

JOSE OTAVIO COSTA AULER JUNIOR

EFEITOS DO VOLUME E FLUXO VENTILATORIOS  
SOBRE AS PROPRIEDADES MECANICAS DO  
SISTEMA RESPIRATORIO.

Estudo em Pacientes Portadores da  
Síndrome da Angústia Respiratória do Adulto.

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo, para Concurso de  
Livre-Docência na Disciplina de Anestesiologia  
do Departamento de Cirurgia.

0712872

DEDALUS - Acervo - FM



10700004225



São Paulo

1989

203137  
univ. paulista  
Doc. 100

## FICHA CATALOGRÁFICA

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

Auler Junior, José Otavio Costa

Efeitos do volume e fluxo ventilatórios sobre as propriedades mecânicas do sistema respiratório : estudo em pacientes portadores da síndrome da angústia respiratória do adulto / José Otavio Costa Auler Junior. -- São Paulo, 1989.

Tese (livre-docência)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Departamento de Cirurgia. Disciplina de Anestesiologia.

Descritores: 1.RESPIRAÇÃO ARTIFICIAL 2. RESPIRADORES 3.INSUFICIÊNCIA RESPIRATÓRIA 4. SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO EM ADULTOS

USP/FM-B-45/89

U.H.D.B.S.  
SP.USD  
FM.3  
Au 51 e

DECLARAÇÃO

Eu, abaixo assinado, declaro que o trabalho em questão é de minha autoria e que não contém plágio de qualquer natureza.

Assinada por: **Olivia Teresa**  
**Daniela e Fernanda,**  
**dedico este trabalho.**

FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE S. PAULO  
BIBLIOTECA

## AGRADECIMENTOS

Pelo apoio e incentivo nos últimos anos,

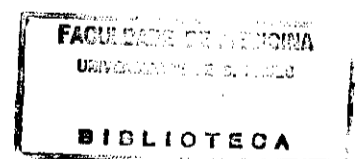
Prof.Dr. Adib Domingos Jatene

Prof.Dr. Fúlvio Pileggi

Prof.Dr. Geraldo Verginelli

Prof.Dr. György Miklós Böhm

Prof.Dr. Ruy Vaz Gomide do Amaral



Pela colaboração na realização deste trabalho,

Prof.Dr. Geraldo Verginelli  
Correção do vernáculo.

Prof.Dr. Paulo Hilário Nascimento Saldiva  
Prof.Dr. Walter Araújo Zin  
Sugestões e correções no manuscrito.

Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho  
Dr. Flávio Takaoka  
Dr. Milton de Arruda Martins  
Acadêmicas: Elnara Márcia Negri e Cristiane Hoelz  
Auxílio na coleta de dados.

Marina Pires do Rio Caldeira  
Revisão do texto.

Gisela Maria de Queirós Mattoso Barreto  
Análise estatística

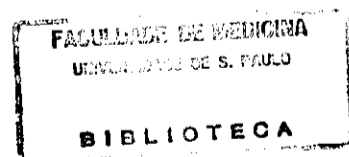
Valéria de Vilhena Lombardi  
Revisão das referências bibliográficas

Dr. Paulo Silveira  
Informatização do texto e figuras.

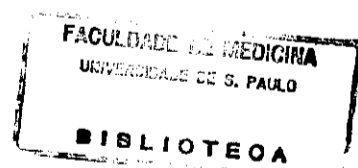
Olivia Teresa de Assis Bueno Auler  
Digitação do texto.

## INDICE

	página
1. INTRODUÇÃO .....	1
2. CASUISTICA e METODOS .....	30
Casuística .....	31
Métodos.....	34
A. Anestesia e Sedação .....	34
B. Caracterização do Equipamento Utilizado e Métodos para Obtenção dos Sinais de Fluxo, Pressão e Volume.....	36
C. Determinação da Elastância do Sistema Respiratório.....	42
D. Determinação das Propriedades Resistivas do Sistema Respiratório.....	47
E. Análise Estatística.....	58
3. RESULTADOS.....	63
4. COMENTARIOS.....	83
A. Considerações Gerais.....	84
B. Determinação da Elastância do Sistema Respiratório.....	82
C. Determinação das Propriedades Resistivas do Sistema Respiratório.....	106
5. CONCLUSOES.....	137
6. RESUMO.....	142
7. SUMMARY.....	149
8. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	158

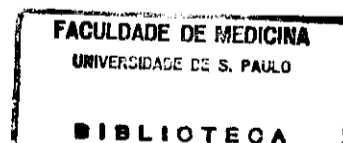


# 1. Introdução



Vários motivos influenciaram a realização deste estudo, que representa parte do trabalho diário realizado na Unidade de Recuperação Pós-Operatória e no Centro Cirúrgico do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O principal deles diz respeito à necessidade imperiosa do tratamento e prevenção de complicações respiratórias de pacientes sob ventilação artificial. Este aspecto constitui-se no ponto crítico que determina o prognóstico evolutivo de muitos pacientes graves.

Acredita-se que uma das bases do sucesso desse tratamento se assente sobre a compreensão exata das propriedades mecânicas do sistema respiratório de indivíduos entubados e ventilados artificialmente. Isto representou núcleo de pesquisa clínica aplicada à anestesia e terapia intensiva e vem evoluindo gradativamente no decorrer dos últimos anos na área cirúrgica do Instituto do Coração.





Nas pesquisas já realizadas nessa área do Instituto do Coração dedicou-se muita atenção à síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA), dadas às suas características de elevada morbidade e mortalidade (8), além do difícil tratamento. Procurou-se com isto tornar a Instituição um centro de referência por excelência, em relação a esta matéria.

Nessa linha, a intenção do presente trabalho foi a de estudar a mecânica respiratória de pacientes com SARA por diversas etiologias. Justifica-se esta opção pelas características multidisciplinares desta síndrome, de tal maneira que os resultados deste trabalho possam ser aplicados em várias áreas da medicina onde esta grave complicação tenha maior incidência.

As alterações da mecânica respiratória dos pacientes acometidos da SARA expressam as lesões que ocorrem ao nível do sistema respiratório. Portanto, é importante que seja feita uma breve revisão dos fatos históricos e fisiopatológicos fundamentais à compreensão dessas alterações e que foram o objeto primário deste estudo.

Há cerca de 22 anos Asbaugh et alii (9), descreveram, em 12 pacientes adultos, quadro clínico de insuficiência respiratória aguda caracterizado por dispnéia, hipoxemia e radiografia pulmonar com infiltração difusa e bilateral.

Nenhum dos pacientes apresentava evidências de doença cardiopulmonar prévia. Exames histopatológicos da época sugeriram grande similaridade com a síndrome da angústia respiratória neonatal. Assim, o termo síndrome da angústia respiratória do adulto foi introduzido na literatura.

A SARA segue-se a várias situações extremamente freqüentes na prática médica, como estados de choque, infecções graves, politraumatismos, queimaduras extensas, broncoaspiração. Várias outras condições, de menor prevalência, porém de igual importância, propiciam o desenvolvimento da mesma tais como: intoxicação por diferentes tipos de drogas, inalação de gases tóxicos, circulação extracorpórea, reações anafiláticas graves, pancreatites (45).

Dados disponíveis da literatura estimam sua incidência entre 10.000 a 15.000 casos por ano na Inglaterra e entre 150.000 a 200.000 casos por ano nos Estados Unidos (45). A mortalidade é bastante elevada, situando-se na maior parte dos estudos ao redor de 60% e atingindo cifras de até 90% quando coexistem infecções mais sérias (48,91). Em estatística pessoal, Fein et alii (45) mostraram que a presença de SARA foi diagnosticada em 5% de todas as admissões em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Na vigência de sepse esta incidência elevava-se a 50%, em politraumatizados ocorria em 15% dos casos e após circulação extracorpórea constituiu 15% das complicações respiratórias,

tendo incidido em 10% das pneumopatias virais graves e em 5% após intoxicação por drogas (45,48,81).

Classicamente a SARA tem sido descrita apresentando quatro fases evolutivas (81). A fase inicial é caracterizada por dispnéia e taquipnéia com radiografia normal. Na segunda fase acentuam-se os problemas de oxigenação, porém ainda sem mudanças importantes na radiografia dos pulmões. Insuficiência respiratória, hipoxemia acentuada, queda da complacência pulmonar e infiltrados difusos na radiografia, caracterizam a terceira fase. Finalmente, na quarta fase a hipoxemia não responde ao oxigênio, instalando-se acidose metabólica (81). Entretanto, é difícil observar-se a delimitação exata destas fases e freqüentemente, as mesmas confundem-se no tempo. A progressão da insuficiência respiratória depende de muitos fatores, tais como: natureza do agente agressor, fatores concomitantes, como a sepse, grau e extensão da lesão pulmonar e reação do organismo ao tratamento instituído.

As primeiras teorias sobre a patogênese desta síndrome enfatizavam sua similaridade com a insuficiência respiratória aguda do recém-nascido e com o edema pulmonar cardiogênico. Petty & Ashbaugh (127) especularam, na época, que defeitos na síntese do surfactante pudessem explicar os achados clínicos da SARA, nos moldes observados com recém-nascidos. Estudos subseqüentes demonstraram a presença

do surfactante no lavado broncoalveolar de pacientes com SARA. Em decorrência destes estudos, ficava difícil admitir que defeitos na síntese do surfactante fosse o fator patogênico primário no desenvolvimento da SARA. Descartada a falha na síntese, não poderiam ser excluídos os problemas na viabilidade e/ou na eficácia do surfactante (128,129).

Um grande progresso na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos aconteceu com o desenvolvimento do modelo experimental em ovelhas. Ele permitiu através do cateterismo do ducto torácico, o estudo da linfa pulmonar, refletindo o que ocorria com a microcirculação do pulmão (158). Deste modo, logrou-se estabelecer modelo extremamente útil no estudo da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar.

Em seu estado basal, a composição e o volume do fluxo linfático pulmonar são praticamente idênticos ao líquido que atravessa o endotélio dos capilares pulmonares na sua progressão ao interstício. A alteração no volume e composição do fluxo linfático pulmonar refletem, em última análise, o que está acontecendo ao nível do endotélio capilar. No sentido de simular o que acontece na SARA, vários agentes implicados na patogênese da síndrome, tais como, pseudomonas (22), endotoxina (21), histamina (18), produtos de degradação da fibrina (58), microêmbolos (107), foram injetados na veia. Todas estas infusões lograram produzir aumento do fluxo linfático com alto teor de

proteína, sugerindo aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar. Desta comprovação surgiu a idéia de caracterizar a SARA como estado de edema pulmonar não cardiogênico, pois sua formação não dependia da elevação da pressão hidrostática intraluminal.

Coincidindo com estes dados experimentais, progressos tecnológicos permitiram a medida das pressões ao nível do capilar pulmonar em pacientes graves, através da cateterização da artéria pulmonar à beira do leito. Estes catéteres foram introduzidos na prática médica por Swan-Ganz et alii em 1970 (181), constituindo até hoje peça fundamental para o manuseio dos pacientes com SARA.

Os dados hemodinâmicos obtidos através da cateterização da artéria pulmonar permitiram a classificação do edema pulmonar em dois tipos: por aumento da permeabilidade, quando a pressão capilar pulmonar estava abaixo do normal, e cardiogênico ou hidrostático, quando a pressão capilar estava acima do normal. Estes dados hemodinâmicos permanecem fundamentais na caracterização segura da etiologia do edema pulmonar até os dias atuais (137,177).

A ventilação artificial como coadjuvante do tratamento da SARA progrediu rapidamente. Nas décadas de 50 e 60, o uso da pressão positiva era restrito à salas de operações e às incipientes "unidades respiratórias", onde a maior

preocupação restringia-se à ventilação artificial de pacientes com poliomelite ou outras afecções neuromusculares (131). Esta evolução com maior liberalidade de indicações aconteceu em 1969 após o relato de Asbaugh et alii (4). Estes autores demonstraram a melhora da clínica e o prognóstico dos pacientes com SARA ventilados artificialmente com pressão positiva ao final da expiração (PEEP) (4). A década de 70 caracterizou-se, portanto, por vastíssimo número de publicações sobre ventilação mecânica na SARA e emprego da PEEP (4,84,180,173).

Outro importante estudo foi ainda realizado nesta década, nos pacientes com SARA. Entusiasmados pelos progressos técnicos da circulação com oxigenação extracorpórea obtidos na cirurgia cardíaca, e por relatos bem sucedidos do seu emprego em pacientes com SARA, o "National Heart and Lung Institute" dos Estados Unidos ordenou estudo prospectivo multicêntrico envolvendo nove instituições norte-americanas. Este estudo visava o emprego da circulação extracorpórea em pacientes com SARA, quando métodos convencionais não apontavam resultados positivos (137).

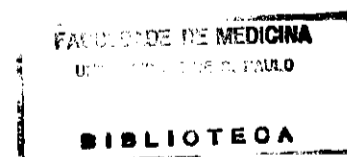
Os resultados obtidos mostraram que a oxigenação extracorpórea não apresentou benefícios evidentes quando comparada aos métodos convencionais de tratamento. Embora, este estudo tenha recebido algumas críticas, no sentido de que grande parte dos pacientes randomizados estavam em fase

terminal quando submetidos ao tratamento, sua importância transcedeu a estes aspectos por dois fatores principais. Primeiramente, comprovou-se que não existiam os benefícios imputados à técnica de oxigenação extracorpórea. Em segundo lugar, as numerosas biópsias pulmonares realizadas nos pacientes com SARA revelaram que o conceito de "edema pulmonar não cardiogênico" referido à SARA, estava extremamente simplificado. Paralelamente ao infiltrado de líquido ocorre perda de pneumócitos I, proliferação de pneumócitos II e espessamento septal. O interstício pulmonar é infiltrado com células inflamatórias e mesenquimais. Ocorre fibrose pulmonar precoce, obliterando o alvéolo, ductos alveolares e interstício pulmonar. Os vasos capilares são também afetados e com freqüência ocorre falência de múltiplos órgãos, concomitante ou secundariamente à SARA (137).

Dada esta complexa seqüência de eventos, não é surpresa que o tratamento da SARA baseado em manipulação das forças que regem a micro-filtração dos fluidos através de restrição de líquido, uso de diuréticos, uso de drogas vasoativas e ventilação mecânica convencional, tenha tido limitado sucesso nestes últimos anos. Resumindo, pode-se depreender que a SARA tem várias etiopatogenias, incidência relativamente elevada em muitas áreas e, apesar de todos os esforços do tratamento, apresenta elevada mortalidade.

O conceito de edema de alta permeabilidade que teoricamente está ligado ao início da síndrome, tem direcionado as pesquisas na década de 80 para os mecanismos potencialmente capazes de alterar a permeabilidade da membrana alvéolo-capilar e para os agentes que possam, de alguma maneira, controlar este aumento de permeabilidade, impedindo o edema ou outras alterações que ocorrem paralelamente no parênquima pulmonar, levando muitas vezes à irreversibilidade do processo.

Acredita-se hoje que a ativação do sistema complemento induzindo à agregação dos neutrófilos represente importante mecanismo da lesão endotelial. A ativação deste sistema é facilmente desencadeada pela endotoxina das bactérias gram-negativas, pelo ácido teicóico na sepse por gram-positivos e por outros fatores como as lesões causadas por queimaduras e exposição do sangue a superfícies não endoteliais como membranas de dialisadores e oxigenadores (5,87,183). Este mecanismo é claramente demonstrado pela presença maciça de neutrófilos nos capilares pulmonares na SARA humana e em modelos experimentais, correlacionando-se o início da síndrome e a gravidade da mesma com níveis séricos de C5a, e a sua limitação quando se induz experimentalmente neutropenia (50,88). Acredita-se que a lesão endotelial seja mediada por liberação de radicais livres de oxigênio a





partir dos neutrófilos ativados que estão aderidos ao endotélio capilar (53,183).

Recentemente grande interesse tem sido centrado no possível papel dos eicosanóides. Vários metabólitos do ácido araquidônico, gerados por via ciclo-oxigenase ou via lipo-oxigenase, podem virtualmente mediar os efeitos primários e secundários vistos na SARA. Entre estes citam-se: hipertensão pulmonar relacionada às prostaglandinas A<sub>2</sub>, B<sub>2</sub>, D<sub>2</sub>, E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, e tromboxane (20); hipoxemia relacionada à prostaglandina E<sub>1</sub> (120); alterações da mecânica respiratória relacionadas aos leucotrienos B<sub>4</sub> e D<sub>4</sub> (21); aumento da permeabilidade mediado pelos leucotrienos C<sub>4</sub> e D<sub>4</sub> (178), quimiotaxia dos neutrófilos estimulada pelo leucotrieno B<sub>4</sub> (38).

Corroborando estes fatos, a liberação dos eicosanóides, muitas vezes de maneira seqüencial, tem sido observada na SARA humana e em modelos animais (21). Nesta mesma linha, drogas que inibem várias fases do metabolismo do ácido araquidônico podem bloquear a síndrome experimental, sugerindo que pelo menos alguns dos eicosanóides possuem papel efetivo em vez de acidental na patogênese das lesões. A hipótese melhor fundamentada sugere a participação efetiva dos eicosanóides na agregação dos neutrófilos, atuando como mediadores e moduladores (178). O estímulo para produção dos

eicosanóides na SARA deve-se a vários mecanismos, entre os quais a sepse surge como principal.

A irreversibilidade das lesões pulmonares possui mecanismos ainda não bem conhecidos. Virtualmente pouco se sabe sobre mensageiros que atuam como intermediários entre o aumento da permeabilidade capilar e a resposta fibrótica que provoca mudanças profundas na mecânica respiratória e oxigenação sanguínea. Especula-se que na concomitância de sepse e SARA, a presença de endotoxina estimule diretamente a síntese do tecido conjuntivo. A endotoxina parece alterar a função metabólica dos fibroblastos sinoviais (25), mas sua ação nos fibroblastos pulmonares é desconhecida. Os macrófagos alveolares, ou mesmo os linfócitos (14,172), podem estimular a proliferação fibroblástica, como ocorre na silicose experimental (73). A lesão das células endoteliais e epiteliais pode ser o sinal para uma proliferação fibroblástica reacional (88). A fibrose que ocorre no pulmão, deve-se ao aumento do colágeno que pode estar até duas vezes aumentado, da mesma maneira que ocorre nas fibroses intersticiais crônicas (148). A fibrogênese na SARA é um fenômeno precoce (8), infelizmente pouco se sabe sobre os mediadores que determinam a reação fibrótica progressiva e os mecanismos para seu controle efetivo.

