo dos limites atualmente considerados protetores pelo consenso americano europeu em SARA (pressões inspiratórias < 35 cmH₂O e $V_T \cong 6$ mL/Kg³), chama a atenção o fato de que os animais do grupo TGI foram ventilados adequadamente, com um delta de pressão (*driving pressure*) médio de aproximadamente 4 cmH₂O, atingindo uma pressão de plateau bem menor (17,4 cmH₂O) e um V_T médio de apenas 1,6 mL/Kg. Estes valores estiveram muito próximos aos valores encontrados no grupo HFOV: $V_T = 2,2$ mL/Kg, com P_{MEAN} de 17,8 cmH₂O.

Discutiremos, abaixo, a relevância e contexto de cada um destes achados.

Como os animais estavam sedados e paralisados, a expansão pulmonar durante a realização da curva P/V foi obtida exclusivamente às custas da energia fornecida pela seringa e mãos do autor deste trabalho. Portanto, um menor trabalho inspiratório indica um sistema (pulmão + caixa torácica) que necessitou de menor energia ou pressões para a abertura ou expansão alveolar. Similarmente, um menor trabalho expiratório indica um sistema que necessitou de menor energia potencial ou pressões para se

manter aberto ou expandido, ou seja, um sistema mais estável. Como já se demonstrou que a principal força responsável pela retração e colapso pulmonar é a força de tensão superficial gerada pela interface ar-líquido presente nos alvéolos, um menor trabalho expiratório indica uma menor tensão superficial e, provavelmente, um melhor sistema surfactante ²⁹.

A explicação mais coerente para os grupos TGI e HFOV terem sido mais protetores que o grupo VP - apresentando uma maior redução do trabalho inspiratório ou expiratório ao longo das 6 horas de ventilação - seria a menor distensão e lesão associada do parênquima pulmonar nos animais destes grupos, provavelmente com menos alterações da permeabilidade alvéolo-capilar. É importante lembrar que uma porcentagem pequena de alvéolos poderia ainda estar colapsada em nossos animais, apesar de todos os procedimentos (manobras de recrutamento alveolar e titulação da PEEP ou P_{MEAN}) realizados para manutenção de um adequado volume pulmonar. Esta pequena porcentagem poderia ser responsável por uma grande amplificação das forças de *stress* através do parênquima, principalmente na interface entre as regiões colapsadas e as expandidas. Nestas condições, a menor “driving pressure” poderia também diminuir o extravasamento de proteínas, proporcionando uma melhor recuperação do sistema surfactante, que por sua vez minimizariam as forças de *stress* no parênquima pulmonar.

Dois resultados obtidos reforçam esta hipótese de minimização mais efetiva do stress pulmonar. O primeiro seria o maior índice S/V dos grupos TGI e HFOV em relação ao VP (mesmo com uma significância estatística marginal) que reflete uma maior estabilidade alveolar, uma vez que, quanto

maior o índice, menor o diâmetro alveolar para um mesmo volume pulmonar. Um menor diâmetro alveolar na vigência de uma soma $PaO_2 + PaCO_2 > 450$ mmHg indubitavelmente reflete um sistema surfactante mais eficiente.

O segundo resultado seria a tendência dos grupos TGI e HFOV em apresentar uma menor relação peso úmido/ peso seco em comparação ao grupo VP, sugerindo que nos animais dos grupos TGI e HFOV houve um menor extravasamento de líquido para o interstício e, conseqüentemente, menor inativação do surfactante.

As três estratégias protetoras conseguiram manter adequada oxigenação, com a soma $PaO_2 + PaCO_2$ sempre acima de 450 mmHg ao longo das seis horas de ventilação. Estes dados comprovam uma situação de recrutamento quase máximo nos três grupos. Como estes animais possuíam um pequeno grau de lesão pulmonar, causada exclusivamente pela lavagem pulmonar com salina (que foi repetida muitas vezes), é possível se imaginar que algum grau de vasoconstrição hipóxica pudesse estar presente, mascarando a presença de colapso alveolar. Entretanto, acreditamos que esta possibilidade seja pequena, baseados em estudos prévios de nosso grupo demonstrando uma grande sensibilidade da PaO_2 para a existência de colapso alveolar ²⁶.

De acordo com o objetivo do trabalho, a $PaCO_2$ do grupo HFOV foi inferior à dos outros dois grupos. Não encontramos na literatura qualquer referência ao uso de HFOV associado à hipercapnia permissiva, uma vez que esta estratégia se caracteriza justamente por uma troca eficiente de CO_2 , servindo inclusive de parâmetro para um ajuste de amplitude no

ventilador. Portanto, um dos objetivos do nosso protocolo era manter uma PaCO_2 entre 45 e 55 mmHg no grupo de HFOV, enquanto ela permanecia ao redor de 90-110 mmHg nos outros dois grupos. No entanto, o grupo TGI apresentou uma PaCO_2 média (80 mmHg), inferior à do grupo VP. Certamente um maior aumento da PaCO_2 no grupo TGI não ocorreu em função do delineamento do estudo, que limitava a redução do delta de pressão em um valor mínimo de 4 cmH₂O.

Apesar da PaCO_2 do grupo TGI ser inferior aos níveis da estratégia VP, os níveis de plateau de pressão inspiratória foram bem mais baixos (~7 cmH₂O), apresentando uma tendência de queda ao longo do tempo. Um comportamento oposto foi observado no grupo VP (aumento progressivo dos níveis de plateau de pressão inspiratória). O mesmo comportamento pôde ser observado na P_{MEAN} .

Em termo de pressões em vias aéreas, é muito difícil se comparar os resultados obtidos no grupo HFOV e TGI por diversos motivos, mas entre os principais está o fato de não termos medido as pressões ao nível da carina⁶⁹. Como explicado na introdução, tanto o TGI, quanto a HFOV podem apresentar grande discrepância de pressões entre a carina e a entrada do TOT. Sendo assim, diferenças ao redor de 2-3 cmH₂O nas pressões de vias aéreas nestes dois grupos podem ser facilmente atribuídas a erros metodológicos. Resta então, como dado mais consistente desta comparação, o fato de que houve uma tendência de queda de pressões no grupo TGI ao longo do tempo, ao passo que elas apresentaram uma tendência de alta nos grupos VP e HFO ($P < 0.001$). Acreditamos que esta

tendência de alta deva ser atribuída à elevação progressiva do volume corrente na VP, ou da amplitude de oscilação na HFOV, conforme as necessidades de se manter a PaCO_2 dentro dos níveis pré-estipulados pelos respectivos protocolos.

Com relação à evolução da CRF observada a partir do pletismógrafo, esta foi calculada com o intuito de averiguar se a real pressão média resultante no interior dos pulmões era muito diferente entre os grupos estudados. A CRF do animal normal, antes da lavagem e ventilado com 5 cmH_2O de PEEP, foi considerada como referência (figura 11). Como se vê na figura, a CRF após titulação da PEEP ótima ou P_{MEAN} ótima (momento zero) não diferiu entre os grupos. Este achado sugere (apesar de não garantir) que os valores de P_{MEAN} eram próximos ao início das 6 horas de ventilação. Entretanto, da mesma forma que as pressões médias subiram nos grupos VP e HFOV ao longo das 6 horas (permanecendo constante ou menor no TGI), a CRF também apresentou uma tendência de elevação nestes mesmos dois grupos ($P = 0.038$).

Como explicado acima, estas alterações da CRF provavelmente refletem as mudanças de pressão média de vias aéreas que se seguiram a pequenos reajustes nos parâmetros ventilatórios, de acordo com a PaCO_2 desejada. Portanto, uma melhor evolução da CRF (no grupo TGI) reflete uma situação onde as metas exigidas - em termos de trocas gasosas - foram progressivamente alcançadas com um menor volume corrente, assim como um menor volume pulmonar operante (menor CRF). Este resultado indica uma maior facilidade deste grupo em manter as trocas gasosas, sem

necessidade de submeter o parênquima a uma grande distensão ou pressão média de vias aéreas. Chama a atenção o fato de que o grupo TGI foi o único grupo que apresentou um índice superfície-volume equilibrado entre os lobos inferiores e médio, ao passo que os demais (VP e HFOV) apresentaram um menor índice nas regiões não dependentes, sugerindo uma hiperdistensão destes espaços alveolares.

Apesar dos resultados favoráveis nos grupos TGI e HFOV descritos acima, alguns outros resultados inesperados foram observados em relação à concentração de polimorfonucleares e da citocina IL-8. Estes dois grupos apresentaram um maior índice de inflamação (maior número de polimorfonucleares no septo alveolar) e um maior gradiente da citocina IL-8 (diferença da concentração de IL-8 no LBA menos a concentração no plasma) no final de seis horas de ventilação, com diferença estatística significativa e marginal, em relação ao grupo VP.

Para entender estes resultados aparentemente contraditórios, julgamos oportuno observar que os três grupos protetores apresentaram maior concentração de polimorfonucleares em relação aos grupos controles, além de um aumento da IL-8 e DHL no LBA ao final das 6 horas de ventilação. Por exemplo, um menor índice de inflamação no grupo NV sugere que o método de indução de lesão pulmonar por lavagem (em torno de 45 minutos de duração) apenas deu início ao processo inflamatório: todos os grupos ventilados de forma protetora apresentaram praticamente o dobro de polimorfonucleares seis horas após a indução da lesão pulmonar. Corroborando esta hipótese, o grupo de ventilação lesiva, que não suportou

uma longa duração de ventilação mecânica (acabaram indo a óbito em 2 a 3 horas de ventilação) apresentou um acúmulo intermediário de polimorfonucleares, apesar das desvantagens claras desta modalidade ventilatória.