Em razão dos vários fatos comentados, o tratamento da SARA

já instalada é basicamente de suporte. Consiste no controle e prevenção da sepse, intensificação do controle hídrico para redução do edema, monitorização das pressões da circulação pulmonar e tratamento da insuficiência respiratória pela ventilação artificial. Instalada a SARA, o prognóstico evolutivo vai depender, ao lado das medidas clínicas gerais dispendidas a todo paciente grave, de dois fatores primordiais. O primeiro refere-se à utilização de substâncias com propriedades estabilizadoras para antagonizar a cascata bioquímica e humoral responsáveis pela disfunção endotelial progressiva. O segundo está relacionado ao adequado suporte ventilatório, base do tratamento da insuficiência respiratória. A possibilidade de medir parâmetros da mecânica respiratória, concomitante à introdução na clínica de respiradores artificiais dotados de múltiplos recursos técnicos permitirá a adequação do suporte ventilatório às necessidades do paciente. Desta forma, um dos pontos básicos do tratamento que é o suporte ventilatório, apresentará melhor rendimento.

Antes da apresentação das metas que nortearam este estudo, é oportuno fazer alguns comentários sobre a prevenção da lesão endotelial pulmonar. O grande objetivo nos últimos anos daqueles que se dedicam ao estudo da SARA é a prevenção da mesma antes do seu início, na tentativa de abortar-se o processo evolutivo. Vários agentes têm sido propostos:

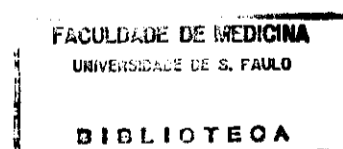
anticorpos específicos a componentes de endotoxinas; corticosteróides; eicosanóides; inibidores de leucotrienos e prostanóides; inibidores da ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase; removedores dos radicais livres de oxigênio. Os corticosteróides parecem ser as drogas mais promissoras dentre as disponíveis na atualidade, existindo base teórica para sua utilização. Suas ações principais são: inibição da quimiotaxia induzida pelo sistema complemento sobre os neutrófilos (91,152) e inibição da fosfolipase A<sub>2</sub>, enzima responsável pela liberação de ácido araquidônico livre das membranas fosfolipídicas. Experimentalmente o aumento da permeabilidade de microcirculação promovido pela endotoxina é prevenido pelos corticosteróides quando administrados previamente às mesmas (132).

Infelizmente, apesar das potencialidades atribuídas aos corticosteróides, nenhum estudo clínico rigoroso, mostrou a efetividade dos mesmos na SARA já estabelecida. Este fato tem sido imputado à sua utilização tardia, quando as alterações de permeabilidade já são irreversíveis (18,147,150). A combinação de meclofenamato (inibidor da ciclo-oxigenase) com corticosteróides mostrou-se efetiva experimentalmente no bloqueio total do aumento da permeabilidade (18). No entanto, estudos realizados recentemente (8,147) demonstraram que a quantidade de receptores tissulares para glico-corticóides estão

diminuídos em pacientes com SARA. Estes fatos sugerem que se os glico-corticóides possuírem algum efeito positivo no tratamento da SARA, tais efeitos não seriam mediados por receptores específicos.

Outras substâncias também têm sido investigadas quanto ao seu papel no bloqueio da permeabilidade endotelial. A prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) tem efeitos protetores pois promove vasodilatação pulmonar e inibe a agregação leucocitária e plaquetária (27). O imidazol e o ácido 13-azo prostanóico, tem mostrado alguma ação sobre o endotélio de ratos (35). Os removedores de radicais livres de oxigênio conhecidos N-acetil cisteína, catalase, superóxido dismutase, inibidores da xantino-oxidase apresentam alguma efetividade na prevenção das lesões provocadas pelos radicais livres de oxigênio, quando administrados precocemente (185).

Existe, portanto, consenso de que todas as substâncias com propriedades estabilizadoras em potencial do endotélio tenham que ser administradas precocemente ou antes da lesão instalar-se. Como isto é difícil, senão impossível em muitas situações clínicas, pensou-se em soluções alternativas, como marcadores bioquímicos e humorais (82) que poderiam identificar precocemente o aumento da permeabilidade endotelial.



Após tais considerações conclui-se que, apesar de extensas pesquisas no setor, as substâncias ditas "estabilizadoras" do endotélio capilar estão ainda praticamente ao nível de experimentação. A prevenção e tratamento da SARA em moldes farmacológicos necessita ainda de numerosos ensaios clínicos para ter sua indicação referendada na prática médica.

A ventilação artificial, conforme já comentado, pode também influenciar o prognóstico da SARA. Nos últimos anos a grande preocupação foi a melhoria da oxigenação, ponto crítico nos pacientes com SARA. Reconhece-se que na insuficiência respiratória aguda ocorre queda da capacidade residual funcional (CRF), diminuição da complacência pulmonar, e aumento da mistura venosa devido ao curto circuito artério-venoso ("shunt"), decorrente do fluxo sanguíneo pulmonar através de unidades alveolares sem ventilação (180).

A idéia que se fazia até recentemente, estabelecia que a SARA provocava apenas alterações nas propriedades elásticas do sistema respiratório. Todos os esforços do tratamento estavam direcionados na restauração desta elasticidade às custas do aumento da CRF conseguido com a expansão e estabilização alveolar. Isto foi feito utilizando-se volume corrente elevado (acima de  $10 \text{ ml.kg}^{-1}$ ) e principalmente pela PEEP. Estes conceitos perduram até a atualidade, quando paralelamente à expansão, procura-se conter o edema

inflamatório pulmonar que acompanha a SARA (44.180). Comprova-se estes fatos ao acompanhar-se a evolução dos trabalhos, conforme comentários a seguir.

Volume corrente ( $V_T$ ): Classicamente, quando os critérios de assistência ventilatória foram estabelecidos (e isto aconteceu ao redor de 1959-1960), o volume corrente dos respiradores foram regulados no valor do volume corrente normal ( $6 \text{ ml.kg}^{-1}$ ). Entretanto, alguns observadores (47.52) notaram queda progressiva da complacência e do gradiente alvéolo arterial de  $O_2$  ( $D(A-a)O_2$ ) durante ventilação com este valor de volume corrente. Preconizou-se elevar este valor, enfatizando-se a prevenção e reversão de atelectasias, bem como melhora do "shunt" ( $Q_s/Q_t$ ) pulmonar (72). Volumes de até  $10 \text{ ml.kg}^{-1}$  passaram a ser utilizados rotineiramente. Alguns trabalhos experimentais mostraram que a utilização de  $V_T$  ao redor de 25 a  $50 \text{ ml.kg}^{-1}$  em cães, foram altamente eficazes em reduzir atelectasias, o "shunt" e o gradiente alveolar arterial de  $O_2$  (72). Entretanto, algumas tentativas de se utilizar  $V_T$  da ordem de 20 a  $25 \text{ ml.kg}^{-1}$  em seres humanos foram acompanhadas de alta incidência de barotrauma, principalmente quando associado à PEEP, o que tem limitado o  $V_T$  a  $10 \text{ ml.kg}^{-1}$  de no máximo a  $15 \text{ ml.kg}^{-1}$  (128.187).

A razão para uso de altos volumes, acima de  $10 \text{ ml.kg}^{-1}$ , baseia-se na prevenção e tratamento do colapso alveolar, evitando-se assim a fração inspirada de oxigênio ( $\text{FIO}_2$ ) e PEEP elevados, podendo este último, por si só, causar diminuição do débito cardíaco. No entanto,  $V_T$  elevados, acima de  $10 \text{ ml.kg}^{-1}$ , podem contribuir para a morbidade, especialmente na presença de insuficiência respiratória grave. Quando associado a PEEP, o  $V_T$  elevado provoca grande aumento de pressão nas vias aéreas, contribuindo para o barotrauma. Finalmente, a hiperdistensão cíclica pode levar a alterações estruturais do pulmão, com lesão do mesmo <100>, podendo também determinar hiperinsuflação de áreas em detrimento de outras. Baseando-se neste aspecto, recomenda-se não exceder volume corrente acima de  $15 \text{ ml.kg}^{-1}$ , mantendo-se como ideais valores na ordem de 10 a  $12 \text{ ml.kg}^{-1}$ .

PEEP: Como o próprio nome indica, trata-se de impedir que a pressão nas vias aéreas iguale-se à da atmosfera ao final da expiração. Basicamente a aplicação da PEEP é destinada a aumentar a oxigenação, via elevação da CRF.

A PEEP atua expandindo vias aéreas e recrutando alvéolos colapsados. Estes efeitos reduzem o "shunt" intrapulmonar, aumentando a pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ). Com relação aos volumes pulmonares, o aumento da CRF até os valores próximos aos fisiológicos aumenta a complacência pulmonar.



Desde a sua introdução, a PEEP tem suscitado numerosas publicações. Isto é explicado pelos aspectos positivos mas também negativos que o emprego desta técnica provoca no pulmão e no sistema cardiovascular.

Os primeiros relatos de aplicação da PEEP remontam a 1929 e 1935, quando foi empregado em cirurgia torácica e para tratamento do edema pulmonar (10,27). Durante a II Guerra Mundial, também foi utilizado para impedir a rápida insaturação arterial dos pilotos de avião de caça quando voavam a grandes altitudes (55). Sua popularização iniciou-se após relatos de Ashbaugh et alii (3), quanto a seu emprego no tratamento do SARA, e de Gregory et alii (88), que o empregaram no tratamento da membrana hialina do recém-nascido, com efeitos dramáticos na melhora da oxigenação e redução da mortalidade.

Embora, hoje os mecanismos de ação da PEEP estejam estabelecidos, bem como as suas principais indicações, alguns pontos polêmicos ainda permanecem.

- Valor da PEEP: O maior obstáculo à aplicação da PEEP é a queda do débito cardíaco, concomitante ao aumento da pressão média intratorácica. Assim, o benefício da melhora da PaO<sub>2</sub> e menor FIO<sub>2</sub> deve ser pesado contra o risco da queda do débito cardíaco. McIntyre et alii (108) mostraram que até 5 cmH<sub>2</sub>O a PEEP tem pouco ou nenhum efeito no débito cardíaco. Lutch &

Murray (103) estudaram o efeito de 0,5 e 10 cmH<sub>2</sub>O em pacientes normais, com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e com grave queda da complacência pulmonar. Para estes autores, a elevação da PaO<sub>2</sub> foi proporcional ao aumento da PEEP, com redução do débito cardíaco, sem prejuízo ao transporte de O<sub>2</sub> para a periferia.

A queda do débito cardíaco, que pode estar presente em qualquer valor de PEEP, resulta do aumento da pressão intrapleurar e queda do retorno venoso. Os pulmões no quais a elastância está gravemente comprometida toleram melhor os efeitos da PEEP, "absorvendo-os", o que resulta em menor aumento da pressão intratorácica. Pulmões, ao contrário, que estão distendidos, como no enfizema, transmitem mais os efeitos da PEEP, sofrendo maiores efeitos circulatórios.

Sabe-se que a PEEP promove hiperdistensão alveolar e quando esta sobrepuja a CRF pode determinar queda da complacência estática. Por outro lado, o aumento do volume pulmonar pode causar queda no transporte do oxigênio. Visando estabelecer valor mais adequado de PEEP, Suter et alii (100), correlacionaram o transporte de oxigênio às medidas de complacência estática. Para estes autores o valor ideal da PEEP (PEEP ideal) seria aquele que aplicado promovesse aumento da complacência estática com mínima interferência no transporte de oxigênio para os tecidos. Estes autores demonstraram que a PEEP ideal pode situar-se entre zero a 15

cm de H<sub>2</sub>O. Na prática esta abordagem proposta por Suter et alii é muito difícil de ser estabelecida pois isto vai depender do grau de comprometimento das propriedades elásticas do pulmão, conforme demonstra a grande variação dos valores da PEEP relatados acima.

Kirby et alii (84), procurando da mesma maneira estabelecer valores ideais de PEEP, utilizaram outro parâmetro que foi a medição do "shunt" pulmonar. Nesse estudo a PEEP ideal seria aquela capaz de reduzir o "shunt" pulmonar em 15% sem interferir de maneira significativa no débito cardíaco. Nessa linha de raciocínio empregaram PEEP de até 50 cm de H<sub>2</sub>O denominada pelos mesmos de super PEEP. Embora, relatassem aumento da sobrevivência em alguns pacientes com esses elevados valores de PEEP interpretando que a expansão alveolar impediu a progressão da SARA, ocorreram muitos barotraumas. Essa conduta preconizada por Kirby et alii (84) não encontrou respaldo sendo abandonada pelo risco de acidentes. Este fato, ressalta uma vez mais a importância do monitoramento na complacência pulmonar, conforme proposto no presente trabalho.

**PEEP Profilática:** Como visto no parágrafo anterior, em pacientes com SARA a PEEP apresenta efeitos benéficos na melhoria da oxigenação. Entretanto, apesar de todos os esforços, a mortalidade dos pacientes com SARA permanece elevada. Com base nestes aspectos foi lógico pensar em

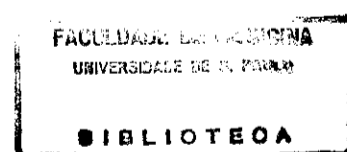
aplicar PEEP profilaticamente em pacientes com risco de desenvolverem SARA. Vários grupos estudaram a utilização profilática de PEEP (148,188,174). Com base nestes estudos os autores concluíram pela eficácia da PEEP na profilaxia da SARA. A grande crítica a estes trabalhos, foi com relação aos critérios imprecisos para o diagnóstico da SARA. Portanto, os efeitos positivos da PEEP na prevenção e desenvolvimento da SARA ainda não podem ser considerados definitivos (137,175).

PEEP e Edema Pulmonar: O aumento do volume pulmonar causado pela PEEP graças ao recrutamento de alvéolos e vias aéreas colapsadas, é fato sobejamente conhecido. Entretanto, permanece ainda bastante discutível o efeito da PEEP na dinâmica dos líquidos no espaço extravascular pulmonar, em pacientes com SARA e com insuficiência cardíaca esquerda. A idéia original de que a aplicação da PEEP reduziria a quantidade de líquido ou edema pulmonar tem sido bastante questionada. Em relação à formação do edema, três fatores devem ser analisados:

Pressão Hidrostática: O aumento da pressão hidrostática pode decorrer da aplicação da PEEP, porém deve-se considerar os dois tipos de vasos sanguíneos e como os mesmos comportam-se frente à elevação da pressão intra-alveolar. Os vasos capilares, que se justapõem aos alvéolos, são comprimidos durante a distensão alveolar mas são circundados por pressão

intersticial que é menor que a do interior alveolar. Isto se dá pela própria geometria dos alvéolos em expansão. De maneira oposta, os vasos extra-alveolares dilatam-se durante a insuflação pulmonar mas a pressão intersticial que os circunda também está diminuída. Não se tem conhecimento de pesquisadores que tenham medido a pressão hidrostática e intersticial dos vasos alveolares antes e durante ventilação com PEEP. Assim, realmente, não se sabe como a PEEP afeta o gradiente através destes vasos (138). Entretanto, a pressão intersticial ao redor de vasos extra-alveolares foi medida observando-se sua queda progressiva enquanto os valores da PEEP vão sendo paulatinamente aumentados (85). Isto significa que a PEEP aumenta a pressão hidrostática dos vasos extra-alveolares e que a pressão negativa intersticial facilita a filtração de líquidos através dos mesmos (102).

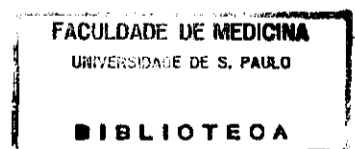
**Pressão Oncótica das Proteínas:** Este fator determinante da filtração não é diretamente afetado pela aplicação da PEEP. O aumento da pressão oncótica no interstício favorece a transudação capilar. Poderá haver variações da concentração de proteínas do interstício, o que vai depender do teor do líquido. Seria meramente especulativo dizer que a diminuição da concentração oncótica das proteínas, causada pelo aumento da filtração de líquidos pudesse contrabalançar a saída dos mesmos.



Embora, não existam estudos que demonstrem efeitos da PEEP sobre o endotélio vascular o mesmo não se pode dizer em relação ao epitélio alveolar. Existem evidências que o aumento de volume pulmonar provoque aumento da porosidade da ultra fechada barreira epitelial (43). Isto poderia aumentar o edema alveolar (38,43,181).

Drenagem Linfática: O último fator a ser considerado é se a PEEP pode aumentar ou reduzir o edema a partir da drenagem linfática. Trabalhos experimentais (181) demonstraram que não existe qualquer influência da PEEP sobre a drenagem linfática do pulmão. Em relação a esta polêmica questão pode-se dizer que o aumento da pressão intravascular pela PEEP, fato que favorece a filtração, não está claramente bem definido. Como o aumento da permeabilidade não é afetado pela PEEP portanto, o coeficiente de filtração não se altera.

Ao final desta pequena revisão, pode-se dizer que, com relação aos pacientes, a PEEP não tem papel importante no tratamento do edema pulmonar, porém tem efeitos importantes nas alterações da troca gasosa que acompanham o edema pulmonar, recrutando alvéolos e vias aéreas e redistribuindo o excesso de líquido para outras regiões do pulmão onde a troca de gases é menos afetada, promovendo assim melhora da PaO<sub>2</sub> e da complacência pulmonar (138).



Até 1985, as medidas de mecânica do sistema respiratório em pacientes com insuficiência respiratória aguda, entubados e ventilados artificialmente restringiam-se à determinação da complacência efetiva (divisão do volume corrente ofertado ao paciente pelo pico de pressão nas vias aéreas) e complacência estática (divisão do volume corrente ofertado pela pressão traqueal pós inspiração, obtida com pausa de 1 a 2 segundos) (118). Conforme pode ser visto nos parágrafos anteriores, pouco se evoluiu no conhecimento das propriedades mecânicas do sistema respiratório. Exceto por medidas de complacência estática, muitas vezes realizadas não corretamente, vários conceitos foram firmados sem embasamento científico.

Recentemente, alguns trabalhos demonstraram as alterações dramáticas da mecânica respiratória em pacientes com insuficiência respiratória aguda (84,118,124,141,142). Os autores, lançando mão de metodologia não invasiva e até então não utilizada rotineiramente em pacientes sob assistência ventilatória, lograram êxito na obtenção das medidas de elasticidade e de resistência do sistema respiratório.

Estes estudos mostraram claramente que é factível a avaliação da mecânica respiratória à beira do leito em UTI, desmistificando o conceito de que esta avaliação fosse inexequível. A par das medidas de elasticidade,

determinou-se também a resistência do sistema respiratório. Medidas de resistências não são comuns em pacientes com SARA (118), refletindo idéia antiga que nesta síndrome predominasse apenas alterações das propriedades elásticas.

De fato, durante a realização deste estudo a revisão da literatura mostrou que os trabalhos publicados nesta área são muito escassos (23,118,141,142).

O presente trabalho propõe o estudo das propriedades elásticas e resistivas do sistema respiratório através de método pouco utilizado na clínica (141). O método empregado foi introduzido em 1985 por Bates et alii (11), que reviram trabalho de Rattenborg & Holaday (135). Basicamente o método consiste na insuflação do sistema respiratório relaxado com fluxo constante gerado por respirador a volume. Ao insuflar o volume desejado promove-se oclusão das vias aéreas no final da inspiração. Na prática isto é conseguido com aplicação de pausa inspiratória de 1 a 2 segundos. No exame do registro da pressão traqueal após a oclusão observa-se uma queda abrupta da mesma, seguida de outra queda mais lenta. A partir destes dois decaimentos da pressão traqueal até que ela atinja um platô, as propriedades elásticas e não elásticas do sistema respiratório e seus componentes podem ser obtidas (11,85,141).

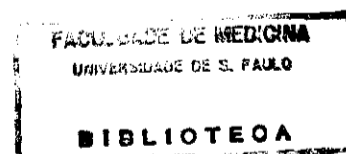
FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE S. PAULO  
BIBLIOTECA



As variáveis calculadas através deste procedimento foram melhor definidas e interpretadas recentemente (12). Neste estudo demonstrou-se que o método permite a obtenção da resistência total do sistema respiratório e seus componentes. Do ponto de vista fisiopatológico, o aumento da resistência encontrado sugere elevado grau de comprometimento das vias aéreas periféricas, denotando que ao lado das alterações elásticas está também presente nos pacientes com SARA um elevado grau de alteração nas propriedades resistivas.

A determinação das propriedades resistivas é um procedimento extremamente valioso nos pacientes ventilados artificialmente. O ajuste adequado dos padrões de fluxo e volume corrente podem diminuir a resistência, facilitando a melhor distribuição do ar inspirado, melhorando a oxigenação. Efeitos terapêuticos de drogas broncodilatadoras e anti-inflamatórias podem ser melhor controlados. A medida seriada da resistência e de seus subcomponentes, pode quantificar na SARA a gravidade do acometimento das vias aéreas periféricas e estabelecer prognóstico a partir da reversibilidade ou não do processo inflamatório (11B).

Em resumo, a metodologia permite a obtenção desses e de outros importantes parâmetros da mecânica respiratória em pacientes com ventilação artificial. Infelizmente, isto não



ocorre no dia a dia de avaliação respiratória desses pacientes.

Nos parágrafos introdutórios foi exposto o direcionamento científico dos estudos da SARA e outras formas de insuficiência respiratória aguda nestas últimas décadas. Dentro do universo destas publicações, o espaço dedicado às pesquisas clínicas de mecânica respiratória é ínfimo, talvez, como já comentado, pelas dificuldades aparentes da aplicabilidade e da inexistência de metodologia confiável.

Entretanto, o progresso da ventilação mecânica está estreitamente ligado ao conhecimento das propriedades mecânicas do sistema respiratório. Só assim se conseguirá o máximo rendimento dos aparelhos com mínimos efeitos adversos.

Os principais objetivos deste estudo foram:

- Investigar a resistência total do sistema respiratório e de seus subcomponentes nos pacientes com SARA e em indivíduos normais.
- Estabelecer a comparação entre os parâmetros de mecânica respiratória de pacientes com SARA com os de indivíduos normais.

- Estudar a dependência da mecânica respiratória de pacientes com SARA e indivíduos normais a diferentes valores de volume corrente.
- Estudar a dependência da mecânica respiratória de pacientes com SARA e indivíduos normais a diferentes valores de fluxo inspiratório.
- Propor, a partir dos resultados obtidos, novas orientações na ventilação mecânica de pacientes com SARA.

## 2. Casuística e Métodos

### Casuística

As medidas da mecânica respiratória foram realizadas em 14 pacientes sob ventilação artificial. Sete deles, considerados como controle (grupo I), foram selecionados entre os pacientes operados eletivamente no Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Este grupo foi investigado previamente quanto à presença de doença respiratória aguda ou crônica, hábito de tabagismo, através de anamnese, exame clínico e radiológico, sendo considerados apenas aqueles não fumantes e normais quanto aos exames realizados. As operações realizadas foram na região cervical, retro-auricular e face, estando identificadas com outros dados na Tabela 1.

TABELA 1

## CARACTERISTICAS DOS PACIENTES CONTROLE.

Paciente (nº)	Idade (anos)	Sexo	Peso (Kg)	Altura (m)	Tubo Traqueal (nº.mm)	Operação
1	17	F	65,0	1,62	8,0	Tireoidectomia
2	30	F	72,9	1,61	8,0	Osteotomia Maxilar
3	27	F	60,0	1,60	7,5	Correção de Estrabismo
4	30	M	68,0	1,64	8,0	Mastoidectomia
5	28	F	48,4	1,54	8,0	Tireoidectomia
6	26	F	53,8	1,55	8,5	Tireoidectomia
7	37	M	60,0	1,65	8,5	Septoplastia Nasal

Sete pacientes com insuficiência respiratória aguda (grupo II) foram selecionados entre aqueles internados na Unidade de Terapia Intensiva Respiratória da Disciplina de Pneumologia do Instituto Central e na Unidade de Recuperação Pós-Operatória do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os critérios de seleção foram aqueles já mencionados na introdução e utilizados rotineiramente na caracterização clínica da SARA. Estes incluem: hipoxemia refratária a elevadas frações inspiratórias de oxigênio, pressão inspiratória elevada nas vias aéreas, refletindo grande elastância pulmonar, desconforto respiratório e radiografia

dos campos pulmonares mostrando infiltração difusa bilateral. Todos os pacientes estavam entubados e ventilados artificialmente de dois a sete dias. Dados pertinentes à etiologia da insuficiência respiratória e outros de interesse referentes a estes pacientes são apresentados na Tabela 2. Apesar da gravidade do quadro de insuficiência respiratória, todos os pacientes estavam hemodinamicamente estáveis no momento das medidas da mecânica respiratória.

TABELA 2

**CARACTERISTICAS DOS PACIENTES COM SINDROME DA ANGUSTIA RESPIRATORIA DO ADULTO.**

Paciente (nº)	Idade (anos)	Sexo	Peso (Kg)	Altura (m)	Tubo Traqueal (nº.mm)	Etiologia
1	54	M	64,0	1,67	8,5	Após Circulação Extracorpórea
2	45	M	65,0	1,70	8,5	Broncopneumonia e Sepse *
3	71	F	40,0	1,50	7,5	Broncopneumonia Aspirativa
4	27	M	70,0	1,70	8,5	Afogamento por água doce
5	15	F	40,0	1,50	8,0	Broncopneumonia Aspirativa *
6	32	F	55,0	1,55	8,0	Broncopneumonia Aspirativa
7	30	F	60,0	1,60	7,5	Sepse *

\* óbito

## Métodos

### A. Anestesia e Sedação

Todos os pacientes do grupo I considerados como controle foram submetidos à mesma técnica de anestesia. O pré-anestésico consistiu de meperidina por via intramuscular na dose de  $2 \text{ mg.kg}^{-1}$  até um máximo de 100 mg. A indução da anestesia foi feita com tiopental, na dose de  $5 \text{ mg.kg}^{-1}$ , seguido de relaxamento muscular com succinilcolina, na dose de  $1 \text{ mg.kg}^{-1}$ , entubação orotraqueal e ventilação com respirador Takaoka (855). O relaxamento muscular foi complementado com brometo de pancurônio na dose de 0,08 a  $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ . O posicionamento correto da cânula de entubação foi verificado pela ausculta pulmonar bilateral. Doses fracionadas de fentanil ( $2$  a  $5 \text{ } \mu\text{g.kg}^{-1}$ ) e diazepam ( $0,1$  a  $0,2 \text{ mg.kg}^{-1}$ ) foram utilizadas após a entubação para assegurar sedação durante as medidas. Essas foram realizadas



de 15 a 20 minutos após a entubação, evitando-se desta maneira possíveis reflexos de broncoespasmo oriundos da mesma (58). Durante este período foi instalado o respirador eletrônico utilizado nas medidas de mecânica respiratória. Todos os pacientes tinham o ritmo cardíaco monitorizado com cardioscópio e a pressão arterial por método não invasivo tradicional.

Em relação aos pacientes do grupo II deu-se preferência àqueles sedados e previamente curarizados. Esta conduta é freqüentemente utilizada para permitir ajuste adequado do respirador artificial. Durante as medidas, caso fosse necessário algum relaxamento adicional utilizou-se brometo de pancurônio na dose de 0,08 a 0,1 mg.kg<sup>-1</sup> associado ao diazepam (0,1 a 0,5 mg.kg<sup>-1</sup>). Este grupo de pacientes estava monitorizado com cardioscópio e medida invasiva de pressão arterial.

## B. Caracterização do Equipamento Utilizado e Métodos para Obtenção dos Sinais de Fluxo, Pressão e Volume

Para obtenção destes sinais os pacientes foram ventilados com respirador Bear 5 (Bear Medical Systems, Inc. Riverside, Ca, USA) microprocessado, gerador de fluxo constante, ciclado a volume e limitado a pressão na fase inspiratória. Em todos os momentos do estudo os pacientes foram ventilados com FIO<sub>2</sub> a 100 %.

Os sinais de fluxo e pressão foram obtidos em tempo real, diretamente do Bear 5. O volume corrente foi obtido por integração eletrônica a partir do sinal de fluxo, utilizando-se integrador de sinais desenvolvido na Divisão de Bioengenharia do Instituto do Coração. Os sinais assim obtidos foram inscritos de forma contínua em um polígrafo marca Beckman (modelo R511A USA). Os cálculos de elastância e resistência do sistema respiratório foram feitos manualmente "a posteriori".

O seguinte protocolo foi obedecido para cada paciente:

- 1- Fixação da frequência respiratória em 10 ciclos por minuto.
- 2- Fixação do volume corrente em 12 ml.kg<sup>-1</sup>. Com o volume fixo, variou-se o fluxo inspiratório em 0,5; 0,66; 0,83 e 1 l.sec<sup>-1</sup> de forma não seqüencial.

- 3- Fixação do fluxo inspiratório em  $1 \text{ l. seg}^{-1}$ , variando-se o volume corrente em 8, 10, 12 e 14  $\text{ml.kg}^{-1}$ . Da mesma maneira como foi feito em relação ao fluxo, variou-se o volume aleatoriamente.
- 4- Manteve-se em cada ciclo respiratório uma pausa de 1,5 segundo ao final da inspiração. Esta pausa permite o estabelecimento de um platô pós-inspiração no sinal de pressão traqueal, fundamental para o método de medida, pois corresponde à pressão elástica do sistema respiratório. (Figura 1 e 2)

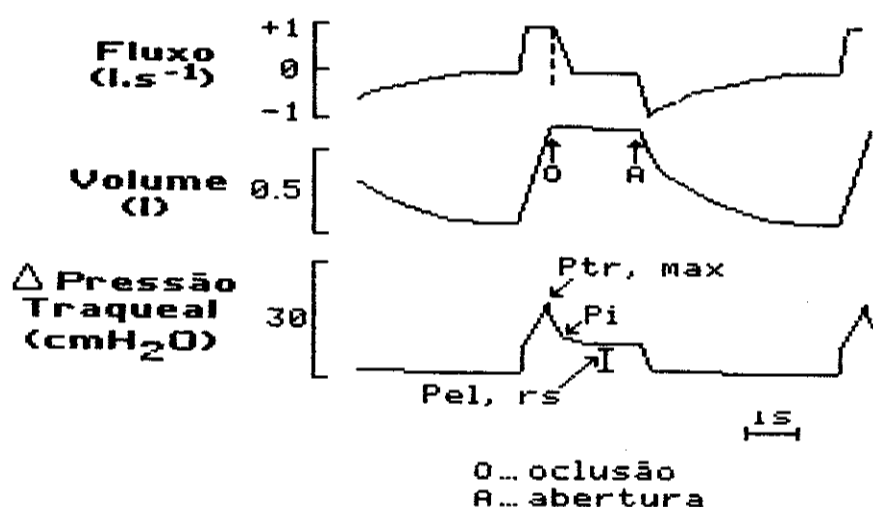


Figura 1: De cima para baixo estão representados os traçados de fluxo ( $\dot{V}$ ), volume (V) e pressão traqueal (Ptr), obtidos do registro de paciente controle. Observa-se o início da oclusão ao final da inspiração (representada pela 1ª. seta). Após a oclusão ocorre queda súbita da pressão traqueal (no registro representada pelo intervalo entre Ptr,max e Pi). Segue-se queda menos pronunciada até atingir-se platô (no registro: Pel,rs). Ao término da oclusão ocorre a (2ª. seta) expiração livre. A linha tracejada no final do fluxo, assinalada por seta, representa o tempo de fechamento da válvula do respirador artificial. A área assinalada representa a variação de volume ocorrida durante o fechamento da válvula.

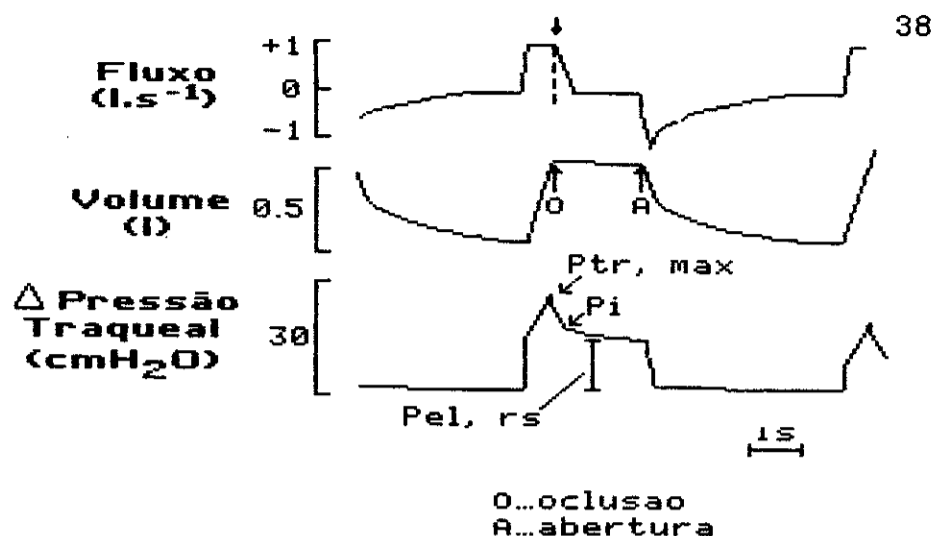
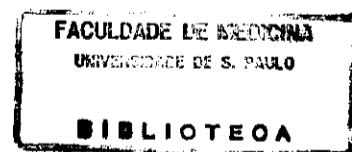


Figura 2: de cima para baixo estão representados os traçados de fluxo ( $\dot{V}$ ), volume (V) e pressão traqueal (Ptr), obtidos do registro de paciente com SARA. Observa-se o início da oclusão ao final da inspiração (representada pela 1<sup>a</sup>. seta). Após a oclusão ocorre queda súbita da pressão traqueal (no registro representada pelo intervalo entre Ptr,max e Pi). Segue-se queda menos pronunciada até atingir-se platô (no registro Pel,rs). Ao término da oclusão ocorre (2<sup>a</sup>. seta) livre expiração. Observa-se nesta figura, o maior valor de Pel,rs de paciente com SARA em relação ao observado no paciente controle. A seta ao final do fluxo inspiratório assinala o tempo de fechamento da válvula do respirador artificial.

- 5- Para cada condição estabelecida, padronizou-se mínimo de 10 e máximo de 20 ciclos respiratórios, selecionando-se posteriormente seis ciclos para os respectivos cálculos.
- 6- Na expiração permitiu-se a livre exalação do ar, não sendo utilizada pressão positiva ao final da mesma.
- 7- As continências do circuito, (conector, balonete da cânula de entubação) foram rigorosamente verificadas quanto à presença de vazamentos antes de cada estudo.

- 8- A prevenção de infecção cruzada foi rigorosa. Foram utilizados, dois conjuntos idênticos de circuitos e conectores, esterilizados com óxido de etileno, antes de cada medida. Eliminou-se o conjunto de umidificação, desnecessário face a brevidade das medidas.
- 9- A elastância do equipamento de medida incluindo a cânula endotraqueal, foi calculada com as válvulas do respirador ocluídas. Pela rigidez da tubulação o valor obtido foi de pequena monta ( $0,4 \text{ cmH}_2\text{O.l}^{-1}$ ), porém foi considerado e descontado de cada valor de elastância.
- 10- A presença de PEEP residual na pausa expiratória, ocasionada pelo fechamento da válvula de expiração, foi também considerada. Essa PEEP prejudica saída livre do ar, fato que pode subestimar o cálculo da elastância. Neste estudo não foi observada PEEP residual graças à presença de válvula expiratória com resistência desprezível.



11- As propriedades fluxo-resistivas do segmento das conexões compreendidas entre o ponto do registro da pressão traqueal no circuito e a extremidade do tubo endotraqueal foram determinadas conforme proposto por Behrakis et alii (13). A relação entre fluxo ( $\dot{V}$ ) e pressão resistiva (Pres) do equipamento foi curvilínea e determinada na faixa entre 0 a 3 l.sec<sup>-1</sup> a intervalos de 0,5 l.sec<sup>-1</sup>. Os resultados foram submetidos a ajuste para função potência do tipo:

$$\text{Pres} = a \cdot \dot{V}^b \quad (1)$$

onde:

a = representa a pressão resistiva a um fluxo de 1 l.sec<sup>-1</sup>

b = coeficiente que exprime a forma de onda da curva

Estas determinações foram feitas experimentalmente utilizando-se oxigênio a 100% e o fluxo direcionado em posição inspiratória. Na Tabela 3 estão relacionados os valores das constantes a e b com os respectivos coeficientes da correlação (r) para os quatro diâmetros internos (7,5, 8, 8,5 e 9,0 mm) dos tubos endotraqueais utilizados. A resistência do equipamento foi subtraída do valor calculado da resistência do sistema respiratório. Os resultados

apresentados referem-se aos valores da resistência intrínseca do sistema respiratório e seus subcomponentes.