O método de lavagem induz lesão pulmonar através da retirada do surfactante pulmonar. Na presença de um pool de surfactante insuficiente ocorre um aumento da tensão superficial, que gera aumento da pressão transmural do capilar pulmonar, com conseqüente extravasamento de plasma para o interstício, inativação de mais surfactante, fechando um círculo vicioso, que poderá resultar em mais colapso, aumento das forças de cisalhamento, lesão da barreira alvéolo capilar e inflamação. No entanto, com a instalação de uma estratégia de ventilação protetora, o colapso e as forças de cisalhamento foram provavelmente atenuadas, mas a cascata inflamatória já havia sido ativada, sem possibilidade de retrocesso. Como os resultados sugerem que tenha ocorrido uma recuperação parcial do sistema surfactante ao final das seis horas de ventilação, é possível que a concentração de polimorfonucleares tenha sido maior, uma ou duas horas antes, e que já estivesse em declínio ao final do experimento.

Uma outra explicação plausível e mais provável é de que a alta concentração de IL-8 no BAL, ou do gradiente BAL/sangue seja responsável pela alta concentração de polimorfonucleares no tecido pulmonar, uma vez que, a IL-8 é uma quimioquina responsável pelo recrutamento de neutrófilos para o sítio de inflamação.

Dessa forma, as diferentes tendências, em relação ao gradiente da citocina IL-8, encontradas entre os grupos VP versus TGI e HFOV podem ser explicadas pela manutenção de uma “melhor” compartimentalização pulmonar por parte destes dois últimos grupos. Por terem sido ventilados com menores deltas de pressão do que o grupo VP, estes animais teriam sofrido menor injúria da barreira alvéolo capilar, permitindo uma menor passagem de citocinas do tecido pulmonar para a circulação sistêmica, resultando, portanto, num maior gradiente de concentrações entre tecido e plasma, com maior atração neutrofílica.

Sendo assim, estes resultados aparentemente contraditórios e desfavoráveis à estratégia de ventilação dos grupos TGI e HFO - se interpretados dessa forma - fortalecem a hipótese de que a redução radical do volume corrente e pressões inspiratórias é mais protetora.

Como discutido acima, a menor concentração de polimorfonucleares no grupo VL provavelmente esteja relacionada a uma menor duração do tempo de ventilação mecânica. No entanto, é interessante notar que o grupo VL apresentou a maior diferença de concentração de polimorfonucleares quando comparados o lobo inferior versus o lobo médio intragrupo.

A maior concentração de polimorfonucleares no lobo inferior pode ser explicada por dois fenômenos distintos: o lobo inferior, em razão do gradiente gravitacional, está sujeito ao desenvolvimento de maior colapso e ocorrência de “tidal recruitment”, o que conseqüentemente causaria maior inflamação; e a possibilidade do lobo inferior apresentar maior pressão vascular intraluminal, por receber maior porção do fluxo sanguíneo pulmonar

total, que amplificaria a pressão transmural, provocando maior lesão endotelial e por fim maior liberação de mediadores pró-inflamatórios ¹⁰². Vale ressaltar que estes dois fenômenos não são excludentes podendo os dois explicar a diferença de polimorfonucleares encontrada nos grupos ventilados, mas este estudo não nos permite fazer nenhuma conclusão a este respeito, apenas especulações.

6.0 Conclusão

A estratégias protetoras TGI + hipercapnia permissiva e HFO propiciaram maior grau de proteção pulmonar quando comparadas à VP. Isto foi evidenciado pela maior redução do trabalho inspiratório e expiratório ao final do estudo. Este resultado provavelmente reflete uma maior recuperação do edema pulmonar e do sistema surfactante em animais com lesão pulmonar prévia. As tendências destes grupos em apresentar um maior índice S/V, menor relação peso-seco / peso-úmido e um maior gradiente de IL-8 (diferença na concentração no LBA menos no plasma) reforçam esta hipótese.

Como o tempo de ventilação foi de apenas seis horas, não foi possível verificar uma deterioração ou melhora expressiva nas trocas gasosas, que indicassem estas diferenças observadas.

Não se conseguiu demonstrar a superioridade do TGI em relação ao HFO em qualquer dos parâmetros estudados. Entretanto, constatamos que a instalação da TGI com hipercapnia permissiva apresentou algumas vantagens práticas: instalação simples, uso de um ventilador convencional e estabilidade dos níveis de pressão de plateau e P_{MEAN} ao longo do tempo, sem necessidade de reajustes freqüentes para manter as trocas gasosas.

7.0 Anexos

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	15,9	20,9	21,0	21,0	21,1	24,0	23,8	25,8	25,8
2	15,9	20,5	21,1	21,1	21,1	21,5	21,3	21,1	21,1
3	16,8	23,2	23,6	23,6	26,0	25,8	25,7	25,7	25,7
4	15,9	18,0	18,1	18,8	19,0	14,3	16,7	17,1	18,8
5	15,7	25,4	28,1	28,0	27,9	25,7	25,2	24,1	21,8
6	15,7	25,4	27,8	29,6	29,7	28,4	27,5	27,5	27,4
7	15,7	23,4	23,4	23,6	23,6	24,4	23,7	23,1	23,2
8	16,0	26,0	26,0	25,9	27,8	27,9	28,0	25,7	25,8
9	16,2	19,5	19,5	22,0	22,1	22,1	22,2	22,0	22,0
10	15,4	22,1	24,6	25,0	25,5	26,9	26,8	28,6	29,0
11	16,1	19,4	19,6	21,8	23,8	24,0	24,1	24,5	24,7
12	16,2	24,9	29,0	29,1	30,9	30,9	30,9	31,1	31,0
13	15,6	25,7	25,5	28,1	25,8	28,2	29,8	30,3	30,0
14	16,3	23,7	23,7	26,0	29,5	26,7	26,7	27,6	28,8

Tabela 3 Pressão de plateau (cmH₂O) do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo.

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	20,1	14,7	13,1	13,0	12,8	12,1	12,3	12,5	12,5
2	16,0	21,3	21,3	21,4	21,0	20,7	18,6	20,2	20,2
3	16,9	21,0	16,9	16,8	19,1	23,4	21,3	21,1	21,0
4	15,7	22,9	20,9	18,5	18,5	18,6	18,4	21,0	20,5
5	15,8	17,1	15,5	15,6	15,5	15,3	15,2	15,3	15,3
6	15,8	26,4	26,4	26,4	26,4	26,4	26,4	28,8	28,0
7	15,5	16,0	16,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0	12,0
8	15,6	19,3	16,8	16,8	14,5	14,4	14,4	14,4	14,4
9	16,6	16,9	12,8	13,0	13,1	13,2	13,4	13,2	12,9
10	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
11	16,0	19,7	17,4	17,3	17,3	18,1	17,6	17,5	17,7
12	16,7	19,0	16,5	16,5	16,5	16,5	16,5	16,4	16,3
13	15,9	16,7	14,3	14,4	14,5	14,5	14,5	14,4	14,4
14	16,0	18,4	17,0	17,0	17,1	16,9	16,9	16,8	16,9
15	15,8	21,7	18,6	18,6	21,4	19,3	19,4	19,4	19,4
16	16,1	18,4	16,9	17,0	16,9	16,7	16,7	16,9	16,8

Tabela 4 Pressão de plateau (cmH₂O) do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo.

n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	16,1	27,0	27,1	27,3	27,5	27,4	-	-	-
2	16,2	21,2	26,2	26,4	26,5	-	-	-	-
3	15,8	27,2	27,2	27,3	26,5	-	-	-	-
4	15,5	26,8	27,0	27,0	-	-	-	-	-
5	15,9	26,8	26,8	26,6	26,8	-	-	-	-

Tabela 5 Pressão de plateau (cmH₂O) do grupo VL nos momentos 5 minutos, 30 minutos e a cada uma hora até o óbito do animal,

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	9,0	15,3	15,3	15,3	15,3	16,6	16,4	18,0	18,0
2	9,0	15,3	15,4	15,4	15,4	15,6	15,5	15,3	15,4
3	9,7	17,6	17,9	17,9	18,6	18,5	18,3	18,3	18,3
4	9,0	12,7	12,8	13,3	13,4	11,9	12,8	12,7	13,3
5	8,8	18,4	19,4	19,3	19,2	18,5	19,4	18,5	17,5
6	8,8	18,5	19,2	19,9	19,9	19,5	19,1	19,0	19,1
7	8,9	16,2	16,2	16,3	16,3	16,8	16,3	15,9	15,9
8	9,2	18,7	18,7	18,5	19,1	19,2	18,9	18,2	18,3
9	9,3	13,6	13,7	14,5	14,4	14,5	14,5	14,4	14,4
10	8,6	16,6	17,7	17,5	17,8	19,3	19,5	21,1	21,3
11	9,2	15,2	15,3	16,1	16,8	16,8	16,8	16,9	17,0
12	9,8	19,5	21,0	21,0	21,8	21,8	21,9	21,9	21,8
13	9,5	18,6	18,5	19,5	18,6	19,6	20,1	20,4	20,1
14	9,6	18,1	18,2	19,0	20,3	19,3	19,2	19,5	20,8

Tabela 6 Pressão média de vias aéreas (cmH₂O) do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo.

Coelho	Pré -lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	10,2	10,5	10,3	10,3	10,1	9,5	9,7	9,8	9,9
2	9,3	17,0	17,0	17,1	16,9	16,7	16,0	16,4	16,4
3	10,2	15,6	14,2	14,2	14,9	17,8	17,1	16,8	16,9
4	9,1	17,2	16,8	16,1	16,0	16,1	15,9	17,0	16,5
5	8,7	11,6	11,1	11,2	11,1	10,9	10,8	10,8	10,8
6	8,9	17,8	17,8	17,8	17,8	17,8	17,8	19,3	18,9
7	8,8	10,7	10,7	9,3	9,3	9,3	9,3	9,3	9,3
8	8,9	13,7	12,9	12,9	11,9	11,9	11,8	11,8	11,8
9	9,4	11,5	10,1	10,3	10,3	10,4	10,5	10,3	10,1
10	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
11	9,5	15,7	14,8	14,8	14,7	15,3	14,9	14,8	15,0
12	9,4	15,1	14,3	14,2	14,2	14,2	14,2	14,2	14,1
13	9,2	12,9	12,1	12,1	12,1	12,1	12,0	12,0	12,0
14	9,5	14,6	14,2	14,3	14,3	14,2	14,2	14,2	14,2
15	9,2	17,2	16,1	16,1	17,0	16,4	16,4	16,4	16,4
16	9,5	14,9	14,4	14,5	14,4	14,2	14,2	14,2	14,2

Tabela 7 Pressão média de vias aéreas (cmH₂O) do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo.
n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).

Coelho	Pré -lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	9,4	18,4	16,4	17,3	17,4	17,4	17,6	17,5	17,7
2	9,4	18,8	18,4	19,0	19,0	18,4	18,5	18,6	18,6
3	10,0	16,4	16,9	17,1	16,2	17,1	17,3	17,4	16,9
4	10,2	19,7	20,3	20,5	20,7	20,8	20,6	20,8	19,6
5	9,4	16,9	17,6	18,1	18,0	18,0	17,9	17,7	17,8
6	8,9	18,6	18,7	18,7	19,1	19,1	20,1	20,1	20,2
7	8,9	14,3	15,1	15,6	16,0	17,1	18,2	18,3	18,3
8	9,9	12,7	13,7	14,1	14,2	14,3	14,2	14,3	14,1
9	9,1	16,1	17,2	17,6	17,8	17,7	17,8	17,8	17,7
10	8,7	14,2	15,0	15,6	15,9	16,0	15,9	15,5	15,4
11	9,9	16,5	16,5	16,5	16,3	16,3	16,4	16,6	16,6
12	9,9	19,2	19,5	19,9	20,2	20,3	20,2	20,5	20,4
13	8,9	21,5	21,4	21,5	20,0	19,9	19,8	19,8	19,7
14	9,3	19,5	19,4	19,5	19,4	19,3	19,3	19,3	19,2
15	9,4	17,4	17,5	17,4	17,2	17,1	17,2	17,1	17,1

Tabela 8 Pressão média de vias aéreas (cmH₂O) do grupo HFOV durante as seis horas de ventilação do protocolo

Coelho Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	9,0	13,0	12,5	13,0	12,9	13,1	-	-
2	8,9	10,7	12,4	12,6	16,0	-	-	-
3	8,8	12,9	13,0	13,1	15,7	-	-	-
4	8,6	12,3	12,7	12,7	-	-	-	-
5	9,0	12,4	13,1	12,9	12,5	-	-	-

Tabela 9 Pressão média de vias aéreas (cmH₂O) do grupo VL nos momentos 5 minutos, 30 minutos e a cada uma hora até o óbito do animal.

Coelho Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	5,4	12,3	12,3	12,2	12,2	12,9	12,6	12,6
2	5,4	12,4	12,3	12,3	12,3	12,4	12,3	12,3
3	6,1	14,6	14,9	14,9	14,6	14,5	14,4	14,4
4	5,4	10,0	10,0	10,4	10,5	10,4	10,6	10,5
5	5,3	14,6	14,6	14,6	14,6	14,5	16,0	15,1
6	5,4	14,7	14,6	14,6	14,6	14,7	16,6	14,5
7	5,2	12,4	12,3	12,4	12,4	12,7	12,4	12,0
8	5,6	14,7	14,7	14,6	14,5	14,5	14,0	14,1
9	5,9	10,5	10,5	10,5	10,4	10,4	10,4	10,3
10	5,2	13,3	13,6	13,7	14,0	15,3	15,2	17,0
11	5,3	12,8	12,8	12,8	12,6	12,6	12,5	12,5
12	5,9	16,3	16,2	16,2	16,3	16,2	16,2	16,2
13	6,0	14,5	14,6	14,5	14,4	14,4	14,4	14,6
14	5,7	15,0	15,1	15,0	14,8	14,8	14,8	14,7

Tabela 10 PEEP (cmH₂O) do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo.

coelho	Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	4,5	8,0	8,8	8,9	8,7	8,1	8,2	8,3	8,3
2	5,6	14,7	14,7	14,8	14,7	14,5	14,5	14,4	14,4
3	6,8	12,9	12,7	12,7	12,5	14,8	14,8	14,6	14,6
4	5,6	14,2	14,6	14,7	14,6	14,7	14,6	14,9	14,4
5	5,0	9,1	9,0	8,9	8,7	8,5	8,4	8,4	8,4
6	5,3	14,4	14,4	14,4	14,4	14,4	14,4	14,2	14,4
7	5,2	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0	8,0
8	5,4	10,7	10,9	11,0	10,5	10,3	10,5	10,6	10,4
9	5,6	8,5	8,7	8,7	8,7	8,8	9,1	8,8	8,8
10	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.	n. d.
11	6,3	13,3	13,3	13,2	13,2	13,6	13,3	13,2	13,4
12	6,1	12,7	12,8	12,8	12,7	12,7	12,7	12,7	12,6
13	5,6	10,7	10,8	10,7	10,8	10,7	10,7	10,6	10,6
14	5,7	12,2	12,5	12,5	12,6	12,5	12,5	12,5	12,5
15	5,0	14,3	14,4	14,4	14,3	14,7	14,6	14,5	14,5
16	5,8	12,8	12,8	12,9	12,8	12,7	12,6	12,6	12,6

*Tabela 11 PEEP (cmH₂O) do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo.
n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).*

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	5,6	5,5	5,8	5,8	5,8	5,6	-	-	-
2	5,2	5,2	5,2	5,4	5,3	-	-	-	-
3	5,1	5,4	5,4	5,5	4,8	-	-	-	-
4	5,1	5,2	5,3	5,3	-	-	-	-	-
5	5,3	5,1	5,1	5,1	5,2	-	-	-	-

Tabela 12 PEEP (cmH₂O) do grupo VL nos momentos 5 minutos, 30 minutos e a cada uma hora até o óbito do animal.

Coelho	Pré -lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	n.d	15,3	15,7	16,0	15,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	n.d	19,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	41,9	12,5	13,0	13,0	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	34,1	15,7	15,9	15,0	14,4	7,6	9,6	10,3	11,1
5	33,9	11,8	14,1	13,0	12,5	10,6	11,2	11,2	12,0
6	30,1	12,5	15,9	18,1	19,1	18,2	17,3	17,5	17,3
7	31,2	19,4	18,9	18,3	17,9	14,3	15,9	16,5	15,8
8	41,5	23,5	23,4	24,0	27,7	27,8	26,8	22,1	22,6
9	26,3	20,4	18,8	22,6	21,0	21,2	20,2	19,7	19,7
10	33,8	9,9	13,3	14,4	11,0	16,5	18,6	15,3	17,5
11	26,4	10,6	10,5	13,4	16,4	16,1	16,5	15,3	15,2
12	37,7	16,1	23,9	24,6	24,6	24,4	24,3	25,7	27,5
13	25,1	22,6	22,5	29,8	24,9	35,2	36,9	35,8	32,6
14	23,7	10,6	10,6	13,1	17,6	13,1	13,1	14,2	14,1

*Tabela 13 Volume corrente, adquirido pelo pletismógrafo em mL, do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo.
n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).*

Coelho	Pré -lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	47,4	11,5	7,7	4,8	3,8	6,2	7,4	8,50	8,1
2	n.d.	7,1	7,1	6,9	6,2	6,1	4,1	5,6	5,6
3	18,8	8,5	4,2	3,8	5,7	5,9	5,0	4,5	4,6
4	30,2	11,0	7,8	4,8	4,5	4,1	4,1	5,7	5,3
5	29,2	9,5	7,6	7,9	7,4	7,1	7,2	7,6	7,4
6	42,4	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	15,1	14,4
7	20,3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8	21,5	15,0	7,9	11,2	6,2	6,0	5,6	4,6	4,1
9	21,7	10,3	5,8	5,7	5,0	4,8	4,3	4,4	4,1
10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11	44,8	12,5	8,1	8,0	7,8	8,1	7,2	7,1	7,4
12	47,2	9,1	5,0	4,8	4,7	4,3	4,2	4,0	4,8
13	34,3	8,6	5,2	4,9	4,7	4,3	4,2	4,2	4,3
14	34,6	10,1	7,1	7,1	7,0	6,1	6,0	6,0	5,0
15	18,2	5,4	3,4	2,8	3,9	3,0	2,7	2,6	2,5
16	31,3	4,9	3,1	3,1	3,0	2,9	2,7	2,0	2,1

*Tabela 14 Volume corrente, adquirido pelo pletismógrafo em mL, do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo.
n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).*