TABELA 3

**COEFICIENTES DE FUNÇÃO RELACIONADOS A PRESSÃO RESISTIVA E FLUXO DOS TUBOS ENDOTRAQUEAIS E CONECTORES USADOS.\***

Número do Tubo	a	b	r
7,5	8,02	1,75	0,995
8,0	6,90	1,74	0,995
8,5	5,99	1,72	1,000
9,0	5,09	1,66	0,995

\* $Pres = a\dot{V}^b$ , onde  $Pres$  é a pressão resistiva dos tubos endotraqueais e conectores,  $\dot{V}$  é o fluxo,  $a$  pressão resistiva medida a  $1 \text{ l.s}^{-1}$ , e  $b$  é o índice adimensional da forma da curva.

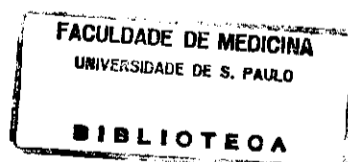
### C. Determinação da Elastância do Sistema Respiratório

As propriedades elásticas do sistema respiratório podem ser determinadas através de relação estática entre volume inspirado e pressão nas vias aéreas obtidas em condições em que o fluxo aéreo está ausente e o relaxamento muscular está completo.

Denomina-se complacência (C) a medida desta elasticidade expressa como variação de volume por unidade de pressão:

$$C = \Delta V / \Delta P \quad (2)$$

Denomina-se complacência estática do sistema respiratório a medida realizada na ausência de fluxo. Para se avaliar a complacência dinâmica é preciso que as medidas de pressão e volume sejam feitas no ponto de reversão do fluxo durante a ventilação mecânica.





Denomina-se elastância (Ers) do sistema respiratório a relação:

$$Ers = \Delta P / \Delta V \quad (3)$$

onde:

$\Delta P$  = variação de pressão

$\Delta V$  = variação de volume

A elastância é a recíproca da complacência. Alguns investigadores sugerem que esta medida representa mais diretamente a distensibilidade pulmonar que a sua recíproca, a complacência (82). No presente trabalho as propriedades elásticas do sistema respiratório foram expressas como elastância.

Vários métodos têm sido descritos para o cálculo das propriedades elásticas do sistema respiratório em pacientes não entubados e entubados. Entre estes citam-se o método de relaxamento proposto por Rahn et alii (133) e o método da inspiração com pressão contínua, utilizado por vários autores em respiração espontânea ou artificial (1,32,71,88). A principal desvantagem destes dois métodos é a cooperação exigida do paciente no tocante ao completo relaxamento dos músculos respiratórios, particularmente difícil de se conseguir a grandes volumes pulmonares. Este relaxamento é

ainda mais complicado de ser obtido em indivíduos entubados sob ventilação artificial. Por esta razão, em pacientes não cooperativos as variações no volume pulmonar são restritas ao início das relações volume-pressão ou pressão-volume que são sempre lineares.

Em pacientes com insuficiência respiratória ventilados artificialmente, a complacência do sistema respiratório ou sua recíproca, a elastância, tem sido convencionalmente determinadas no final da inspiração após prolongada oclusão das vias aéreas (superior a 1 seg.) (15,82). Nesse caso a comprovação do relaxamento dos músculos respiratórios é inferida indiretamente pela presença do platô no registro de pressão das vias aéreas durante a oclusão. Este método aceita que o volume pulmonar no final da expiração corresponda à posição de equilíbrio do sistema respiratório. Entretanto, esta assertiva pode falsear o cálculo da elastância, principalmente quando utiliza-se PEEP, ou existe a chamada pressão positiva no final da expiração intrínseca (PEEPi) (124). Denomina-se intrínseca porque é determinada pelo esvaziamento incompleto dos alvéolos ao iniciar-se novo ciclo respiratório. Neste trabalho, foram tomados cuidados para verificar a presença de PEEPi, observando-se o fluxo expiratório nos registros, de tal maneira que o mesmo voltasse sempre à linha de base do registro antes do início da inspiração subsequente (84). Nesta mesma linha

determinou-se a relação dos vários valores de volume corrente utilizados versus a pressão elástica correspondente para todos os pacientes deste estudo (curvas VP). (Figuras 7,8,9)

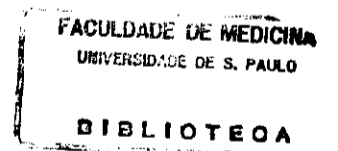
Também é possível obter-se a elastância do sistema respiratório a partir do método das oclusões múltiplas. Este consiste na realização de oclusões breves e intermitentes das vias aéreas (ramo expiratório do circuito do ventilador artificial) durante uma expiração relaxada. Esta técnica descrita por Gottfried et alii (83) permite o conhecimento da elastância do sistema respiratório.

Para evitar a necessidade de oclusões intermitentes das vias aéreas necessárias para assegurar-se o relaxamento completo dos músculos respiratórios, Suratt & Owens (158) propuseram o uso do método da inspiração com fluxo constante para determinar a complacência do sistema respiratório em pacientes ventilados mecanicamente. Nesse método, a linearidade da relação volume-pressão, ou pressão-volume, confirma o relaxamento muscular e comprova que durante a inspiração com fluxo constante há insuflação de todas as unidades respiratórias do pulmão, mesmo aquelas com acentuadas inomogeneidades (12,141). Dentro destas condições, obtém-se a complacência estática do sistema respiratório. A validade deste método foi demonstrada por Bates et alii em seu modelo teórico (12) e confirmada por

Rossi et alii (141) em estudos clinicos de pacientes sob ventilação mecânica, inclusive aqueles com grave doença obstrutiva pulmonar.

No presente estudo o método do fluxo constante foi utilizado para cálculo da elastância do sistema respiratório. Ao final da inspiração foi feita pausa de 1,5 segundo. O platô observado no final da inspiração no registro de pressão traqueal corresponde à pressão de recolhimento elástico do sistema respiratório ( $P_{el,rs}$ ) (Figura 1). Dividindo-se  $P_{el,rs}$  pelo volume corrente correspondente, obtém-se a elastância do sistema respiratório:

$$E_{rs} = P_{el,rs}/V_T \quad (4)$$



#### D. Determinação das Propriedades Resistivas do Sistema Respiratório

Para haver movimento de ar no sistema respiratório e conseqüente inspiração e expiração, existem forças oponentes que devem ser vencidas. Estas são a resistência (friccional) à passagem do ar, pressão de recolhimento elástico do pulmão e caixa torácica (18) e forças inerciais dependentes da histerese (41).

A resistência total do sistema respiratório (Rrs) resulta da variação de pressão necessária para vencer as forças oponentes ao fluxo:

$$Rrs = Pres,rs/\dot{V} \quad (5)$$

onde:

Pres,rs = pressão resistiva

$\dot{V}$  = fluxo

Durante a respiração normal, o nariz responde por cerca de 50% da resistência total das vias aéreas. Quando se respira pela boca, esse valor cai para 20 a 30% (48). Os brônquios lobares, segmentares e subsegmentares são responsáveis pelo restante da resistência das vias aéreas. Entretanto, são as pequenas vias aéreas (diâmetro menor que 2 mm) que respondem

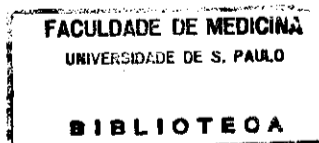
por 10 a 20% da resistência total (2). Outros fatores que afetam a resistência em pulmões normais são o volume pulmonar e o diâmetro dos brônquios. O volume pulmonar tem papel importante na resistência das vias aéreas pois, à medida que o pulmão se expande o diâmetro dos brônquios é aumentado e são mantidos mais abertos pelo efeito do aumento da pressão de recolhimento elástico do pulmão sobre as paredes dos mesmos (2). Quanto ao diâmetro dos brônquios, outro fator a ser considerado é a contração da musculatura lisa que ao determinar o calibre das vias aéreas aumenta ou diminui a resistência dos mesmos (80.113).

Em pacientes entubados sob ventilação mecânica, três fatores influenciam diretamente a resistência do sistema respiratório e portanto devem ser considerados na realização das medidas. Em primeiro lugar estão o tubo endotraqueal e a tubulação do circuito do respirador, que aumentam a resistência. Neste estudo, como já foi comentado, este valor calculado à parte foi subtraído do valor total da resistência do sistema respiratório, obtendo-se portanto o valor intrínseco da mesma. Em segundo lugar está o fechamento da válvula de interrupção do fluxo inspiratório, que possui tempo finito. O tempo de fechamento de válvula no respirador usado para este estudo foi de 10 milissegundos. Durante este intervalo de tempo que a válvula gasta para fechar, o ar continua a fluir e o volume dos pulmões aumenta

até o fechamento completo da válvula (85). Como a resistência é medida em condições de fluxo zero, se este tempo não for considerado, com a respectiva vazão de fluxo aéreo, o valor da resistência será subestimado.

Recentemente Bates et alii (12) chamaram a atenção para este fenômeno mostrando que se o mesmo não for considerado a utilização das pressões resistivas subestimarão o cálculo das resistências.

Este aumento do volume pulmonar provocado pela vazão de ar durante o tempo gasto pelo cerramento da válvula eleva a pressão elástica representada pelo platô pós-inspiratório ( $P_{el,rs}$ ) e modifica o ponto de inflexão ( $P_i$ ) observado no registro de pressão traqueal (Figura 1). Esse cálculo do  $P_i$  obtido por extrapolação retrógrada (85) será superestimado (85). Neste estudo, foram feitos cálculos para levar em consideração este fenômeno. A seguinte relação baseada em trabalho recente de Kochi et alii (85) foi utilizada para obter-se o valor corrigido da resistência do sistema respiratório.



$$Rrs = \frac{Rrs + Ers \times \Delta V}{\dot{V}} \quad (6)$$

onde:

Rrs = resistência do sistema respiratório

Ers = elastância estática do sistema respiratório

V = variação do volume observado durante o fechamento da válvula.

$\dot{V}$  = Fluxo inspiratório precedente ao fechamento da válvula.

O  $\Delta V$  foi calculado considerando-se como triângulo retângulo a área sob a curva de fluxo durante o fechamento da válvula (observar na área delimitada pela linha tracejada no registro do fluxo aéreo). (Figura 1)

Assim:

$$\Delta V = \frac{\dot{V} \times \Delta t}{2} \quad (7)$$

onde:

$\Delta t$  = tempo gasto ao longo do fechamento da válvula.

Em terceiro lugar está o volume pulmonar e o valor do  $\dot{V}$  inspiratório que podem afetar o cálculo da resistência (rs).



Entre os vários métodos propostos para a determinação das propriedades resistivas do sistema respiratório durante ventilação mecânica, três deles têm se distinguido:

- 1- Método do ciclo respiratório único (Single Breath Method-SBM) descrito por Zin et alii (182).
- 2- Método das oclusões múltiplas (Interrupter Technique-IT) descrito por Gottfried et alii (83).
- 3- Método da oclusão no final da inspiração (End-Inflation Occlusion Method - EIOM) recentemente elucidado por Bates et alii (12).

Os três métodos têm sido utilizados com sucesso nas medidas das propriedades elástico-resistivas do sistema respiratório em animais (113,145,183), seres humanos normais (13), pacientes cardiopatas submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea (7) e pacientes com insuficiência respiratória aguda sob ventilação mecânica artificial (84,141).

Os três métodos possuem vantagens e desvantagens inerentes, em se tratando da resistência do sistema respiratório e das condições do pulmão em que foram aplicados e permitem obter o mesmo grau de informação.

Martins et alii (112) compararam os três métodos, aplicando-os no estudo das propriedades elásticas e

resistivas do pulmão de dois grupos de cobaias (controle e sensibilizados para desenvolverem broncoespasmo). No grupo controle a resistência e elastância do sistema respiratório apresentaram os mesmos valores obtidos pelos três métodos. Nas cobaias com broncoespasmo, os métodos EIOM e SBM apresentaram resultados comparáveis de  $R_{rs}$  e  $E_{rs}$ . Os mesmos valores obtidos com IT foram inferiores. A análise dos outros componentes da resistência - homogênea e não homogênea - só foi possível utilizando-se o EIOM, conferindo a este método maior potencialidade na análise das propriedades resistivas do sistema respiratório.

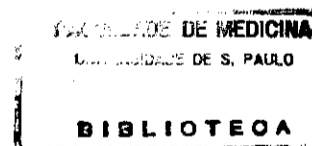
1- No método do ciclo respiratório único é feita oclusão das vias aéreas no final da inspiração, provocando, através do reflexo de Breuer-Hering, o relaxamento da musculatura respiratória (182). A seguir, a oclusão é interrompida, seguindo-se uma expiração relaxada, durante a qual a pressão de recolhimento elástico do sistema equivale à pressão motriz resistiva do sistema respiratório, sendo utilizada para calcular a resistência (114). Como  $P_{el,rs}$  é igual a  $P_{res,rs}$  (182), pode-se estabelecer relação entre  $P_{res,rs}$  e o  $\dot{V}$ , obtendo-se a  $R_{rs}$ .

Este método tem sido usado para estudar a mecânica respiratória em seres humanos normais (13) e animais de experimentação (28, 99, 145, 183). A necessidade de haver sempre elastância constante, limita sua utilização nos

estados patológicos. Esse método também não permite a partição da resistência do sistema respiratório em seus componentes homogêneo e não homogêneo, objeto de profundas considerações neste estudo.

2- O método das múltiplas oclusões é realizado provocando-se interrupção, durante fração de segundos, da expiração. Em pacientes entubados, isto é conseguido ocluindo-se a intervalos determinados, o ramo expiratório ou o tubo endotraqueal durante a fase expiratória. Durante o período da oclusão dá-se momentaneamente o equilíbrio entre a pressão alveolar e a pressão nas vias aéreas, estabelecendo-se também períodos de fluxo zero, necessários para o cálculo da resistência (85). Após cada oclusão estabelece-se um platô no registro da pressão traqueal, comprovando o relaxamento muscular. A variação da pressão traqueal, o correspondente volume e fluxo de ar prévios à oclusão, permitem o cálculo da elastância e resistência do sistema respiratório. Este método, ao contrário do anterior (SBM), não exige linearidade de elastância (85), podendo ser utilizado em pacientes com patologia pulmonar.

Alguns estudos apontam que a resistência do sistema respiratório obtida pelo método das oclusões múltiplas pode estar subestimada. Este fato foi observado na asma experimental (112) e na obstrução crônica das pequenas vias aéreas (51).



Entretanto, essa discordância entre o valor da resistência total do sistema respiratório obtida pelo método das oclusões múltiplas e outros métodos, não foi observada em alguns estudos (84.120) em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica das vias aéreas e outros com insuficiência respiratória aguda, de várias etiologias.

3- O método da oclusão no final da inspiração, que foi o utilizado no presente estudo, baseia-se em modelo teórico descrito por Bates et alii (11), o qual alicerça-se nos trabalhos pioneiros de Rattenborg & Holaday (135), Don & Robson (40). Basicamente, o método consiste na expansão pulmonar com fluxo constante estando o sistema respiratório relaxado. Ao final da expansão é realizada rápida oclusão das vias aéreas que é mantida até obter-se platô no registro da pressão traqueal (Figuras 1 e 2). No paciente entubado sob ventilação mecânica, isto é conseguido através da aplicação de fluxo inspiratório constante do respirador, até que se atinja o volume desejado quando ocorre interrupção do fluxo ao final da inspiração. A oclusão é mantida pela aplicação de pausa inspiratória. Durante esta observa-se queda do ponto máximo da pressão traqueal ( $P_{tr,max}$ ) até que se atinja o platô, que representa a pressão de recolhimento elástico do sistema respiratório. Ao final da pausa inspiratória ocorre expiração passiva (Figuras 1 e 2).

O fluxo constante, característica dos respiradores eletrônicos de geração mais recente, torna-se fundamental para este tipo de análise proposta por Bates et alii (11). Durante esta análise é necessário que na inspiração ocorra aumento linear simultâneo do volume e pressão. Isto só pode acontecer se o respirador gerar fluxo e volume constantes. Como o pulmão possui alvéolos com elastância e resistência diferentes, é preciso que o volume mantenha-se constante até que se complete a abertura das vias aéreas. Ao final da inspiração obter-se-á adequada distribuição do ar nos diversos compartimentos alveolares.

Feita a oclusão das vias aéreas ao final da inspiração, nesse estudo, representado por fechamento da válvula de demanda inspiratória e presença de pausa inspiratória, o ar fica retido nos pulmões. Inicialmente ocorre queda rápida da  $P_{tr,max}$  até que se atinja o platô, que é o ponto de equilíbrio do sistema respiratório, representado pela pressão de recolhimento elástico do sistema respiratório. Se o sistema respiratório humano fosse composto de alvéolos com mesma constante de tempo, isto é, apresentasse a mesma resistência e elastância com enchimento e esvaziamento iguais, a queda da  $P_{tr,max}$  até  $P_{el}$  seria reta e uniforme. Acontece que o pulmão é constituído de alvéolos de diferentes constantes de tempo, devido a alterações regionais de elastância e resistência das pequenas vias

aéreas e dos próprios alvéolos. Esta característica faz com que a queda da  $P_{tr,max}$  até  $P_{el,rs}$  apresente dois componentes:

- Queda rápida inicial, até  $P_i$ .
- Queda lenta e gradual de  $P_i$  até  $P_{el,rs}$ . (Figura 1)

De acordo com Bates et alii (11), a resistência do sistema respiratório tem dois componentes. A queda rápida até  $P_i$ , corresponderia à resistência homogênea do sistema respiratório, isto é, aquela resistência relativa aos alvéolos com a mesma constante de tempo. Essa resistência foi obtida, neste trabalho através da relação:

$$R_{rs,min} = \frac{P_{tr,max} - P_i}{\dot{V}} \quad (8)$$

onde:

$R_{rs,min}$  = resistência homogênea do sistema respiratório

A queda menos pronunciada, entre  $P_i$  e  $P_{el,rs}$ , corresponde à resistência não homogênea do sistema respiratório ( $R_{rs,u}$ ) ou relativa aos alvéolos com diferentes constantes de tempo. Dois outros fenômenos estão também implicados na existência da resistência não homogênea. Um deles é representado pelo movimento de ar entre alvéolos com diferentes constantes de

tempo, denominado "Pendelluft" (18.114), o outro denominado de "stress relaxation"\* (81), deve-se a propriedades viscoelásticas do tecido pulmonar. Quando os pulmões são insuflados e o volume é mantido constante por determinado período, a pressão nas vias aéreas cai após alguns instantes, refletindo o realinhamento da matriz fibrilar e redistribuição do surfactante (78).