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	24,8	7,2	7,7	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	24,8	6,0	7,1	6,7	6,7	5,2	5,4	5,0	5,9
3	21,4	6,7	7,9	8,0	4,2	9,2	5,9	8,4	8,4
4	30,3	3,8	2,7	4,5	3,6	2,7	4,4	5,2	4,4
5	19,0	3,2	4,4	5,0	4,4	4,4	4,6	3,3	3,5
6	27,6	4,2	4,0	3,7	4,1	4,5	5,9	5,7	4,1
7	29,0	6,2	6,7	6,2	4,4	3,7	3,4	3,1	3,0
8	28,7	4,8	3,4	6,6	6,6	6,7	6,4	6,3	6,4
9	27,2	4,3	3,6	5,1	4,3	4,5	4,8	4,5	4,7
10	14,8	4,6	6,1	6,8	8,0	8,5	8,4	6,2	6,4
11	37,4	17,2	17,7	17,6	18,2	17,0	16,9	19,8	19,5
12	21,2	12,4	14,0	15,6	11,7	10,8	11,1	11,0	11,7
13	30,8	12,3	11,5	10,9	11,2	11,1	10,9	11,0	10,6
14	32,9	8,6	8,2	8,1	8,2	7,9	8,2	7,9	8,3
15	36,8	12,0	12,1	11,8	11,1	11,9	12,5	11,8	12,8

*Tabela 15 Volume corrente, adquirido pelo pletismógrafo em mL, do grupo HFOV durante as seis horas de ventilação do protocolo.
n. d. = não disponível (dado perdido durante o processo de aquisição do mesmo).*

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	21,8	36,4	34,0	30,8	25,0	8,8	-	-	-
2	19,1	22,5	32,9	29,1	24,2	-	-	-	-
3	42,3	59,5	52,5	52,1	32,4	-	-	-	-
4	16,7	24,3	15,8	16,1	-	-	-	-	-
5	n.d.	32,0	27,3	20,0	12,3	-	-	-	-

Tabela 16 Volume corrente, adquirido pelo pletismógrafo em mL, do grupo VL nos momentos 5 minutos, 30 minutos e a cada uma hora até o óbito do animal.

coelho	Pré -lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	n.d	,78	1,81	1,82	1,78	1,78	1,78	1,78	1,78
2	n.d.	2,34	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
3	3,91	1,46	1,49	1,49	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	3,91	1,95	1,96	1,79	1,69	1,93	1,58	1,56	1,32
5	3,26	1,09	1,05	0,97	0,94	0,94	1,22	1,24	1,76
6	2,91	1,17	1,20	1,21	1,26	1,32	1,33	1,34	1,33
7	2,97	1,76	1,71	1,65	1,60	1,23	1,40	1,49	1,42
8	4,00	2,08	2,07	2,11	2,08	2,08	1,92	1,90	1,95
9	2,54	2,26	2,08	1,95	1,80	1,81	1,72	1,68	1,68
10	3,30	1,13	1,21	1,27	0,96	1,43	1,61	1,32	1,49
11	2,44	1,59	1,54	1,48	1,46	1,41	1,43	1,28	1,25
12	3,64	1,88	1,86	1,91	1,68	1,66	1,66	1,73	1,85
13	2,60	2,03	2,06	2,20	2,20	2,54	2,39	2,27	2,08
14	2,24	1,22	1,22	1,18	1,20	1,10	1,10	1,10	1,10

Tabela 17 Complacência pulmonar estática (mL/cmH₂O) do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo.

n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).

coelho	Pré -lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	3,05	1,71	1,81	1,15	0,93	1,55	1,80	2,03	1,92
2	n.d.	1,08	1,08	1,04	0,99	0,99	1,02	0,95	0,95
3	3,05	1,04	1,00	0,93	0,87	0,69	0,77	0,69	0,72
4	1,85	1,27	1,22	1,26	1,17	1,06	1,08	0,93	0,88
5	3,01	1,20	1,17	1,19	1,09	1,04	1,06	1,11	1,07
6	2,72	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	1,04	1,06
7	4,02	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
8	1,97	1,75	1,34	1,90	1,57	1,45	1,42	1,22	1,03
9	2,10	1,22	1,43	1,34	1,14	1,10	1,01	1,01	0,99
10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11	4,62	1,97	1,98	2,01	1,91	1,76	1,69	1,66	1,70
12	4,44	1,45	1,34	1,29	1,25	1,14	1,12	1,09	1,32
13	3,31	1,43	1,46	1,36	1,25	1,14	1,10	1,10	1,13
14	3,36	1,64	1,58	1,58	1,55	1,39	1,37	1,37	1,54
15	1,67	0,73	0,81	0,67	0,55	0,63	0,56	0,53	0,51
16	3,04	0,87	0,76	0,76	0,73	0,72	0,67	0,47	0,50

Tabela 18 Complacência pulmonar estática (mL/cmH₂O) do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo.

n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).

coelho	Pré -lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	2,07	1,70	1,60	1,43	1,15	0,88	-	-	-
2	1,72	1,41	1,57	1,38	1,14	-	-	-	-
3	3,96	2,73	2,42	2,39	1,49	-	-	-	-
4	1,61	1,13	0,73	0,74	-	-	-	-	-
5	n.d.	1,47	1,26	0,93	0,57	-	-	-	-

*Tabela 19 Complacência pulmonar estática (mL/cmH₂O) do grupo VL durante as seis horas de ventilação do protocolo.
n. d. = não disponível (dato perdido durante o processo de aquisição do mesmo).*

coelho	5	30
1	89,7	n.d.
2	134,0	n.d.
3	185,5	331,0
4	144,5	185,1
5	264,8	294,5
6	185,6	307,5
7	445,9	523,0
8	149,0	156,5
9	211,4	213,0
10	300,3	495,7
11	164,0	166,0
12	n.d.	n.d.
13	180,0	244,0
14	196,0	207,0

*Tabela 20 Capacidade residual funcional, em mL, do grupo VP nos momentos 5 minutos e 30 minutos do estudo.
n. d. = não disponível (dato perdido durante o processo de aquisição do mesmo).*

coelho	5	30
1	174,4	104,0
2	n.d.	144,6
3	68,0	71,0
4	215,4	235,9
5	12,1	20,0
6	n.d.	n.d.
7	n.d.	n.d.
8	306,3	332,9
9	133,8	146,3
10	n.d.	n.d.
11	n.d.	n.d.
12	251,0	238,0
13	114,0	94,0
14	152,0	162,0
15	74,0	54,0
16	121,0	148,0

Tabela 21 Capacidade residual funcional, em mL, do grupo TGI nos momentos 5 minutos e 30 minutos do estudo.
n. d. = não disponível (dado perdido durante o processo de aquisição do mesmo).

coelho	5	30
1	460,5	498,5
2	145,2	142,2
3	111,1	127,5
4	100,1	163,8
5	41,4	215,3
6	251,5	278,6
7	231,6	349,5
8	98,8	131,0
9	157,3	231,2
10	126,6	112,7
11	103,5	106,5
12	47,0	54,0
13	151,0	202,5
14	78,0	84,5
15	122,5	166,5

Tabela 22 Capacidade residual funcional, em mL, do grupo HFOV nos momentos 5 minutos e 30 minutos do estudo.
n. d. = não disponível (dado perdido durante o processo de aquisição do mesmo).

coelho	INÍCIO			FINAL		
	WOB insp.	WOB exp.	WOB dis.	WOB insp.	WOB exp.	WOB dis.
1	72,2	46,6	25,6	68,2	47,2	21,0
2	69,4	36,9	32,5	72,5	43,6	29,0
3	69,4	42,9	26,5	76,1	52,1	24,0
4	76,7	41,5	35,2	69,1	37,4	31,7
5	70,3	48,0	22,3	72,7	49,5	23,2
6	82,0	45,7	36,3	82,1	50,8	31,4
7	72,4	37,0	35,4	72,0	41,6	30,4
8	71,3	44,1	27,1	80,2	42,7	37,5
9	74,6	36,9	37,7	59,1	34,0	25,0
10	71,6	37,0	34,5	78,2	55,1	23,1
11	75,0	41,9	33,0	70,0	47,0	23,0
12	67,2	36,1	31,1	71,9	49,0	22,8
13	71,0	45,0	26,0	73,1	45,5	27,6
14	72,6	39,2	33,4	71,3	45,7	25,6

Tabela 23 Trabalhos inspiratório, expiratório e dissipado (%) do grupo VP obtidos no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final após 6 horas de ventilação do protocolo.

coelho	INÍCIO			FINAL		
	WOB insp.	WOB exp.	WOB dis.	WOB insp.	WOB exp.	WOB dis.
1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	76,6	44,8	31,8	51,0	35,5	15,5
3	90,8	48,7	42,1	75,7	44,8	30,9
4	76,4	40,1	36,3	52,0	34,4	17,6
5	69,1	36,7	32,4	61,0	31,6	29,4
6	76,9	39,0	38,0	60,1	31,6	28,5
7	71,3	40,0	31,3	76,3	48,8	27,5
8	81,9	43,6	38,3	58,0	38,6	19,4
9	85,1	46,5	38,6	63,0	28,9	34,1
10	76,4	40,1	36,3	52,0	34,4	17,6
11	69,1	43,3	25,8	74,4	42,9	31,5
12	72,6	36,5	36,1	72,4	40,4	32,0
13	68,1	40,8	27,3	57,8	31,7	26,2
14	78,3	40,6	37,7	63,4	34,9	28,5
15	76,1	44,4	31,7	63,0	37,4	25,6
16	72,8	32,2	40,6	67,2	26,9	40,3