A resistência total do sistema respiratório  $R_{rs,max}$  foi obtida pela relação:

$$R_{rs,max} = \frac{P_{tr,max} - P_{el,rs}}{\dot{V}} \quad (9)$$

A resistência não homogênea,  $R_{rs,u}$ , foi obtida neste trabalho do seguinte modo:

$$R_{rs,u} = R_{rs,max} - R_{rs,min} \quad (10)$$

A  $P_i$  foi obtida neste trabalho pelo método de extrapolação retrógrada de Jackson et alii (88).

---

\* O termo "stress relaxation" utilizado neste trabalho, refere-se ao fenômeno de acomodação dos pulmões à pressões intralveolares positivas, dada provavelmente pelo realinhamento da matriz fibrilar intersticial e/ou diminuição das forças geradas pela tensão superficial.

Recentemente Bates et alii (12) reexaminaram teoricamente o modelo do sistema respiratório constituído por unidades respiratórias distribuídas principalmente em paralelo. Em suas considerações  $R_{rs,min}$ , que representa compartimentos homogêneos do sistema respiratório, está estreitamente relacionada às propriedades mecânicas das grandes vias aéreas, ou proximais.  $R_{rs,u}$ , que representa compartimentos não homogêneos, relaciona-se às propriedades mecânicas das vias aéreas distais, ou pequenas vias aéreas, que estão sujeitas aos fenômenos de "Pendelluft" e "stress relaxation". Em condições patológicas, estas vias exibem marcada dependência das variações de fluxo e volume. No presente estudo estes conceitos são utilizados na discussão dos resultados obtidos.

Observou-se também que, ultrapassadas as fases iniciais de insuflação do sistema respiratório, os sinais de volume (V) e pressão traqueal ( $P_{tr}$ ) exibiram incremento linear nos pacientes controles (Figura 1) e naqueles com insuficiência respiratória (Figura 2). Este fato indica que as medidas foram feitas dentro dos limites de elastância linear do sistema respiratório. Da mesma maneira, a pausa expiratória permitida entre cada ciclo respiratório assegurou que, ao iniciar-se as medidas, o sistema respiratório encontrava-se relaxado em posição de equilíbrio ao nível da capacidade residual funcional.



### E. Análise Estatística

Neste trabalho os dados obtidos foram submetidos a análise de variância para medidas repetidas. Esta análise é aplicada em experimento onde os indivíduos (pacientes) representam as unidades amostrais e as variáveis (volumes e fluxos) representam os tratamentos.

Foram analisados sete indivíduos normais e sete com SARA. Cada indivíduo foi submetido à determinação de quatro parâmetros ( $E_{rs}$ ,  $R_{rs,max}$ ,  $R_{rs,min}$  e  $R_{rs,u}$ ) e em cada parâmetro foram feitas quatro medidas individuais (variação do volume e do fluxo). As médias e desvios padrão da variável de interesse ( $E_{rs}$ ,  $R_{rs,max}$ ,  $R_{rs,min}$  e  $R_{rs,u}$ ) foram calculados em cada situação experimental. Estabeleceu-se duas hipóteses de interesse:

1) Se as médias de indivíduos normais e com SARA eram iguais em cada situação experimental ( $H_0$ ), ou seja, se as duas populações podiam ser consideradas iguais quanto àquela medida.

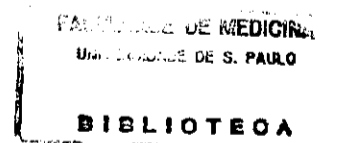
Hipótese nula:  $\mu_N = \mu_I$

Hipótese alternativa:  $\mu_N \neq \mu_I$

onde:

$N$  = Indivíduos controle

$I$  = Indivíduos com SARA



2) Se havia interação entre os indivíduos e a variação do volume ou fluxo.

Hipótese nula:  $\tau_1 = \dots = \tau_p = 0$

Hipótese alternativa:  $\tau_1 \neq 0 \dots \tau_p \neq 0$

$\tau_1$  = Efeito do tratamento I

Para testar estas hipóteses utilizou-se a estatística "F"

$$F = \frac{QME}{QMR}$$

onde: QME = quadrado médio entre os tratamentos

QMR = quadrado médio residual

A estatística "F", sob hipótese zero (H0) ou seja hipótese das médias serem iguais, tem distribuição F-SNEDECOR com  $(p-1)$  e  $(n-1)$  graus de liberdade, onde  $p$  é igual ao número de tratamentos (variação de fluxo e de volume) e  $n$  número de pacientes.

O estudo consiste na observação do comportamento dos dois grupos de indivíduos frente à variação do volume e do fluxo, isto é, comportando-se da mesma maneira ou de maneira diferente.

O nível de significância adotado para testar as hipóteses foi de 5%: é a probabilidade de rejeitar a hipótese H0 sendo a mesma verdadeira, ou em outras palavras, considerar as

médias diferentes sendo as mesmas iguais e considerar que não existe variação do comportamento dos dois grupos frente às mudanças de volume e fluxo, sendo que esta variação existe (179).

O método da análise de variância foi utilizado empregando-se computador de grande porte BMDP-2VC\* para compor o quadro de análise de variância (ANOVA) (24).

As conclusões finais da análise estatística foram obtidas a partir deste quadro.

Uma outra análise estatística foi feita para testar a linearidade da relação entre volume corrente e pressão elástica, para cada um dos 14 indivíduos que compõem este estudo. Na relação estudada colocou-se o valor do volume corrente (8 ml.kg<sup>-1</sup>, 10 ml.kg<sup>-1</sup>, 12 ml.kg<sup>-1</sup> e 14 ml. kg<sup>-1</sup>) versus pressão elástica correspondente.

Para fazer esta análise estimou-se B0, B1 e R<sup>2</sup> em cada situação pelo método dos mínimos quadrados, onde B0 significa a intersecção da reta estimada com a abcissa e B1 a inclinação desta reta.

---

\*BMDP Statistical Software, inc (1985) Manual University of California. Pacote Estatístico instalado no Centro de Computação Eletrônica da USP.

O coeficiente  $R^2$  mede a qualidade do modelo adotado que no presente estudo trata-se de modelo de regressão linear simples.  $R^2$  é um número pertencente ao intervalo (zero a 1). Quando  $R^2 = 1$  o ajuste do modelo é perfeito para  $N > 2$ .

Os cálculos desta análise foram feitos em calculadora científica programável Dismac HF 90/R.

### 3. Resultados

Inicialmente os resultados serão apresentados sob a forma de Tabelas e Gráficos explicativos e a seguir é feita uma análise detalhada de cada variável (Ers, Rrs,max, Rrs,min e Rrs,u), da relação VP individual e a comparação destas médias (VP) entre si.

Nas Tabelas 4 e 5 encontram-se apresentados os valores médios e desvios padrão de Ers, Rrs,max e seus componentes homogêneo Rrs,min e não homogêneo Rrs,u, obtidos a partir do volume corrente constante ( $12 \text{ ml.kg}^{-1}$ ), variando-se o fluxo inspiratório dos pacientes do grupo I (controle) e grupo II (SARA) respectivamente.

TABELA 4

VARIAVEIS RESPIRATORIAS OBTIDAS EM CONDIÇÕES DE ISO-VOLUME NOS  
PACIENTES CONTROLE.

$\dot{V}$ (l.s <sup>-1</sup> )	V (l)	Ers (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> )	Rrs,max (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)	Rrs,min (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)	Rrs,u (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)
			$\dot{V} = 0,5 \text{ l. seg}^{-1}$		
0,569 ±0,008	0,658 ±0,035	22,090 ±1,854	3,052 ±0,287	1,306 ±0,214	1,746 ±0,119
			$\dot{V} = 0,66 \text{ l. seg}^{-1}$		
0,722 ±0,012	0,639 ±0,036	21,554 ±1,841	2,452 ±0,215	1,092 ±0,191	1,364 ±0,045
			$\dot{V} = 0,83 \text{ l. seg}^{-1}$		
0,897 ±0,008	0,635 ±0,030	22,105 ±2,070	2,368 ±0,225	1,087 ±0,177	1,281 ±0,126
			$\dot{V} = 1 \text{ l. seg}^{-1}$		
1,101 ±0,007	0,643 ±0,032	21,779 ±1,670	2,010 ±0,187	1,186 ±0,166	0,839 ±0,049

**Abreviaturas:** Ers = elastância do sistema respiratório;

Rrs,max = resistência total do sistema respiratório;

Rrs,min = resistência homogênea do sistema respiratório;

Rrs,u = resistência não homogênea do sistema respiratório;

$\dot{V}$  = fluxo; V = volume.

Valores são média ±DP de sete pacientes controle (seis determinações/paciente).

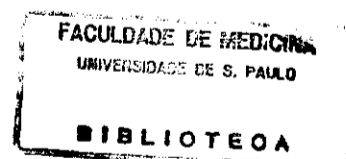


TABELA 5

VARIAVEIS RESPIRATORIAS OBTIDAS EM CONDIÇÕES DE ISO-VOLUME EM  
 PACIENTES COM SINDROME DA ANGUSTIA RESPIRATORIA DO ADULTO.

$\dot{V}$ (l.s <sup>-1</sup> )	V (l)	Ers (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> )	Rrs,max (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)	Rrs,min (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)	Rrs,u (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)
			$\dot{V} = 0,5 \text{ l. seg}^{-1}$		
0,567 ±0,005	0,604 ±0,036	34,620 ± 2,243	6,182 ±0,724	1,704 ±0,294	4,478 ±0,663
			$\dot{V} = 0,66 \text{ l. seg}^{-1}$		
0,701 ±0,014	0,604 ±0,042	33,526 ± 2,531	5,412 ±0,652	1,661 ±0,346	3,752 ±0,692
			$\dot{V} = 0,83 \text{ l. seg}^{-1}$		
0,896 ±0,008	0,598 ±0,046	34,751 ± 2,787	5,285 ±0,593	1,822 ±0,580	3,459 ±0,542
			$\dot{V} = 1 \text{ l. seg}^{-1}$		
1,093 ±0,088	0,597 ±0,048	36,689 ± 3,268	4,212 ±0,737	1,480 ±0,600	2,732 ±0,364

**Abreviaturas:** Ers = elastância do sistema respiratório;  
 Rrs,max = resistência total do sistema respiratório;  
 Rrs,min = resistência homogênea do sistema respiratório;  
 Rrs,u = resistência não homogênea do sistema respiratório;  
 $\dot{V}$  = fluxo; V = volume.

Valores são média ±DP de sete pacientes controle (seis determinações/paciente).



Nas Tabelas 6 e 7 encontram-se os valores médios e desvios padrão de  $E_{rs}$ ,  $R_{rs,max}$ , e seus componentes  $R_{rs,min}$  e  $R_{rs,u}$ , obtidos fixando-se o fluxo inspiratório ( $1 \text{ l. seg}^{-1}$ ), variando-se o volume corrente dos pacientes do grupo I (controle) e grupo II (SARA) respectivamente.

TABELA 6

VARIAVEIS RESPIRATORIAS OBTIDAS EM CONDIÇÕES DE ISO-FLUXO EM PACIENTES CONTROLE.

$\dot{V}$ ( $\text{l. s}^{-1}$ )	V (l)	$E_{rs}$ ( $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}$ )	$R_{rs,max}$ ( $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$ )	$R_{rs,min}$ ( $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$ )	$R_{rs,u}$ ( $\text{cmH}_2\text{O.l}^{-1}.\text{s}$ )
			$V_T = 8 \text{ ml.kg}^{-1}$		
1,091 $\pm 0,008$	0,425 $\pm 0,023$	21,872 $\pm 1,301$	2,231 $\pm 0,137$	1,378 $\pm 0,125$	0,858 $\pm 0,030$
			$V_T = 10 \text{ ml.kg}^{-1}$		
1,105 $\pm 0,004$	0,541 $\pm 0,028$	21,582 $\pm 1,393$	2,743 $\pm 0,219$	1,739 $\pm 0,265$	1,017 $\pm 0,085$
			$V_T = 12 \text{ ml.kg}^{-1}$		
1,101 $\pm 0,007$	0,643 $\pm 0,032$	21,779 $\pm 1,564$	2,010 $\pm 0,187$	1,192 $\pm 0,163$	0,839 $\pm 0,049$
			$V_T = 14 \text{ ml.kg}^{-1}$		
1,105 $\pm 0,005$	0,784 $\pm 0,036$	22,083 $\pm 1,678$	2,472 $\pm 0,146$	1,532 $\pm 0,165$	0,949 $\pm 0,039$

**Abreviaturas:**  $E_{rs}$  = elastância do sistema respiratório;  
 $R_{rs,max}$  = resistência total do sistema respiratório;  
 $R_{rs,min}$  = resistência homogênea do sistema respiratório;  
 $R_{rs,u}$  = resistência não homogênea do sistema respiratório;  
 $\dot{V}$  = fluxo; V = volume;  $V_T$  = volume corrente.  
 Valores são média  $\pm$ DP de sete pacientes controle (seis determinações/paciente).

TABELA 7

VARIAVEIS RESPIRATORIAS OBTIDAS EM CONDIÇÕES DE ISO-FLUXO EM  
 PACIENTES COM SINDROME DA ANGIUSTIA RESPIRATORIA DO ADULTO.

$\dot{V}$ (l.s <sup>-1</sup> )	V (l)	Ers (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> )	Rrs,max (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)	Rrs,min (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)	Rrs,u (cmH <sub>2</sub> O.l <sup>-1</sup> .s)
			$V_T = 8 \text{ ml.kg}^{-1}$		
1,080 ±0,007	0,409 ±0,030	35,112 ±3,029	4,212 ±0,815	2,072 ±0,643	2,143 ±0,314
			$V_T = 10 \text{ ml.kg}^{-1}$		
1,098 ±0,006	0,501 ±0,042	34,501 ±2,722	4,322 ±0,961	1,873 ±0,925	2,455 ±0,316
			$V_T = 12 \text{ ml.kg}^{-1}$		
1,104 ±0,003	0,597 ±0,047	36,120 ±2,999	4,326 ±0,968	1,901 ±0,913	2,424 ±0,419
			$V_T = 14 \text{ ml.kg}^{-1}$		
1,108 ±0,002	0,690 ±0,058	36,260 ±3,099	4,634 ±0,805	1,726 ±0,701	2,904 ±0,523

**Abreviaturas:** Ers = elastância do sistema respiratório;  
 Rrs,max = resistência total do sistema respiratório;  
 Rrs,min = resistência homogênea do sistema respiratório;  
 Rrs,u = resistência não homogênea do sistema respiratório;  
 $\dot{V}$  = fluxo; V = volume;  $V_T$  = volume corrente.  
 Valores são média ±DP de sete pacientes controle (seis  
 determinações/paciente).

A Tabela 8 configura o resumo dos resultados obtidos em relação a dependência das propriedades mecânicas do sistema respiratório (Ers, Rrs,max, Rrs,min e Rrs,u) às variações do volume e fluxo inspiratório, bem como, as médias analisadas do ponto de vista estatístico.

TABELA 8

## RESUMO DOS RESULTADOS

Variáveis	Médias	Dependência ao Volume		Dependência ao Fluxo	
		Grupo I	- II	Grupo I	- II
Ers	Diferentes*	não	não	não	não
Rrs,min	Iguais**	não	não	não	não
Rrs,max	Diferentes*	não	sim	sim	sim
Rrs,u	Diferentes*	não	sim	sim	sim

\* Diferentes = do ponto de vista de análise estatística

\*\* Iguais = do ponto de vista de análise estatística

Grupo I = controle      Grupo II = SARA

Ers = elastância do sistema respiratório

Rrs,min = resistência homogênea do sistema respiratório

Rrs,max = resistência máxima do sistema respiratório

Rrs,u = resistência não homogênea do sistema respiratório

Na Figura 3 podem ser vistas as médias das elastâncias do sistema respiratório ( $E_{rs}$ ) a diferentes fluxos inspiratórios ( $\dot{V}$ ), mantendo-se o volume corrente constante.

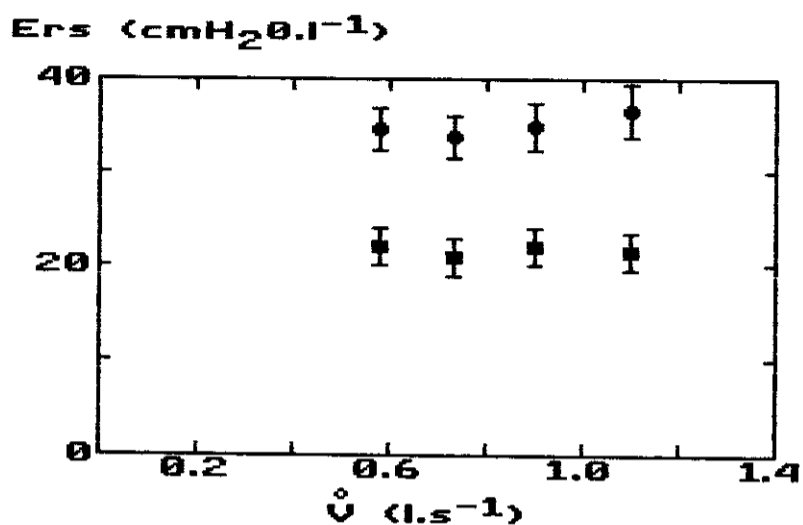


Figura 3: Elastância do sistema respiratório ( $E_{rs}$ ) a diferentes fluxos inspiratórios ( $\dot{V}$ ), mantendo-se constante o volume corrente ( $12 \text{ ml.kg}^{-1}$ ). Cada ponto corresponde à média de sete pacientes (seis determinações por paciente). As barras representam o desvio padrão ( $\pm 1$ ). Os quadrados simbolizam os pacientes controle e os círculos referem-se aos pacientes com SARA.

Na Figura 4 estão representadas as médias das elastâncias do sistema respiratório ( $E_{rs}$ ) versus diferentes volumes.