*Tabela 24 Trabalhos inspiratório, expiratório e dissipado (%) do grupo TGI obtidos no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final após 6 horas de ventilação do protocolo.
n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).*

Coelho	INÍCIO			FINAL		
	WOB insp.	WOB exp.	WOB dis.	WOB insp.	WOB exp.	WOB dis.
1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	74,4	40,0	34,4	69,0	39,6	29,4
3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	75,0	38,9	36,1	77,2	41,0	36,2
5	73,0	38,1	34,9	57,3	37,0	20,3
6	73,9	40,5	33,4	51,8	34,1	17,7
7	83,0	42,9	40,1	82,4	51,4	31,0
8	79,0	41,5	37,6	63,1	33,9	29,2
9	71,1	38,4	32,7	65,4	36,0	29,4
10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11	62,5	49,3	13,2	56,0	39,9	16,1
12	70,5	42,6	27,8	66,1	39,9	26,2
13	73,5	37,1	36,4	73,9	42,0	31,9
14	70,1	43,3	26,8	79,3	36,2	43,1
15	72,0	40,8	31,2	62,3	33,6	28,7

*Tabela 25 Trabalhos inspiratório, expiratório e dissipado (%) do grupo HFOV obtidos no início, logo após a indução da lesão pulmonar e no final após 6 horas de ventilação do protocolo.
n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).*

Coelho	INÍCIO			FINAL		
	WOB insp.	WOB exp.	WOB dis.	WOB insp.	WOB exp.	WOB dis.
1	76,1	42,2	33,9	75,0	42,9	32,1
2	73,7	45,7	28,0	70,6	54,7	15,9
3	74,4	41,0	33,4	77,2	43,2	33,9
4	70,3	35,5	34,8	66,8	43,2	23,6
5	n.d.	n.d.	n.d.	66,5	46,8	19,7

*Tabela 26 Trabalhos inspiratório, expiratório e dissipado (%), do grupo VL obtidos no início, logo após a indução da lesão pulmonar e imediatamente antes do óbito do animal.
n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).*

Coelho	WOB insp.	WOB exp.	WOB dis.
1	81,0	47,6	33,3
2	74,5	42,4	32,0
3	73,8	37,6	36,2
4	79,9	38,6	41,3
5	80,1	43,8	36,3

Tabela 27 Trabalhos inspiratório, expiratório e dissipado (%), do grupo NV, obtidos logo após a indução da lesão pulmonar.

coelho	CURVA INICIAL		CURVA FINAL	
	Pressão máxima	Volume máximo	Pressão máxima	Volume máximo
1	22,6	83,7	24,5	54,0
2	20,6	72,0	23,6	65,0
3	23,4	98,0	24,3	105,0
4	22,7	85,0	23,3	79,0
5	24,0	119,0	21,1	37,0
6	23,6	125,0	24,7	146,0
7	23,9	94,0	24,2	71,0
8	22,5	41,0	24,1	163,0
9	24,9	131,0	23,5	86,2
10	20,9	55,0	23,5	110,0
11	23,0	69,1	27,0	69,8
12	25,6	42,6	24,2	82,9
13	25,9	70,1	25,5	125,2
14	26,3	77,9	25,6	87,3

Tabela 28 Pressão e volume máximos atingidos durante a realização das curvas inicial e final do grupo VP.

coelho	CURVA INICIAL		CURVA FINAL	
	Pressão máxima	Volume máximo	Pressão máxima	Volume máximo
1	n.d	n.d	n.d	n.d
2	21,5	70,8	27,0	47,2
3	20,8	40,0	25,0	63,0
4	23,8	60,0	26,8	51,0
5	25,1	93,0	26,2	127,0
6	23,5	72,0	23,2	63,0
7	24,6	148,0	25,3	106,0
8	19,3	45,0	25,4	60,0
9	23,6	91,0	22,8	55,0
10	24,6	57,0	27,8	54,0
11	22,8	66,4	27,8	52,5
12	26,1	59,0	21,9	74,8
13	25,4	59,2	24,2	92,5
14	22,3	61,0	30,5	94,0
15	26,9	40,0	27,0	50,0
16	27,2	73,9	30,2	79,5

Tabela 29 Pressão e volume máximos atingidos durante a realização das curvas inicial e final do grupo TGI.

n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).

coelho	CURVA INICIAL		CURVA FINAL	
	Pressão máxima	Volume máximo	Pressão máxima	Volume máximo
1	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	23,2	69,5	24,3	96,3
3	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
4	23,9	66,9	25,3	88,0
5	23,2	45,0	26,6	49,0
6	21,2	95,0	22,4	88,0
7	23,6	60,0	23,9	67,5
8	22,8	100,0	24,4	90,0
9	24,5	78,7	24,8	93,0
10	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
11	28,0	79,0	31,1	83,0
12	27,3	70,1	31,6	83,8
13	27,9	68,0	29,7	78,2
14	26,2	53,9	27,9	62,2
15	25,2	83,3	30,3	99,6

Tabela 30 Pressão e volume máximos atingidos durante a realização das curvas inicial e final do grupo HFOV.

n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).

coelho	CURVA INICIAL		CURVA FINAL	
	Pressão máxima	Volume máximo	Pressão máxima	Volume máximo
1	23,4	59,0	23,4	60,0
2	22,4	85,0	25,2	35,0
3	23,3	112,0	24,9	68,7
4	23,7	33,0	28,9	32,1
5	n.d.	n.d.	27,3	25,3

Tabela 31 Pressão e volume máximos atingidos durante a realização das curvas inicial e final do grupo VL.

n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).

coelho	CURVA INICIAL	
	Pressão máxima	Volume máximo
1	24,2	32,0
2	23,6	66,0
3	22,8	57,4
4	24,6	33,0
5	25,8	45,0

Tabela 32 Pressão e volume máximos atingidos durante a realização das curvas inicial e final do grupo NV.

coelho	Pré -lavado	5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	677	568	576	581	584	588	578	498	577	600	617	597	615	632
2	674	582	578	564	555	530	540	554	524	525	540	541	541	537
3	628	526	524	556	555	550	507	505	448	450	442	284	261	236
4	615	600	600	590	585	586	582	532	510	501	512	508	494	509
5	612	524	535	537	527	516	490	490	470	468	465	444	412	418
6	561	464	493	514	515	509	511	502	507	506	509	502	484	445
7	583	540	545	545	540	539	524	522	520	518	508	490	480	454
8	420	490	500	505	515	510	500	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
9	476	487	483	498	496	494	493	492	493	492	485	484	484	484
10	552	489	487	480	454	460	454	440	433	440	451	456	380	380
11	576	534	495	498	478	466	459	442	425	406	406	406	406	406
12	625	430	458	457	446	449	441	432	422	416	416	416	414	425
13	640	537	544	552	522	508	493	486	462	453	451	448	454	460
14	600	593	564	570	555	571	565	557	541	564	563	556	542	523

Tabela 33 Valores da PaO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo VP no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.

n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).

coelho	Pré -lavado	5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	602	514	538	553	524	540	556	579	574	558	544	526	475	446
2	550	588	573	558	547	529	528	540	529	565	576	574	566	568
3	516	529	497	465	476	470	477	478	456	452	415	406	399	358
4	629	509	481	438	424	430	436	474	498	489	480	470	442	426
5	631	564	580	551	548	548	549	548	545	542	534	556	535	531
6	503	583	581	583	582	554	552	551	540	545	550	559	560	550
7	560	521	533	540	557	555	556	555	550	545	500	514	508	480
8	587	568	582	610	590	563	544	534	520	520	495	480	555	510
9	460	632	533	477	486	427	400	380	474	474	474	474	474	474
10	552	560	547	540	540	532	538	532	529	524	523	522	516	509
11	621	529	537	525	518	503	492	486	494	477	479	480	484	487
12	603	533	519	511	508	502	499	493	486	481	476	470	466	460
13	637	620	584	590	581	580	566	566	564	561	560	558	553	555
14	584	575	567	567	566	571	558	562	564	561	561	561	560	560
15	567	485	446	398	431	465	475	472	457	458	441	429	424	421
16	620	610	587	574	571	567	558	551	543	535	522	517	514	511

Tabela 34 Valores da PaO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo TGI no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	645	457	458	474	504	510	540	546	560	448	450	472	458	458
2	606	510	534	538	530	600	581	585	591	583	565	571	577	573
3	638	453	446	450	451	450	486	500	450	447	445	445	458	456
4	633	425	453	446	465	482	487	485	493	493	503	412	363	313
5	562	483	505	530	544	551	551	541	522	510	543	538	530	532
6	536	514	530	525	524	525	530	532	530	532	500	440	450	450
7	546	506	497	480	478	476	475	454	422	390	358	383	390	356
8	542	458	450	437	402	413	424	458	392	399	405	437	437	437
9	484	523	538	555	567	575	584	589	586	583	589	580	575	565
10	598	477	489	492	503	495	509	509	509	509	509	509	509	509
11	568	590	593	592	586	580	582	577	576	582	582	583	586	590
12	620	582	596	620	591	563	545	534	532	533	528	526	533	560
13	595	584	615	613	605	564	563	594	581	593	584	582	600	593
14	605	529	540	537	533	526	497	469	460	434	427	375	324	272
15	658	658	673	663	648	653	650	653	655	650	642	633	623	623

Tabela 35 Valores da PaO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo HFOV no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	587	78	56	52	44	34	30	32	33	-	-	-	-	-
2	593	65	60	69	48	35	37	-	-	-	-	-	-	-
3	578	90	85	70	56	44	43	-	-	-	-	-	-	-
4	590	70	63	60	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	527	80	63	64	27	25	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 36 Valores da PaO₂, em mmHg, dos cinco coelhos do grupo VL no início do estudo e durante os cinco e trinta minutos iniciais e a cada meia hora até a morte do animal.

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	38	100	97	100	101	101	107	124	109	98	92	92	94	95
2	20	74	80	85	94	96	92	87	92	92	89	87	86	84
3	33	101	111	100	99	100	97	110	97	96	98	89	91	104
4	35	63	65	65	66	66	66	94	103	104	100	102	109	99
5	41	112	105	98	97	96	100	92	90	89	89	87	94	97
6	41	138	122	103	100	93	87	92	94	95	94	94	98	100
7	28	113	102	98	93	89	87	102	101	98	94	90	89	90
8	35	95	100	105	100	102	104	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
9	37	104	108	96	95	93	93	94	92	97	101	104	104	103
10	36	100	107	108	109	104	104	105	99	98	109	103	110	106
11	22	84	113	106	109	96	94	94	94	92	92	92	92	92
12	31	125	110	110	113	105	107	109	110	110	109	107	108	104
13	31	105	107	106	94	105	110	106	109	105	105	104	104	103
14	40	93	105	108	111	92	99	106	108	111	108	107	107	108

*Tabela 37 Valores da PaCO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo VP no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.
n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).*

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	34	67	71	71	84	77	70	71	62	60	60	59	59	59
2	31	56	55	61	74	83	78	68	68	58	55	56	63	59
3	37	80	86	91	91	94	90	88	83	82	101	102	107	102
4	38	69	83	95	96	91	86	94	91	97	98	98	103	105
5	36	74	79	101	103	105	106	107	110	111	112	93	101	104
6	47	88	91	90	90	92	91	90	92	93	93	93	92	93
7	37	111	113	107	98	100	102	102	103	103	110	110	108	110
8	44	97	95	67	80	85	86	88	90	93	98	98	89	92
9	47	55	68	51	58	67	73	77	77	77	77	77	77	77
10	43	62	74	75	75	75	76	79	82	83	84	84	89	93
11	43	43	49	52	54	64	80	84	86	91	87	82	78	74
12	36	44	51	55	57	60	62	63	65	66	68	69	70	70
13	42	44	54	59	62	61	63	64	65	66	66	67	68	69
14	29	53	53	55	57	56	56	55	56	57	58	60	61	62
15	30	71	83	92	89	87	83	82	81	81	80	80	80	79
16	45	67	83	90	92	91	91	89	90	91	91	95	96	95

Tabela 38 Valores da PaCO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo TGI no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	31	88	88	74	85	87	74	68	59	64	65	64	62	62
2	36	59	52	47	46	42	52	52	48	50	51	49	49	49
3	36	81	72	62	56	54	58	57	56	56	54	54	54	52
4	36	108	90	76	69	65	64	64	64	66	69	59	68	74
5	45	107	94	87	80	76	68	67	66	68	68	67	68	66
6	42	94	101	102	109	102	96	95	97	94	81	71	63	64
7	37	92	81	71	69	67	61	60	55	65	74	66	59	57
8	32	99	89	80	57	57	54	54	52	53	53	53	53	53
9	36	85	80	72	60	55	52	50	52	52	50	48	49	49
10	37	84	77	66	52	50	48	47	45	44	50	52	53	52
11	52	55	55	55	54	53	53	53	54	54	51	53	52	52
12	67	63	57	47	48	49	51	52	51	50	50	51	50	51
13	23	31	30	33	34	37	38	30	33	35	37	30	29	31
14	28	48	48	48	50	49	48	47	46	46	44	46	47	49
15	34	41	42	40	42	40	39	39	39	40	40	40	42	41

Tabela 39 Valores da PaCO₂, em mmHg, dos dez coelhos do grupo HFOV no início do estudo e durante as seis horas de ventilação do protocolo.

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360
1	34	47	48	49	50	54	64	75	82	-	-	-	-	-
2	35	71	88	94	81	94	96	-	-	-	-	-	-	-
3	33	37	36	36	35	50	50	-	-	-	-	-	-	-
4	35	45	50	60	65	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5	45	67	76	78	87	90	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabela 40 Valores da PaCO₂, em mmHg, dos cinco coelhos do grupo VL no início do estudo e durante os cinco e trinta minutos iniciais e a cada meia hora até a morte do animal.

Coelho	Pré -lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	7,0	6,4	6,8	8,4	9,9	8,6	9,3	9,2	10,0
2	6,3	7,0	6,4	6,5	9,5	9,5	9,3	8,9	9,0
3	9,0	7,0	7,0	5,8	7,5	6,5	7,8	8,2	9,5
4	8,0	6,5	7,0	6,5	8,0	8,8	7,0	8,9	9,0
5	6,5	6,0	6,2	5,8	9,5	8,0	8,5	8,0	9,5
6	5,5	5,5	5,5	5,5	6,5	7,0	6,8	6,8	7,0
7	9,0	6,0	5,5	5,5	5,9	7,0	6,5	6,8	6,5
8	8,0	7,5	7,5	7,5	8,0	8,5	8,0	7,5	7,5
9	7,5	6,5	6,7	6,5	8,0	8,5	11,0	11,5	11,0
10	7,0	5,5	5,5	6,0	5,5	6,0	8,0	8,0	7,0
11	6,8	5,9	6,9	6,3	7,3	6,7	7,7	6,8	6,0
12	6,6	6,1	5,4	5,8	6,1	6,0	6,1	6,1	6,2
13	7,0	5,4	5,8	7,3	7,4	6,4	7,2	6,8	7,5
14	6,4	5,0	5,2	5,6	5,7	5,7	5,7	5,8	5,9

Tabela 41 Pressão arterial média, em mmHg, do grupo VP durante as seis horas de ventilação do protocolo

Coelho	Pré -lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	7,1	8,0	8,5	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2	6,5	7,2	7,5	7,2	8,5	10,0	8,0	9,2	10,0
3	7,4	6,8	7,5	7,8	8,0	7,2	8,0	8,5	11,0
4	7,1	6,2	6,2	6,2	8,0	8,0	7,2	7,2	7,9
5	7,0	8,0	5,5	5,9	7,8	8,6	9,0	11,0	6,9
6	10,0	6,8	7,0	7,8	9,5	11,8	11,5	10,0	10,0
7	8,8	6,0	6,0	6,0	7,0	7,0	7,0	7,5	8,5
8	7,8	6,8	6,5	7,5	7,8	9,0	9,0	10,8	12,0
9	6,5	5,8	5,5	6,0	6,0	6,0	8,0	8,5	8,5
10	8,5	8,0	8,5	8,8	9,0	9,0	9,5	11,0	11,0
11	5,8	5,3	5,3	5,2	5,7	6,4	6,2	5,5	5,3
12	4,6	5,4	5,3	5,0	5,2	5,4	5,4	5,8	5,7
13	5,6	6,5	7,4	7,1	7,9	8,0	7,7	6,8	6,6
14	5,1	5,9	5,6	5,4	6,1	6,3	6,7	6,8	6,9
15	6,5	4,2	4,4	4,6	5,1	6,4	7,2	6,3	6,5
16	5,5	5,6	5,6	5,6	5,4	5,4	5,6	6,5	6,6

Tabela 42 Pressão arterial média, em mmHg, do grupo TGI durante as seis horas de ventilação do protocolo
n. d. = não disponíveis (dados perdidos durante o processo de aquisição dos mesmos).

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	7,0	5,5	5,5	6,0	5,0	5,4	5,5	9,5	9,5
2	7,0	6,8	6,8	6,7	7,0	8,0	8,9	8,9	8,5
3	7,4	6,0	6,0	6,6	7,5	10,0	10,7	11,5	11,5
4	7,5	6,2	8,0	9,0	8,5	9,0	10,0	9,0	8,4
5	7,0	7,5	7,0	8,5	9,5	10,5	11,0	11,0	11,0
6	7,5	6,5	6,5	6,8	7,8	8,0	8,5	9,0	10,0
7	6,0	5,5	5,5	6,2	6,0	7,0	6,5	6,5	6,5
8	8,0	8,5	8,5	9,0	10,0	10,0	11,0	11,0	11,0
9	7,5	5,3	5,5	5,5	6,5	8,0	8,5	8,0	8,5
10	7,0	8,5	8,5	10,0	9,0	8,5	8,5	8,5	8,5
11	6,0	5,7	5,2	6,1	8,0	6,6	6,8	7,4	7,9
12	5,9	6,6	6,0	6,1	6,7	6,0	6,2	6,5	7,5
13	5,5	5,5	4,9	4,3	3,8	3,9	4,9	4,9	4,0
14	6,5	5,4	5,2	5,3	5,6	5,9	6,0	6,2	6,2
15	6,5	5,3	5,7	6,5	6,7	6,5	6,8	6,9	7,2

Tabela 43 Pressão arterial média, em mmHg, do grupo HFOV durante as seis horas de ventilação do protocolo

Coelho	Pré-lavado	5	30	60	120	180	240	300	360
1	8,5	8,0	9,5	9,0	7,5	5,0	-	-	-
2	6,0	7,0	6,8	6,5	6,5	-	-	-	-
3	6,5	6,0	6,0	6,5	6,0	-	-	-	-
4	6,0	6,0	5,0	5,0	-	-	-	-	-
5	n.d.	7,8	6,8	7,0	4,0	-	-	-	-

Tabela 44 Pressão arterial média, em mmHg, do grupo VL nos momentos 5 minutos, 30 minutos e a cada uma hora até o óbito do animal.

n. d. = não disponível (dado perdido durante o processo de aquisição do mesmo).