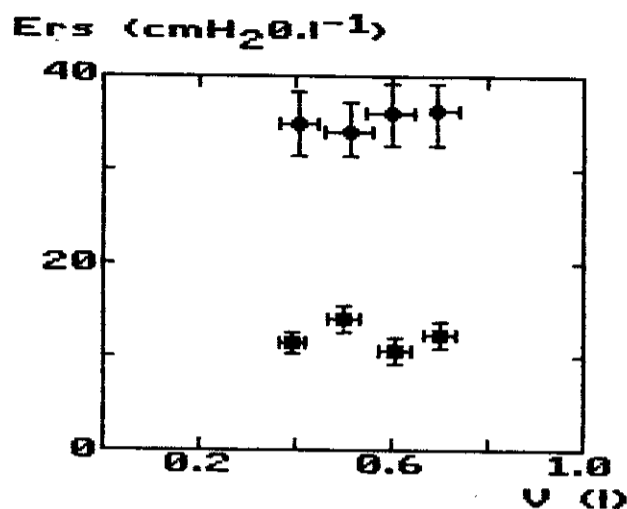
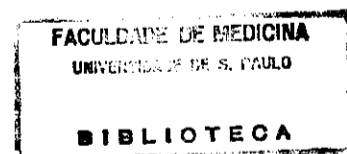


Figura 4: Elastância do sistema respiratório ( $E_{rs}$ ) a diferentes volumes ( $V$ ), mantendo-se constante o fluxo inspiratório ( $1 \text{ l. seg}^{-1}$ ). Cada ponto representa a média de sete pacientes (seis determinações por paciente). As barras representam o desvio padrão ( $\pm 1$ ). Os quadrados simbolizam os pacientes controle, os círculos referem-se aos pacientes com SARA.

Na Figura 5 estão representadas as médias das resistências do sistema respiratório ( $R_{rs,max}$ ,  $R_{rs,min}$  e  $R_{rs,u}$ ) versus diferentes fluxos inspiratórios.

Na Figura 6 estão representadas as médias das resistências do sistema respiratório ( $R_{rs,max}$ ,  $R_{rs,min}$  e  $R_{rs,u}$ ) versus diferentes volumes corrente.



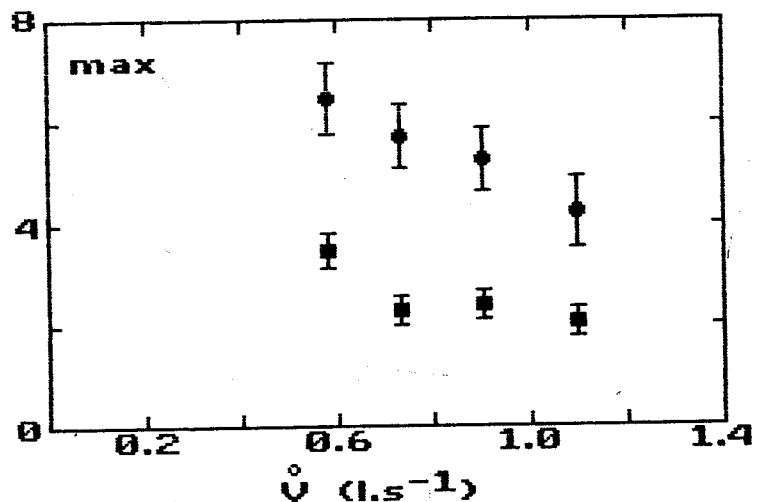
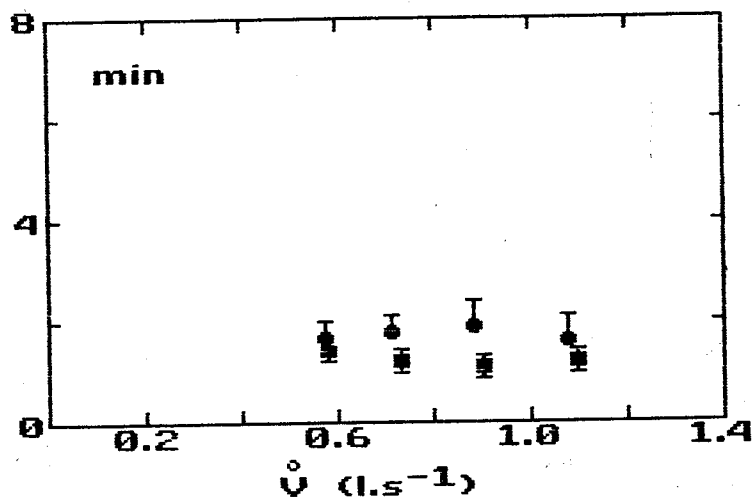
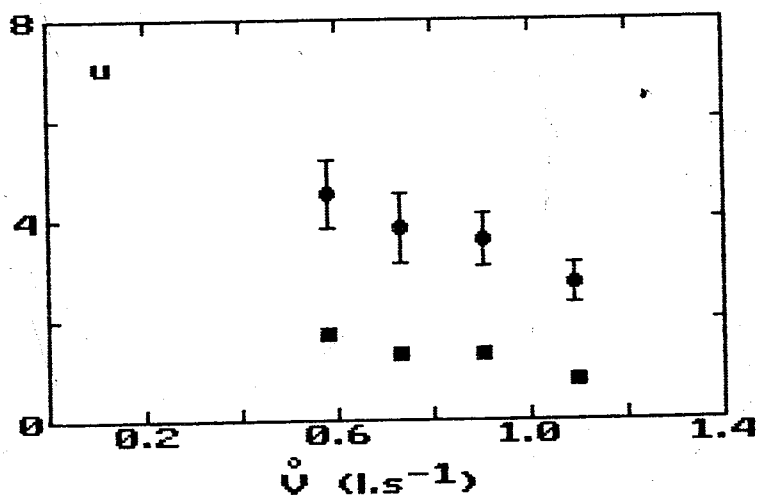
Rrs (cmH<sub>2</sub>O.l<sup>-1</sup>.s)Rrs (cmH<sub>2</sub>O.l<sup>-1</sup>.s)

Figura 5: Representa as resistências do sistema respiratório (Rrs) a diferentes fluxos inspiratórios ( $\dot{V}$ ), mantendo-se constante o volume corrente (12 ml.kg<sup>-1</sup>). De cima para baixo os quadros correspondem respectivamente, à resistência total (Rmax), homogênea (Rmin) e não homogênea (Ru) do sistema respiratório. Cada ponto significa a média de sete pacientes (seis determinações por paciente). As barras representam o desvio padrão ( $\pm 1$ ). Os quadrados correspondem aos pacientes controle e os círculos aos pacientes com SARA.

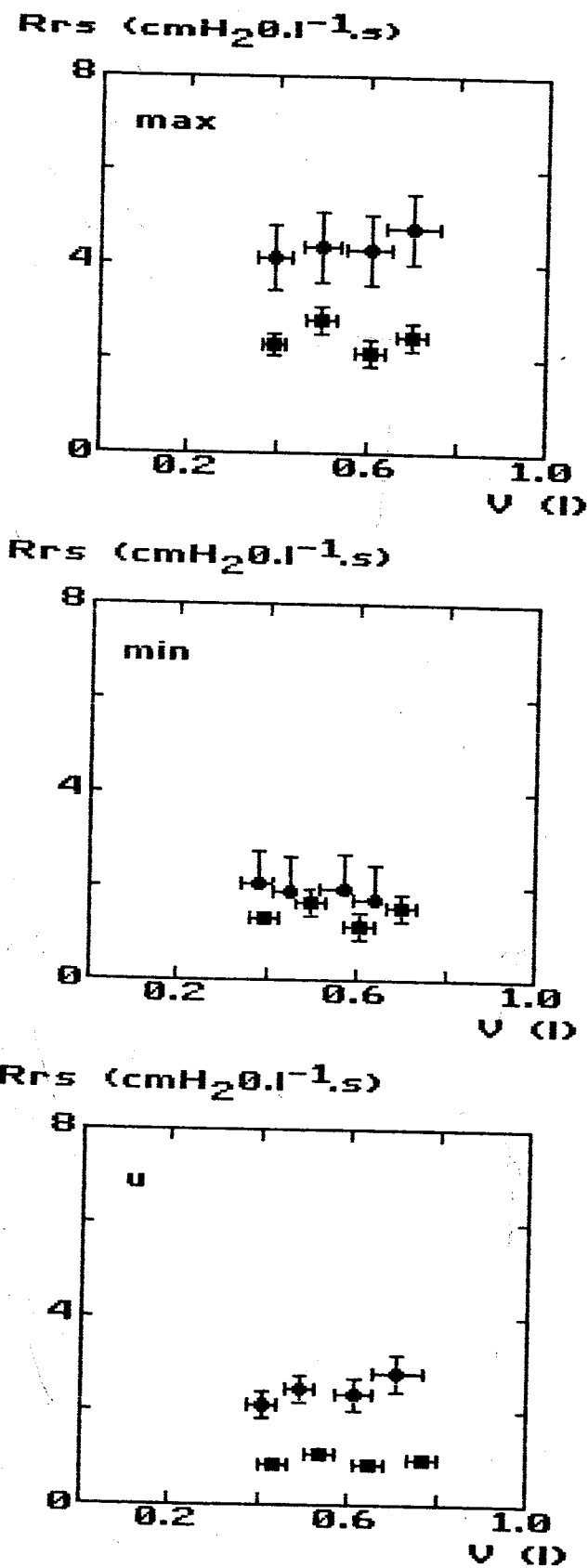
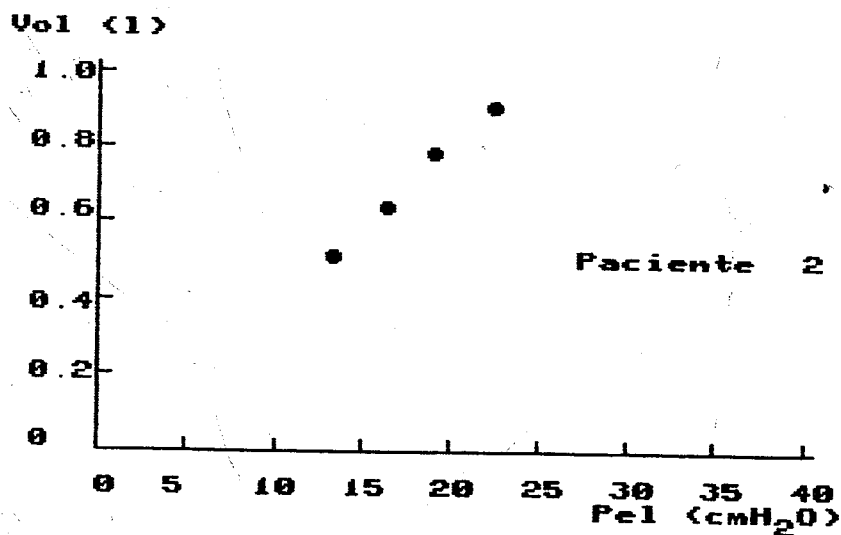
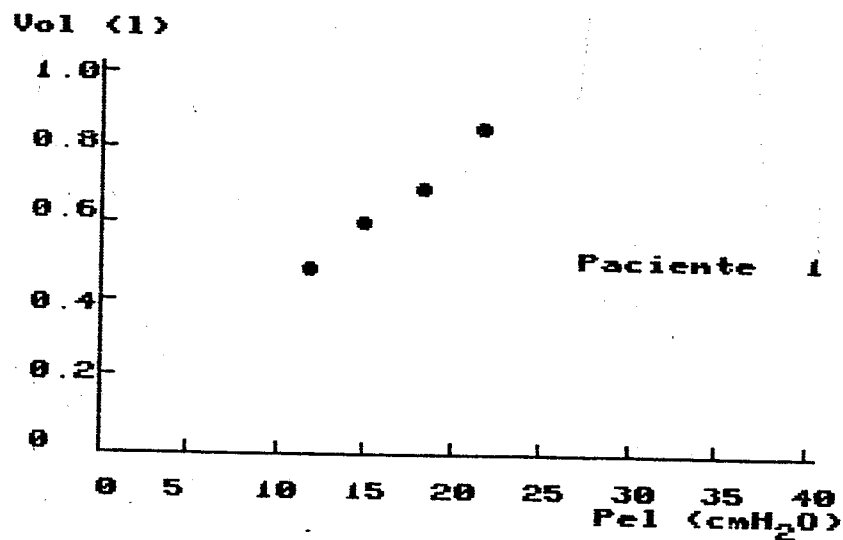


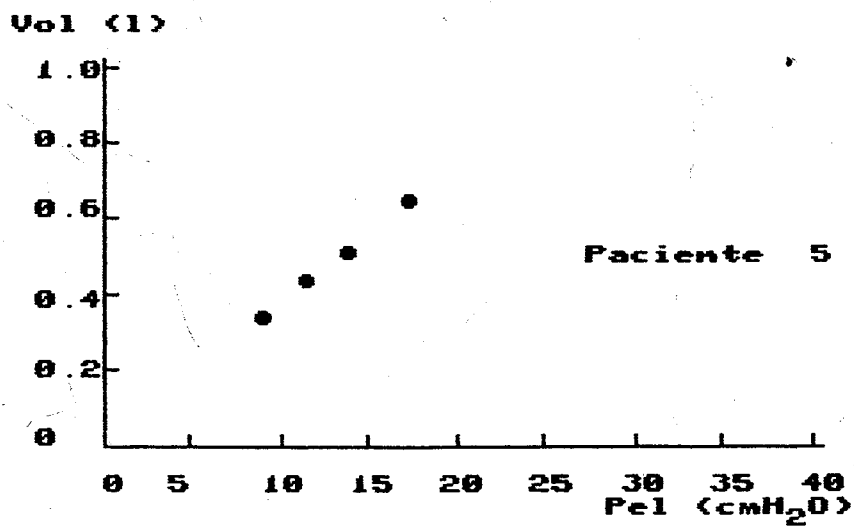
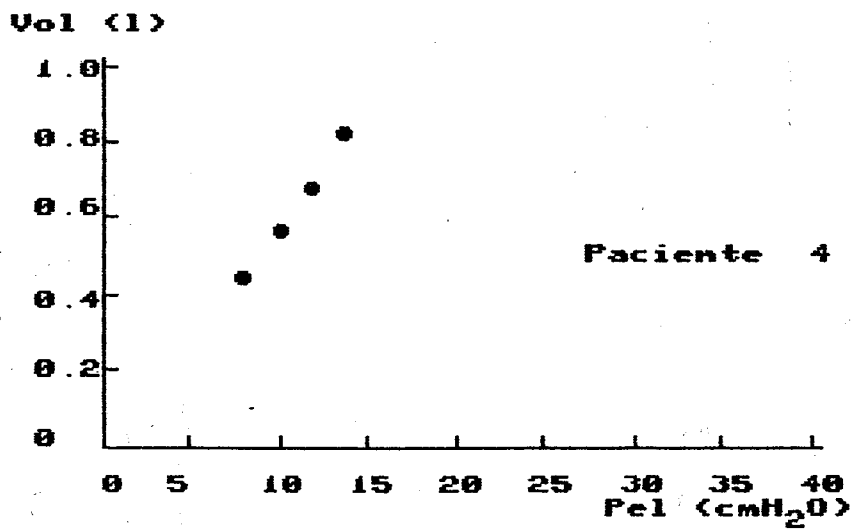
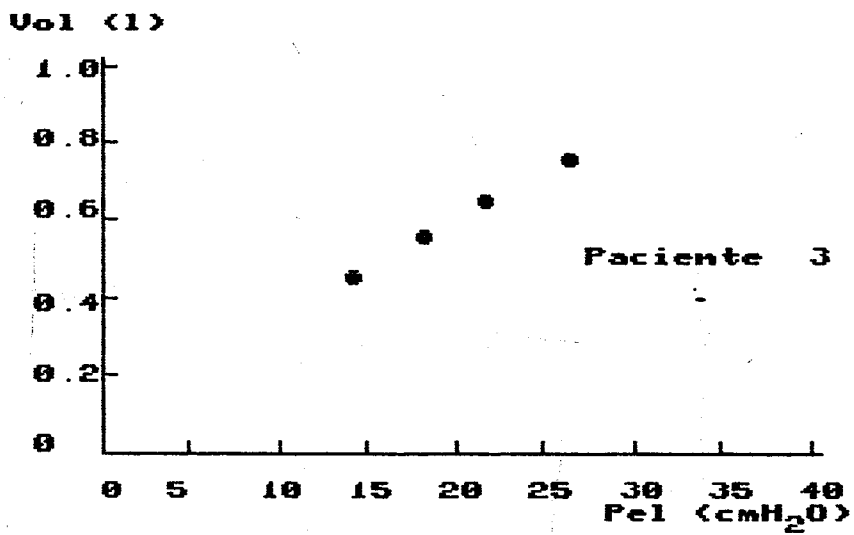
Figura 6: Resistências do sistema respiratório ( $R_{rs}$ ) a diferentes volumes ( $V$ ) mantendo-se constante o fluxo inspiratório ( $1 \text{ l. seg}^{-1}$ ). De cima para baixo os quadros correspondem respectivamente à resistência total ( $R_{max}$ ), homogênea ( $R_{min}$ ) e não homogênea ( $R_u$ ) do sistema respiratório. Cada ponto simboliza a média dos sete pacientes (seis determinações por paciente), as barras representam o desvio padrão ( $\pm 1$ ). Quadrados simbolizam os pacientes controle e os círculos referem-se aos pacientes com SARA.

Nas Figuras 7 e 8 estão representadas as curvas de volume corrente versus pressão elástica (VP) dos pacientes do grupo I (controle) e do grupo II (SARA), respectivamente.

### Controle







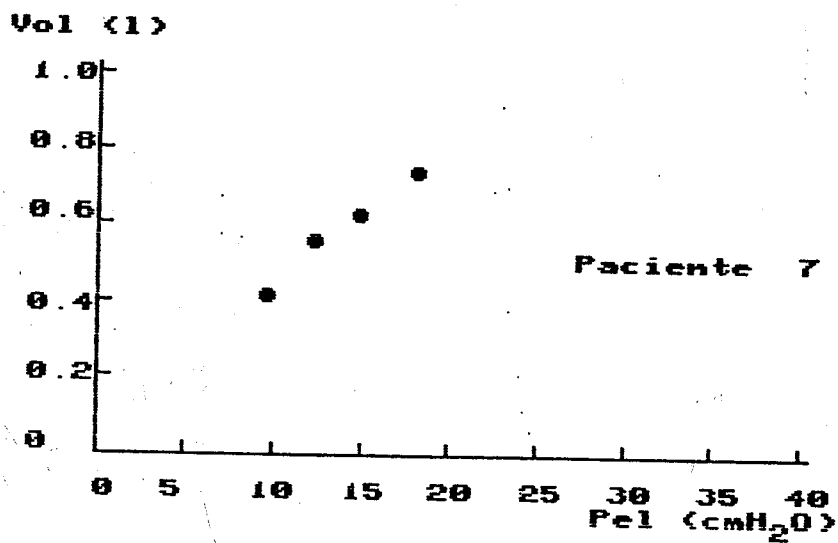
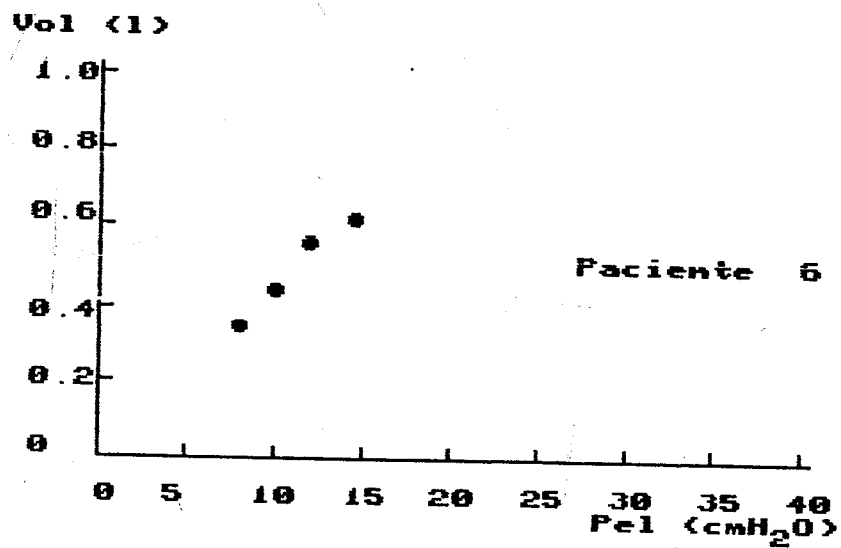
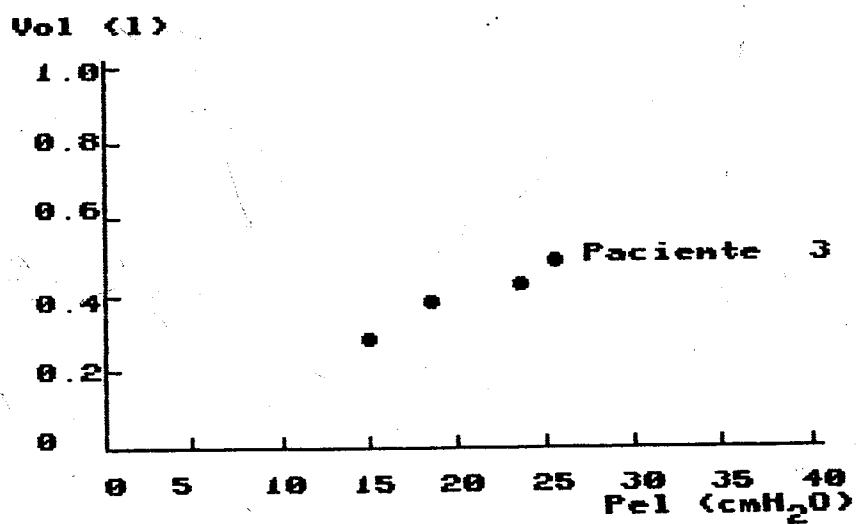
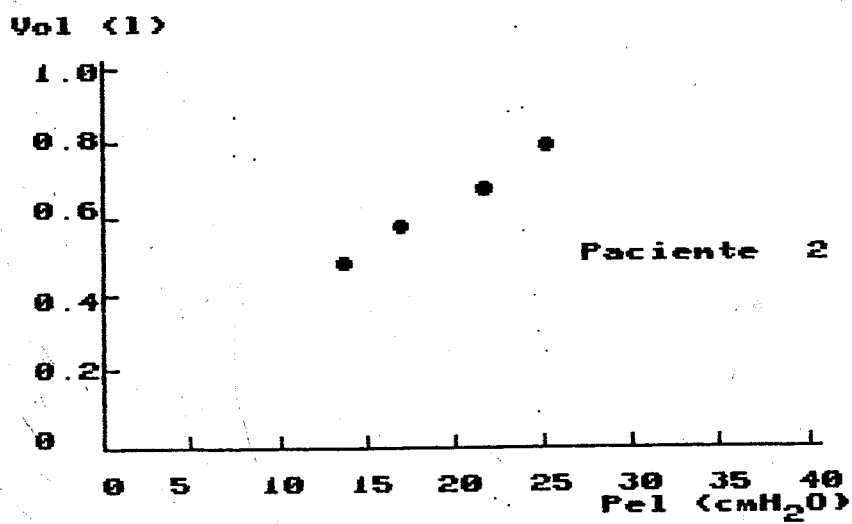
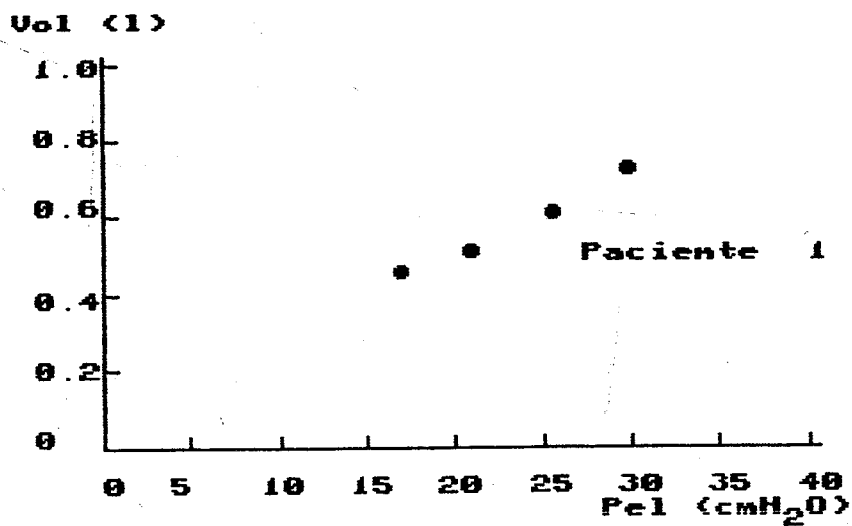
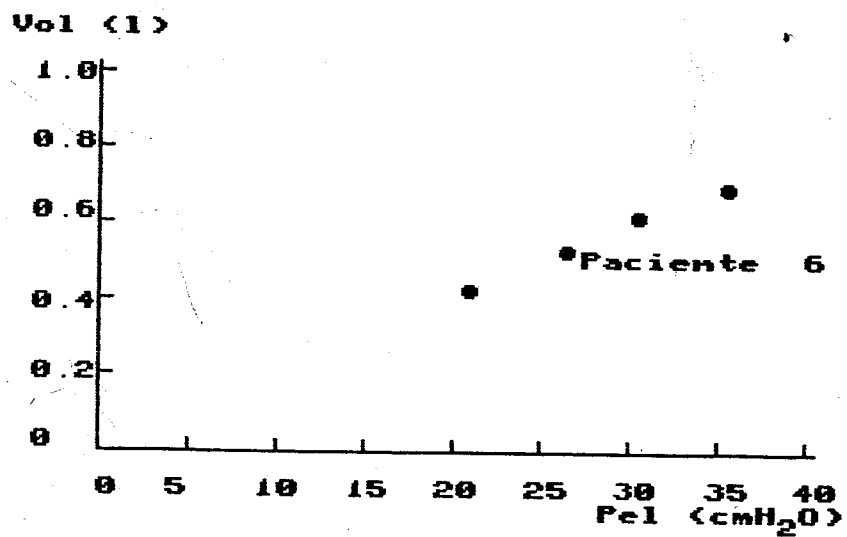
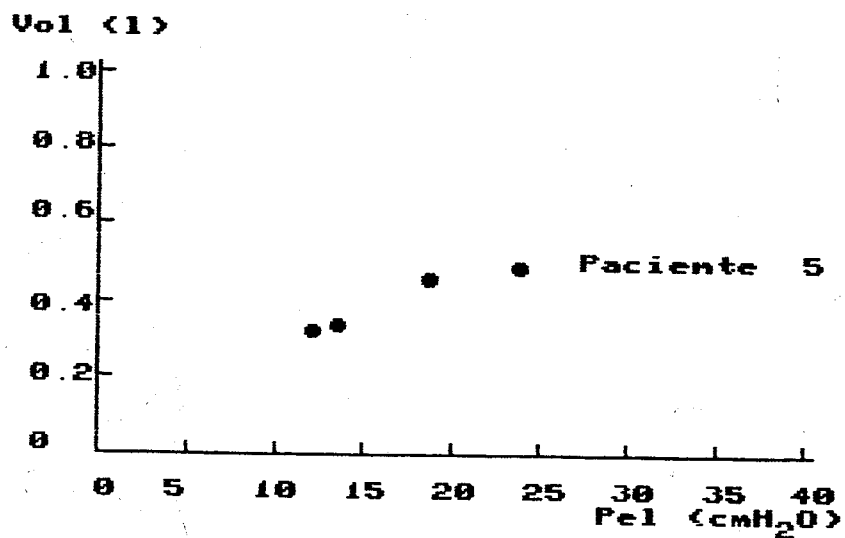
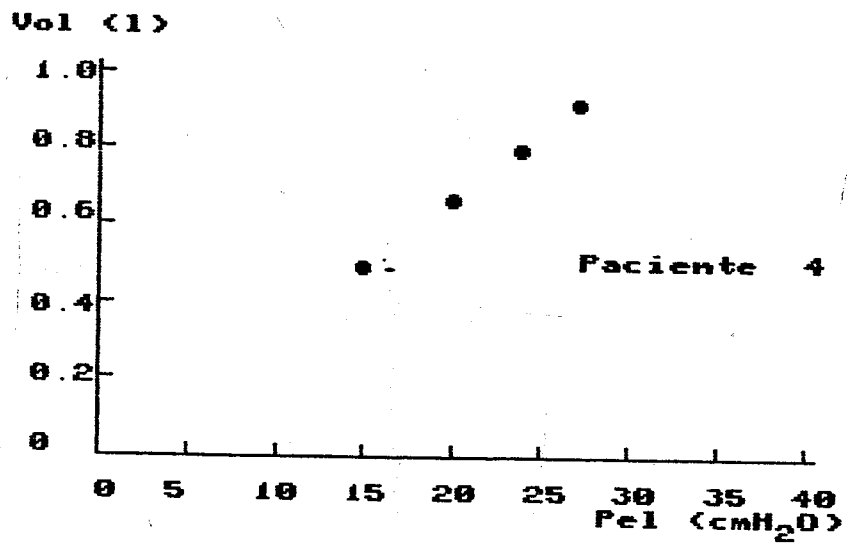


Figura 7: Curvas VP dos sete pacientes controle (grupo I). Cada gráfico corresponde à relação volume corrente e pressão elástica de um indivíduo normal. Os pontos representam a média de seis determinações, V: volume corrente em litros, Pel: pressão elástica no sistema respiratório em cmH<sub>2</sub>O.

## SARA





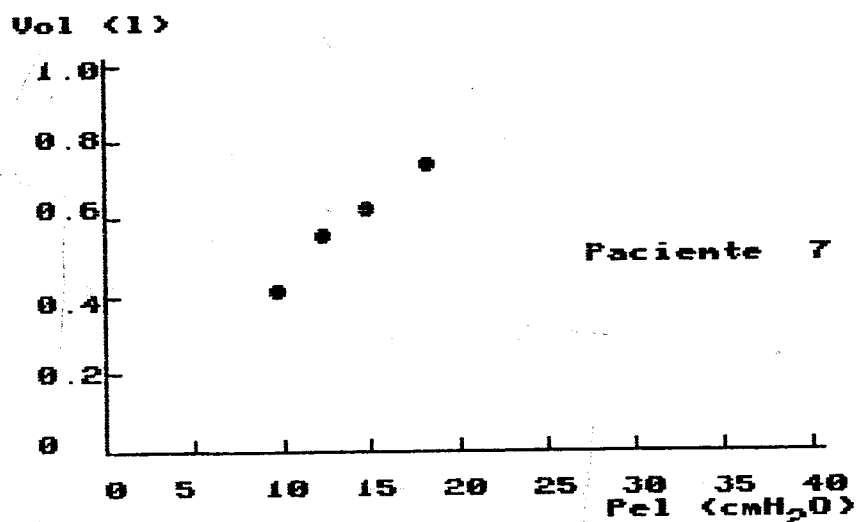


Figura 8: Curvas VP dos sete pacientes com SARA (grupo II). Cada gráfico corresponde à relação volume corrente e pressão elástica de cada indivíduo com SARA. Os pontos representam a média de seis determinações, V: volume corrente em litros, Pel: pressão elástica do sistema respiratório em cmH<sub>2</sub>O.

A Figura 9 compara a média das relações VP dos sete pacientes controle com a dos sete pacientes com SARA.

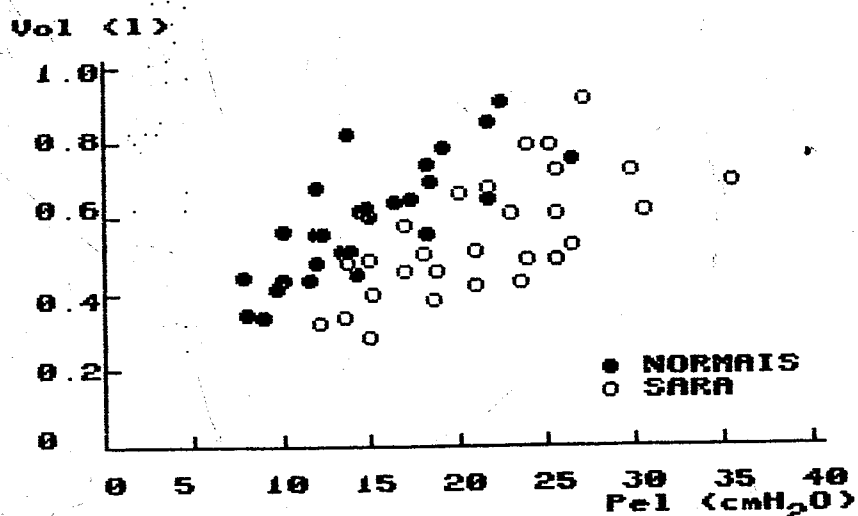


Figura 9: Relação VP dos pacientes de ambos os grupos. Nesta figura são observados os valores médios da relação volume-pressão dos pacientes controle (círculos cheios) e dos pacientes com SARA (círculos vazios). Cada ponto representa a média de sete pacientes (seis determinações por paciente), V: volume em litros, Pel (cmH<sub>2</sub>O): pressão elástica em cmH<sub>2</sub>O.

**Ers:** As médias das elastâncias do sistema respiratório dos pacientes com SARA, estão significativamente mais elevados do que aquelas dos pacientes controle. As médias dos pacientes controle encontram-se dentro dos limites de normalidade (Tabelas 4,5,6,7). Este fato comprova o grave comprometimento elástico do sistema respiratório observado nos pacientes com SARA. As Figuras 3 e 4 comprovam que nos pacientes com SARA e controle, não existe dependência entre Ers e os valores de volume corrente e fluxos inspiratórios utilizados. Este fato demonstra que não se atingiu zonas menos complacentes do pulmão dentro da faixa dos parâmetros selecionados, que são os habitualmente utilizados na assistência ventilatória. Visando detalhar esta observação, estabeleceu-se a relação entre volume corrente e a pressão elástica durante a inspiração (curvas VP) para cada indivíduo deste estudo, sejam controle ou com SARA. As curvas VP individuais representadas nas Figuras 7 e 8, comprovam a linearidade do sistema como atestam os índices de correlação, todos próximos a 1. A mesma observação pode ser comprovada inspeccionando-se a Figura 9 que representa os valores médios de V de Pel,rs dos grupos I e II. Em todas as situações estudadas, ou seja, para cada paciente, obteve-se  $R^2$  próximo a 1, significando que volume e pressão possuem dependência linear simples.

**Rrs,max:** Os valores médios de Rrs,max são significativamente mais elevados nos pacientes com SARA. Este fato pode ser visto inspeccionando-se as Tabelas 4,5,6 e 7, quando comprovam-se as profundas alterações das propriedades resistivas que ocorrem nos pacientes com SARA. Os resultados referentes à dependência de Rrs,max às variações do fluxo e volume inspiratório serão vistos separadamente.

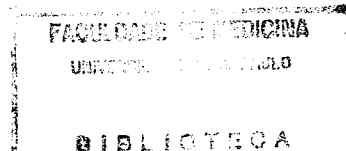
a) Dependência ao fluxo

Rrs,max diminui significativamente em ambos os grupos, quando, fixando-se o volume, aumenta-se o fluxo inspiratório progressivamente. Este fenômeno foi mais evidente nos pacientes com SARA, como pode ser observado na Figura 5.

b) Dependência ao volume

Rrs,max aumenta significativamente nos pacientes com SARA, a medida que se eleva o volume corrente utilizado, mostrando que nestes pacientes em questão as propriedades resistivas projetadas em Rrs,max são dependentes do volume corrente. Este fato pode ser verificado na Figura 6. Nos pacientes controle este fenômeno não ocorreu.

**Rrs,min:** As médias de Rrs,min não diferem estatisticamente em ambos os grupos de pacientes. Esta observação pode ser vista nas Tabelas 4,5,6 e 7.



Não existe dependência desta variável às variações do volume e fluxo inspiratório. Isto pode ser verificado observando-se as Figuras 5 e 6.

Rrs,u: Os valores de Rrs,u estão significativamente mais elevados nos pacientes com SARA em comparação aos controle. Este fato pode ser observado nas Tabelas 4,5,6 e 7.

a) Dependência ao fluxo

Fixando-se o volume corrente e variando o fluxo inspiratório observa-se queda significativa de Rrs,u nos dois grupos de pacientes. Esta queda é mais pronunciada nos pacientes com SARA (Figura 5).

b) Dependência ao volume

Fixando-se o fluxo inspiratório e variando-se o volume (Figura 6), observa-se significativa elevação de Rrs,u nos pacientes com SARA, mostrando a dependência desta variável ao aumento do volume. Esta dependência não ocorre nos pacientes controle (Figura 6).