Coelho	1° LBA	2° LBA	1° sangue	2° sangue
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
6	61,49	10036,50	-	-
7	110,72	1376,58	-	-
8	111,51	928,56	-	-
9	240,29	5982,30	-	-
10	124,11	2150,10	-	-
11	145,77	2176,08	-	-
12	937,70	395,25	3337,44	754,91
13	623,52	833,12	4653,76	1061,96
14	117,97	658,20	1085,24	1876,64
15	79,96	417,75	2276,72	501,74

Tabela 45 IL-8 (pg/mL) no LBA e sangue do grupo VP.

1° = amostras coletadas logo após a indução da lesão pulmonar e 2° = amostras coletadas após as seis horas de ventilação.

- = dados não coletados

Coelho	1° LBA	2° LBA	1° sangue	2° sangue
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	-	-	-	-
5	-	-	-	-
6	59,91	4727,55	-	-
7	120,17	3211,50	-	-
8	47,71	6280,35	-	-
9	605,80	12459,60	-	-
10	172,56	4572,32	-	-
11	315,08	1927,72	2141,92	1382,46
12	226,93	708,87	1401,42	1194,51
13	147,23	1891,32	2586,96	906,67
14	214,07	1220,28	8393,80	1410,08
15	124,64	20984,50	1015,58	679,65

Tabela 46 IL-8 (pg/mL) no LBA e sangue do grupo TGI.

1° = amostras coletadas logo após a indução da lesão pulmonar e 2° = amostras coletadas após as seis horas de ventilação.

- = dados não coletados

Coelho	1° LBA	2° LBA	1° sangue	2° sangue
1	-	-	-	-
2	-	-	-	-
3	-	-	-	-
4	649,46	10941,60	-	-
5	189,09	1125,12	-	-
6	59,52	2733,00	-	-
7	39,92	1871,82	-	-
8	125,29	10242,60	-	-
9	917,20	12410,40	-	-
10	128,05	1739,52	-	-
11	167,04	1874,22	-	-
12	579,55	1230,46	5762,40	4358,70
13	261,71	2014,66	3351,15	1298,11
14	219,72	5078,10	5506,00	1572,40
15	207,86	8420,70	3721,38	7701,00
16	480,91	4437,80	4219,98	3258,60

Tabela 47 IL-8 (pg/mL) no LBA e sangue do grupo HFOV.

1° = amostras coletadas logo após a indução da lesão pulmonar e 2° = amostras coletadas após as seis horas de ventilação.

- = dados não coletados

Coelho	VP	TGI	HFOV
1	-	-	-
2	-	-	-
3	-	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
6	-	-	-
7	-	-	-
8	-	-	-
9	-	-	-
10	-	-	-
11	9,80	6,05	7,27
12	7,00	6,54	6,72
13	7,45	7,27	7,23
14	10,00	6,78	7,34
15	x	9,97	6,58
16	x	7,05	x

Tabela 48 Relação peso úmido/ peso seco dos grupos VP, TGI e HFOV.

- = dados não coletados

8.0 Referências bibliográficas

1. Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet* 1967; 2:319-23.
2. Imai Y, Slutsky AS. High-frequency oscillatory ventilation and ventilator-induced lung injury. *Crit Care Med* 2005; 33:S129-34.
3. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:818-24.
4. Shimabukuro DW, Sawa T, Gropper MA. Injury and repair in lung and airways. *Crit Care Med* 2003; 31:S524-31.
5. Matthay MA, Wiener-Kronish JP. Intact epithelial barrier function is critical for the resolution of alveolar edema in humans. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:1250-7.
6. Lewis JF, Jobe AH. Surfactant and the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:218-33.
7. Martin TR. Lung cytokines and ARDS: Roger S. Mitchell Lecture. *Chest* 1999; 116:2S-8S.
8. Park WY, Goodman RB, Steinberg KP, et al. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1896-903.
9. Pittet JF, Mackersie RC, Martin TR, Matthay MA. Biological markers of acute lung injury: prognostic and pathogenetic significance. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1187-205.
10. Gattinoni L, Pesenti A, Bombino M, et al. Relationships between lung computed tomographic density, gas exchange, and PEEP in acute respiratory failure. *Anesthesiology* 1988; 69:824-32.
11. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:122-30.
12. West JB, Mathieu-Costello O. Stress failure of pulmonary capillaries in the intensive care setting. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122:751-7.
13. Mead J, Takishima T, Leith D. Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J Appl Physiol* 1970; 28:596-608.

14. Meyer EC. Estudo comparativo dos diferentes métodos de medida da relação entre volume e pressão do sistema respiratório em pacientes com insuficiência respiratória aguda. USP. Sao Paulo: USP, 1998.
15. Marini JJ, Kelsen SG. Re-targeting ventilatory objectives in adult respiratory distress syndrome. New treatment prospects--persistent questions. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:2-3.
16. Artigas A, Bernard GR, Carlet J, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS, part 2: Ventilatory, pharmacologic, supportive therapy, study design strategies, and issues related to recovery and remodeling. Acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1332-47.
17. Bshouty Z, Ali J, Younes M. Effect of tidal volume and PEEP on rate of edema formation in in situ perfused canine lobes. *J Appl Physiol* 1988; 64:1900-7.
18. Dreyfuss D, Saumon G. Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1194-203.
19. McCulloch PR, Forkert PG, Froese AB. Lung volume maintenance prevents lung injury during high frequency oscillatory ventilation in surfactant-deficient rabbits. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:1185-92.
20. Enhorning G, Robertson B. Lung expansion in the premature rabbit fetus after tracheal deposition of surfactant. *Pediatrics* 1972; 50:58-66.
21. Lee RM, O'Brodovich H. Airway epithelial damage in premature infants with respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1988; 137:450-7.
22. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. *Jama* 2003; 289:2104-12.
23. Rahn HO, AB; Chadwick, LE; Fenn, WO. The pressure-volume diagram of the thorax and lung. *Am J Physiol* 1946; 146:161-178.
24. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1835-46.
25. Blanch L, Fernandez R, Valles J, Sole J, Roussos C, Artigas A. Effect of two tidal volumes on oxygenation and respiratory system mechanics during the early stage of adult respiratory distress syndrome. *J Crit Care* 1994; 9:151-8.
26. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, et al. Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:268-78.
27. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1327-34.
28. Hickling KG. The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment. A mathematical model of ARDS lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:194-202.

29. van Kaam AH, de Jaegere A, Haitsma JJ, Van Aalderen WM, Kok JH, Lachmann B. Positive pressure ventilation with the open lung concept optimizes gas exchange and reduces ventilator-induced lung injury in newborn piglets. *Pediatr Res* 2003; 53:245-53.
30. Tremblay LN, Slutsky AS. Ventilator-induced injury: from barotrauma to biotrauma. *Proc Assoc Am Physicians* 1998; 110:482-8.
31. Uhlig S. Ventilation-induced lung injury and mechanotransduction: stretching it too far? *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:L892-6.
32. Held HD, Boettcher S, Hamann L, Uhlig S. Ventilation-induced chemokine and cytokine release is associated with activation of nuclear factor-kappaB and is blocked by steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:711-6.
33. 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.
34. Slutsky AS, Tremblay LN. Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1721-5.
35. Barriere SL, Lowry SF. An overview of mortality risk prediction in sepsis. *Crit Care Med* 1995; 23:376-93.
36. Johnson D, Mayers I. Multiple organ dysfunction syndrome: a narrative review. *Can J Anaesth* 2001; 48:502-9.
37. Belperio JA, Keane MP, Burdick MD, et al. Critical role for CXCR2 and CXCR2 ligands during the pathogenesis of ventilator-induced lung injury. *J Clin Invest* 2002; 110:1703-16.
38. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest* 1997; 99:944-52.
39. Ricard JD, Dreyfuss D, Saumon G. Production of inflammatory cytokines in ventilator-induced lung injury: a reappraisal. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1176-80.
40. Pugin J, Dunn I, Jolliet P, et al. Activation of human macrophages by mechanical ventilation in vitro. *Am J Physiol* 1998; 275:L1040-50.
41. Dreyfuss D, Ricard JD, Saumon G. On the physiologic and clinical relevance of lung-borne cytokines during ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1467-71.
42. Vlahakis NE, Schroeder MA, Limper AH, Hubmayr RD. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1999; 277:L167-73.
43. Uhlig SR, M.; Slutsky, A. S. Biotrauma hypothesis of ventilator-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1998.
44. Miller EJ, Cohen AB, Nagao S, et al. Elevated levels of NAP-1/interleukin-8 are present in the airspaces of patients with the adult respiratory distress syndrome and are associated with increased mortality. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:427-32.
45. Stuber F, Wrigge H, Schroeder S, et al. Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic

- inflammatory response in patients with acute lung injury. *Intensive Care Med* 2002; 28:834-41.
46. Murphy DB, Cregg N, Tremblay L, et al. Adverse ventilatory strategy causes pulmonary-to-systemic translocation of endotoxin. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:27-33.
 47. von Bethmann AN, Brasch F, Nusing R, et al. Hyperventilation induces release of cytokines from perfused mouse lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:263-72.
 48. Walley KR, Lewis TH, Wood LD. Acute respiratory acidosis decreases left ventricular contractility but increases cardiac output in dogs. *Circ Res* 1990; 67:628-35.
 49. Carvalho CR, Barbas CS, Medeiros DM, et al. Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1458-66.
 50. Nahum A, Ravenscraft SA, Nakos G, et al. Tracheal gas insufflation during pressure-control ventilation. Effect of catheter position, diameter, and flow rate. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:1411-8.
 51. Nahum A, Burke WC, Ravenscraft SA, et al. Lung mechanics and gas exchange during pressure-control ventilation in dogs. Augmentation of CO₂ elimination by an intratracheal catheter. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:965-73.
 52. Kirmse M, Fujino Y, Hromi J, Mang H, Hess D, Kacmarek RM. Pressure-release tracheal gas insufflation reduces airway pressures in lung-injured sheep maintaining eucapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1462-7.
 53. Kacmarek RM. Complications of tracheal gas insufflation. *Respir Care* 2001; 46:167-76.
 54. Nahum A, Ravenscraft SA, Nakos G, Adams AB, Burke WC, Marini JJ. Effect of catheter flow direction on CO₂ removal during tracheal gas insufflation in dogs. *J Appl Physiol* 1993; 75:1238-46.
 55. Nahum A. Animal and lung model studies of tracheal gas insufflation. *Respir Care* 2001; 46:149-57.
 56. Nahum A, Chandra A, Niknam J, Ravenscraft SA, Adams AB, Marini JJ. Effect of tracheal gas insufflation on gas exchange in canine oleic acid-induced lung injury. *Crit Care Med* 1995; 23:348-56.
 57. Nahum A, Ravenscraft SA, Adams AB, Marini JJ. Distal effects of tracheal gas insufflation: changes with catheter position and oleic acid lung injury. *J Appl Physiol* 1996; 81:1121-7.
 58. Nahum A, Shapiro RS, Ravenscraft SA, Adams AB, Marini JJ. Efficacy of expiratory tracheal gas insufflation in a canine model of lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:489-95.
 59. Ravenscraft SA, Burke WC, Nahum A, et al. Tracheal gas insufflation augments CO₂ clearance during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:345-51.
 60. Kuo PH, Wu HD, Yu CJ, Yang SC, Lai YL, Yang PC. Efficacy of tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome with permissive hypercapnia. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:612-6.

61. Hoffman LA, Miro AM, Tasota FJ, et al. Tracheal gas insufflation. Limits of efficacy in adults with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:387-92.
62. Danan C, Dassieu G, Janaud JC, Brochard L. Efficacy of dead-space washout in mechanically ventilated premature newborns. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1571-6.
63. Goddon S, Fujino Y, Hromi JM, Kacmarek RM. Optimal mean airway pressure during high-frequency oscillation: predicted by the pressure-volume curve. *Anesthesiology* 2001; 94:862-9.
64. El-Baz N, Faber LP, Doolas A. Combined high-frequency ventilation for management of terminal respiratory failure: a new technique. *Anesth Analg* 1983; 62:39-49.
65. Pillow JJ. High-frequency oscillatory ventilation: mechanisms of gas exchange and lung mechanics. *Crit Care Med* 2005; 33:S135-41.
66. Slutsky AS, Drazen JM. Ventilation with small tidal volumes. *N Engl J Med* 2002; 347:630-1.
67. Pillow JJ, Wilkinson MH, Neil HL, Ramsden CA. In vitro performance characteristics of high-frequency oscillatory ventilators. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1019-24.
68. Gerstmann DR, Fouke JM, Winter DC, Taylor AF, deLemos RA. Proximal, tracheal, and alveolar pressures during high-frequency oscillatory ventilation in a normal rabbit model. *Pediatr Res* 1990; 28:367-73.
69. Pillow JJ, Neil H, Wilkinson MH, Ramsden CA. Effect of I/E ratio on mean alveolar pressure during high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 1999; 87:407-14.
70. Sedeek KA, Takeuchi M, Suchodolski K, Kacmarek RM. Determinants of tidal volume during high-frequency oscillation. *Crit Care Med* 2003; 31:227-31.
71. Van de Kieft M, Dorsey D, Morison D, Bravo L, Venticinque S, Derdak S. High-frequency oscillatory ventilation: lessons learned from mechanical test lung models. *Crit Care Med* 2005; 33:S142-7.
72. Froese AB, Kinsella JP. High-frequency oscillatory ventilation: lessons from the neonatal/pediatric experience. *Crit Care Med* 2005; 33:S115-21.
73. Butler WJ, Bohn DJ, Bryan AC, Froese AB. Ventilation by high-frequency oscillation in humans. *Anesth Analg* 1980; 59:577-84.
74. Marchak BE, Thompson WK, Duffty P, et al. Treatment of RDS by high-frequency oscillatory ventilation: a preliminary report. *J Pediatr* 1981; 99:287-92.
75. Taghizadeh A, Reynolds EO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia following hyaline membrane disease. *Am J Pathol* 1976; 82:241-64.
76. Kolton M, Cattran CB, Kent G, Volgyesi G, Froese AB, Bryan AC. Oxygenation during high-frequency ventilation compared with conventional mechanical ventilation in two models of lung injury. *Anesth Analg* 1982; 61:323-32.

77. Meredith KS, deLemos RA, Coalson JJ, et al. Role of lung injury in the pathogenesis of hyaline membrane disease in premature baboons. *J Appl Physiol* 1989; 66:2150-8.
78. Froese AB, Bryan AC. High frequency ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:1363-74.
79. Bryan AC. The oscillations of HFO. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:816-7.
80. High-frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in the treatment of respiratory failure in preterm infants. The HIFI Study Group. *N Engl J Med* 1989; 320:88-93.
81. Gerstmann DR, Minton SD, Stoddard RA, et al. The Provo multicenter early high-frequency oscillatory ventilation trial: improved pulmonary and clinical outcome in respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1996; 98:1044-57.
82. Thome U, Kossel H, Lipowsky G, et al. Randomized comparison of high-frequency ventilation with high-rate intermittent positive pressure ventilation in preterm infants with respiratory failure. *J Pediatr* 1999; 135:39-46.
83. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med* 1992; 18:319-21.
84. Vazquez de Anda GF, Hartog A, Verbrugge SJ, Gommers D, Lachmann B. The open lung concept: pressure-controlled ventilation is as effective as high-frequency oscillatory ventilation in improving gas exchange and lung mechanics in surfactant-deficient animals. *Intensive Care Med* 1999; 25:990-6.
85. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000; 342:1301-8.
86. Imai Y, Nakagawa S, Ito Y, Kawano T, Slutsky AS, Miyasaka K. Comparison of lung protection strategies using conventional and high-frequency oscillatory ventilation. *J Appl Physiol* 2001; 91:1836-44.
87. Froese AB. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome: let's get it right this time! *Crit Care Med* 1997; 25:906-8.
88. Venegas JG, Fredberg JJ. Understanding the pressure cost of ventilation: why does high-frequency ventilation work? *Crit Care Med* 1994; 22:S49-57.
89. Courtney SE, Durand DJ, Asselin JM, Hudak ML, Aschner JL, Shoemaker CT. High-frequency oscillatory ventilation versus conventional mechanical ventilation for very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2002; 347:643-52.
90. Johnson AH, Peacock JL, Greenough A, et al. High-frequency oscillatory ventilation for the prevention of chronic lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2002; 347:633-42.
91. Fort P, Farmer C, Westerman J, et al. High-frequency oscillatory ventilation for adult respiratory distress syndrome--a pilot study. *Crit Care Med* 1997; 25:937-47.

92. Chan KP, Stewart TE. Clinical use of high-frequency oscillatory ventilation in adult patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2005; 33:S170-4.
93. Mehta S, Granton J, MacDonald RJ, et al. High-frequency oscillatory ventilation in adults: the Toronto experience. *Chest* 2004; 126:518-27.
94. Frank AG, JA; Jones, KD; Allen, L; Dobbs, L; Matthay, M. A. Low tidal volumes reduces epithelial and endothelial injury in acid-injured rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:242-249.
95. Rotta AT, Gunnarsson B, Fuhrman BP, Hernan LJ, Steinhorn DM. Comparison of lung protective ventilation strategies in a rabbit model of acute lung injury. *Crit Care Med* 2001; 29:2176-84.
96. Lachmann B, Robertson B, Vogel J. In vivo lung lavage as an experimental model of the respiratory distress syndrome. *Acta Anaesthesiol Scand* 1980; 24:231-6.
97. Hamilton PP, Onayemi A, Smyth JA, et al. Comparison of conventional and high-frequency ventilation: oxygenation and lung pathology. *J Appl Physiol* 1983; 55:131-8.
98. Joyce CJ, Hickling KG. Permissive hypercapnia and gas exchange in lungs with high Qs/Qt: a mathematical model. *Br J Anaesth* 1996; 77:678-83.
99. Kaldeman P. Fisiopatologia do colapso alveolar e trocas gasosas na ventilação de alta frequência (HFOV): USP, 2003.
100. Slutsky AS, Brown R, Lehr J, Rossing T, Drazen JM. High-frequency ventilation: a promising new approach to mechanical ventilation. *Med Instrum* 1981; 15:229-33.
101. Staub NC. Pulmonary edema. *Physiol Rev* 1974; 54:678-811.
102. Marini JJ, Hotchkiss JR, Broccard AF. Bench-to-bedside review: microvascular and airspace linkage in ventilator-induced lung injury. *Crit Care* 2003; 7:435-44.