#### 4. Comentários

FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
BIBLIOTECA

### A. Considerações Gerais

A avaliação das propriedades mecânicas do sistema respiratório em pacientes com insuficiência respiratória aguda ventilados artificialmente raramente é realizada. Isto resulta do fato de que em Unidades de Tratamento Intensivo os testes de avaliação das propriedades mecânicas do sistema respiratório são muito difíceis de serem realizados (158). Este conceito, no entanto, não corresponde à realidade dos fatos, uma vez que com algum equipamento portátil, como pneumotacógrafos e transdutores eletrônicos de pressão, podem ser obtidas rapidamente informações importantes sobre a mecânica respiratória dos pacientes sob ventilação mecânica. As medidas de elasticidade e resistência do sistema respiratório e de seus subcomponentes, pulmões e parede torácica, podem ser utilizadas para a avaliação e

estabelecimento de prognóstico dos pacientes submetidos a ventilação mecânica.

As técnicas mais modernas de avaliação mecânica do sistema respiratório, como a utilizada no presente estudo, permitem traçar perfil extenso do comportamento biofísico do sistema, a partir da análise das variáveis de interesse (pressão elástica e resistiva, volume e fluxo aéreo) em situações estáticas e dinâmicas. Essas técnicas permitem a determinação das propriedades do sistema e sua dependência da frequência (ou seja, distribuição do ar e propriedades visco-elásticas), bem como sua elasticidade estática podem ser determinadas.

A aplicação destes conhecimentos no tratamento dos doentes em insuficiência respiratória aguda ainda não está determinada, mas certamente será significativa. Como exemplo, estas técnicas permitem verificar se a expiração é limitada por compressão dinâmica das vias aéreas (B4), se a frequência respiratória ajustada no aparelho é compatível com a constante de tempo do sistema respiratório do paciente, se o volume corrente ofertado ao paciente está dentro da faixa de segurança para evitar barotraumas, além de outras informações de interesse para o intensivista.

Estes dados, embora sejam de capital importância, norteando o acompanhamento clínico do paciente e orientando o ajuste

dos controles do respirador, ainda demandam impressão e cálculo manual, o que dificulta condutas imediatas e utilização em larga escala nas UTIs.

Parte destas dificuldades foram ultrapassadas, se considerarmos que os respiradores microprocessados da mais recente geração são dotados de pneumotacógrafos, transdutores e integradores, com saída para registro gráfico, permitindo a medida da complacência estática e resistência total do sistema respiratório em tempo real. Estes valores podem ser vistos continuamente no painel destes aparelhos. A revolução tecnológica que os fabricantes estão dotando os novos respiradores refletem a exigência que o moderno tratamento da insuficiência respiratória requer durante assistência ventilatória prolongada (177). Recentes programas de computação permitem que, em exíguo espaço de tempo, as variáveis de mecânica respiratória estejam disponíveis ao médico na avaliação diária dos pacientes na UTI, ou sob anestesia geral no Centro Cirúrgico.

No entanto, os resultados fornecidos pelos ventiladores mais sofisticados não consideram os fatores primordiais que podem levar a erros grosseiros de medida, tais como a existência de PEEP<sub>i</sub>, o tempo de fechamento do sistema de válvulas, a resistência e elasticidade dos tubos orotraqueais e conexões e a dependência de volume da elasticidade do sistema respiratório. Assim sendo, é necessário o desenvolvimento de

programas de computação mais completos que permitam suprir estas deficiências, diminuindo a lacuna existente entre os recursos do aparelho e a sua capacidade de avaliar corretamente as propriedades mecânicas do sistema.

Nosso estudo foi direcionado para a análise do sistema respiratório como um todo, e a escolha foi devida a dois aspectos. Primeiramente procurou-se um método que fosse o menos invasivo possível, que pudesse ser realizado repetidas vezes no mesmo paciente e aplicado em larga escala. Em segundo, as medidas da pressão pleural não constituem uma tarefa fácil na prática diária. Para conhecer-se detalhadamente as propriedades mecânicas do pulmão e parede torácica em separado é necessário obter-se a medida indireta da pressão intrapleural através da colocação de um cateter intra-esofágico (153). Muitos investigadores têm questionado a validade das medidas de pressão intra-esofágica como sendo representativa da pressão intrapleural média em pacientes na posição supina ou na presença de doença pulmonar difusa. Nessas situações, as diferenças regionais da mecânica respiratória são muito significativas, o que falsearia a estimativa da pressão intrapleural via cateter intra-esofágico (120).

Embora, bem tolerada e sem riscos, a introdução do cateter intra-esofágico é fácil nos pacientes colaborativos e não entubados, e mais difícil nos pacientes entubados ou

anestesiados. Esta monitorização pela manipulação de vias internas também é considerada invasiva.

Outro aspecto a ser considerado é a monitorização da pressão esofágica por períodos prolongados de tempo. Nessas condições, se comparada com a facilidade de obtenção das outras variáveis da mecânica respiratória, a manutenção do cateter intra-esofágico, ou sua reinserção repetidas vezes, mostra-se pouco factível. Para que a medida da pressão seja confiável requer-se constante verificação da posição distal do cateter, bem como do volume do balão. Freqüentemente a captação e registro dos sinais de pressão esofágica sofrem interferência dos batimentos cardíacos e dos movimentos respiratórios, prejudicando a interpretação e análise deste sinal biológico.

Embora, reconheça-se a importância dos componentes elásticos e resistivos do pulmão e parede torácica em separado, como demonstram trabalhos recentes (7.113), optou-se neste estudo pela sua não utilização. A justificativa vai de encontro às já expostas neste texto, principalmente aquelas referentes às variações regionais de mecânica respiratória existentes em pacientes com lesões pulmonares graves.

A título de estudos no futuro, Sacker et alii (143) descreveram método inédito e alternativo que evita os inconvenientes já apontados na determinação da pressão

intra-esofágica. A pressão intrapleural é obtida de maneira não invasiva utilizando-se pletismografia de superfície em vez de medição da pressão intra-esofágica. Este método baseia-se nos movimentos da fossa supra-esternal durante os movimentos respiratórios. As variações no diâmetro desta fossa captadas pela pletismografia correlacionam-se estreitamente com a pressão intra-esofágica. Utilizando-se técnica de calibração apropriada é possível estimar continuamente a pressão intrapleural obtendo-se a mecânica do pulmão e parede torácica em separado (143, 184).

Nesta mesma linha de considerações verifica-se hoje um grande contraste entre o crescimento desproporcional do número de pacientes que necessita de ventilação artificial em comparação à aplicação dos métodos para medir as variáveis de mecânica respiratória. Estão sendo incorporados recursos tecnológicos sofisticados aos respiradores que os dotam de novos tipos de ventilação como a pressão de suporte ventilatório (PSV) e a ventilação mandatória mínima (MMV), que em conjunto com diferentes padrões de fluxo inspiratório (acelerativo, desacelerativo, quadrado e sinusoidal) tem possibilitado a aplicação de novos conceitos de ventilação (57, 108, 125, 155). Esses conceitos, tais como inspiração-expiração reversa, pressão positiva com decompressão rápida nas vias aéreas, entre outros, trouxeram grande expectativa. Apesar de recentes, e com

pouca base experimental e clínica, estes conceitos e tipos de ventilação são anunciados como vantajosos aos pacientes com insuficiência respiratória podendo oferecer melhora na relação ventilação/perfusão, menor repercussão hemodinâmica, menor pressão das vias aéreas, redução do trabalho inspiratório, melhor distribuição do fluxo inspiratório, entre outros (125). A distância existente entre a grande quantidade de opções que oferecem os respiradores, frente a diferentes lesões pulmonares em variados estágios evolutivos, preocupa e angustia quem maneja diariamente pacientes sob ventilação artificial na hora da escolha da melhor opção dos parâmetros ventilatórios. Faz-se mister, o desenvolvimento de meios adequados de racionalização da técnica ventilatória. Nada mais sensato que aprofundar-se no estudo das propriedades mecânicas as quais podem responder com muito mais objetividade quanto à melhor opção ventilatória do que as tradicionais avaliações gasométricas.

Os estudos realizados neste trabalho foram centrados no comportamento resistivo do sistema respiratório e na dependência de frequência desse sistema quando submetido a diferentes volumes e fluxos, aspecto fundamental na opção do fluxo ideal para atingir melhor distribuição do ar inspirado. Face a esta complexidade a discussão dos resultados obtidos com referência à medida das propriedades elásticas e resistivas neste estudo será feita em separado.



Evidências recentes mostram que a contribuição das vias aéreas periféricas para a resistência total do sistema respiratório pode ser muito mais significativa do que previamente relatado (77). A relação pressão-volume tem sido também objeto de profundas preocupações no tocante à escolha do volume corrente ideal.

## B. Determinação da Elastância do Sistema Respiratório

A elastância do sistema respiratório tem sido obtida por simples determinação de volume e pressão durante oclusão no final da inspiração (17,180). Este tipo de abordagem baseia-se em duas pressuposições fundamentais: 1) que as propriedades elásticas do sistema respiratório sejam constantes na faixa de variação do volume corrente. 2) que o volume ao final da expiração durante a ventilação mecânica corresponda ao volume do sistema respiratório relaxado em posição de equilíbrio.

Entretanto, em algumas situações estas duas condições podem não ser preenchidas. Os pacientes ventilados artificialmente podem ter variações da capacidade residual funcional em relação àquela do sistema respiratório relaxado. Este fato pode acontecer na ausência de PEEP ou atividade respiratória ativa. O fenômeno que determina este importante fato decorre do excessivo tempo requerido para a expiração face a uma elevada resistência expiratória (83). Isto pode ser agravado por ajustes inadequados do respirador, como frequência respiratória elevada e tempo expiratório curto. A expiração incompleta aumenta o volume pulmonar, fato este que equivale ao uso deliberado da pressão positiva expiratória. Este fenômeno é denominado PEEP intrínseca (PEEPi) (142) ou auto-PEEP (124). Pelo efeito PEEPi as forças oponentes à

inspiração espontânea, representadas pela pressão de recolhimento elástico dos pulmões, tornam-se mais difíceis de serem vencidas. Isto representa trabalho adicional aos músculos respiratórios, com aumento do consumo de oxigênio no caso do paciente em processo de retirada do respirador (85), ou mesmo perda de volume e aumento do espaço morto quando da utilização de aparelhos de ventilação ciclados a pressão.

Implicações práticas deste fato são as tentativas frustradas e mal explicadas de "desmame" do respirador artificial. Alguns estudos mostram, inclusive, que a presença de PEEPi representa mal prognóstico no desmame do respirador (130).

A diminuição do retorno venoso e o aumento da pressão média intratorácica, fatos que comprometem a função cardíaca, têm sido detectados na vigência de PEEPi (93,124). Nos pacientes com SARA a presença de PEEPi pode ter importantes implicações para a determinação da PEEP ideal a ser utilizada nestes pacientes (142,180). Também a presença da PEEPi pode levar a desvios nas determinações convencionais de complacência estática (80).

Estes fatos mostram a importância das determinações periódicas das propriedades mecânicas do sistema respiratório, neste caso em particular, das propriedades elásticas. Em pacientes com SARA a determinação seriada da

complacência estática (Crs,est), ou da elastância estática (Ers,est), tem sido largamente utilizada como parâmetro de avaliação e prognóstico (158). Nestes pacientes o aumento progressivo da elastância estática do sistema respiratório é relacionado à progressão do edema do interstício para o alvéolo, caracterizando a perda de unidades alveolares pelo seu preenchimento por líquido inflamatório (157). Em 12 pacientes com SARA Agostoni et alii (1) mostraram que no primeiro dia de ventilação mecânica a Crs,est estava em torno de  $0,037 \pm 0,007$  l/cm de H<sub>2</sub>O, valor este que é 1/3 do valor normal (1).

Cumprir notar que estes dados não foram corrigidos quanto à presença de PEEPi. Na maior parte dos dados apresentados na literatura não há referência se esta correção foi ou não feita. Em pacientes com SARA a diferença percentual entre valores corrigidos e não corrigidos de Crs ou Ers estática pode atingir em média 30% (142).

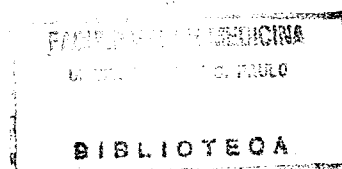
Em seu estudo, Rossi et alii (142) demonstraram que a presença da PEEPi varia de acordo com a magnitude do tempo expiratório (TE) e do valor de PEEP extrínseca aplicado. O efeito do TE na formação do valor de PEEPi depende do tempo permitido para a expiração passiva. Isto é determinado pela pressão de recolhimento elástico da inspiração precedente e pela resistência total ao fluxo exercida pelo próprio sistema respiratório (Rrs), tubo endotraqueal e circuitos

expiratórios do respirador. Quanto maior a elastância (menor distensibilidade), mais rápido o pulmão tende a se esvaziar. Contrariamente, quando a resistência expiratória estiver elevada, mais lento será o esvaziamento pulmonar. Por outro lado, a PEEPi diminui frente ao aumento concomitante da PEEP extrínseca aplicada no respirador.

Em pacientes com acentuada obstrução das vias aéreas (DPOC) a velocidade da expiração pode estar gravemente limitada pela compressão dinâmica das vias aéreas intratorácicas favorecendo a instalação do fenômeno PEEPi freqüente nos pacientes sob ventilação assistida (84,82). Estas considerações mostram que a presença de PEEPi é bastante freqüente em pacientes ventilados artificialmente, portanto devem ser tomados cuidados com os "métodos convencionais" de avaliação de Crs,est ou Ers,est, que podem ter seus valores falseados. Neste trabalho, no capítulo de métodos, foram colocados os meios para identificar-se a presença ou não de PEEPi nos pacientes estudados. Maiores considerações serão feitas posteriormente na análise detalhada dos resultados.

Os pulmões são estruturas elásticas, expandem quando forças são aplicadas e recolhem-se passivamente quando as mesmas são retiradas. O tecido pulmonar também possui propriedades viscosas, respondendo às forças aplicadas com algum grau de deformação. Assim os pulmões têm propriedades visco-elásticas (28). A distensibilidade pulmonar deve-se a

fibras elásticas e colágenas. O recolhimento elástico dos pulmões é relacionado à disposição espacial dessas fibras ao redor dos alvéolos e ductos alveolares. A parede alveolar distende e retorna à posição primitiva sem perder a configuração espacial (54). O surfactante alveolar também contribui consideravelmente para o recolhimento elástico pulmonar, sendo que a altos volumes de insuflação esse surfactante é o maior responsável pela força de recolhimento elástico (8). Em um mesmo volume pulmonar observa-se que a pressão de recolhimento elástico é sempre menor na expiração quando comparada à inspiração (101). A este fenômeno denomina-se histerese (Figura 10). Em grande parte a histerese pulmonar é função do surfactante alveolar. Como consequência da força de recolhimento elástico, a pressão alveolar é maior que a pressão na superfície pleural. Na prática estas diferenças de pressão podem ser rapidamente determinadas quando as vias aéreas estão abertas e não há fluxo aéreo (condição estática) ou ele é pequeno (condição quase estática), condições sob as quais a diferença de pressão entre as vias aéreas e os alvéolos pode ser negligenciada.



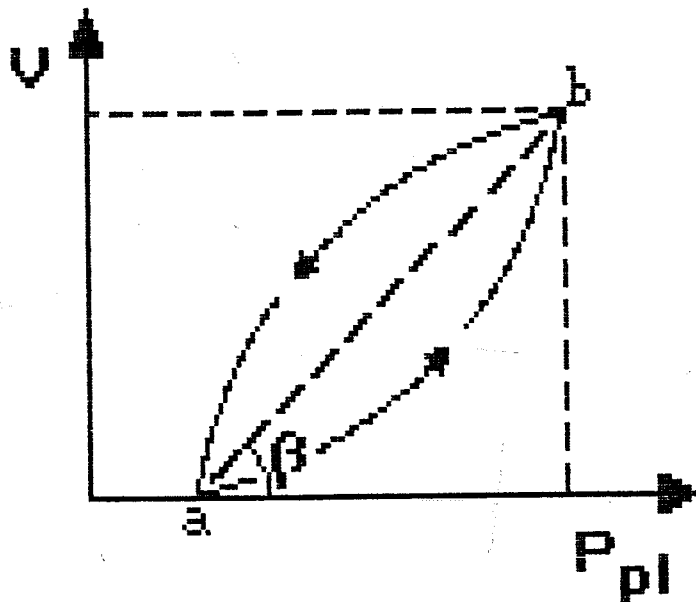


Figura 10: Relação entre volume e pressão pleural de ciclo respiratório completo (histerese) (inspiração e expiração). O ponto b indica o fim da inspiração e o início da expiração. O ângulo beta representa a complacência dinâmica.

Von Neergard (188) originariamente demonstrou a importância do surfactante na histerese pulmonar. Pulmões excisados preenchidos com solução salina, apresentam uma pressão de recolhimento elástico bastante diminuída em comparação com pulmões preenchidos com ar (78). A relação entre pressão estática e volume pulmonar reflete a complacência pulmonar. Dentro de determinada faixa de volume corrente utilizado, esta relação é linear. No entanto, situações patológicas, comumente associadas à SARA, bem como diminuição do surfactante podem provocar alterações das propriedades elásticas do sistema respiratório, de tal sorte que a região de não linearidade da curva VP possa ser atingida dentro de limites de volume mais estreitos. Assim sendo, seria possível que a utilização de volumes correntes convencionalmente preconizados pelos ditames clássicos da

ventilação mecânica possam aumentar o risco de barotraumas, que é circunstância de difícil controle e, muitas vezes, fatal. Este foi um dos motivos que nortearam o estudo da elasticidade pulmonar perante os diferentes volumes correntes habitualmente empregados na clínica.

A complacência efetiva do sistema respiratório produto da divisão do volume corrente fornecido, pelo pico de pressão nas vias aéreas, tem sido usada como parâmetro, às vezes o único, da avaliação da mecânica respiratória em pacientes entubados ventilados artificialmente (15,17,95,159). No entanto, este parâmetro incorpora a impedância total do sistema frente a introdução de volume pelo aparelho, sendo afetado tanto por modificações da resistência como da elasticidade do sistema respiratório. A complacência efetiva é, portanto, índice sensível das disfunções do sistema, mas pouco específico, pois altera-se frente a situações que vão desde a presença de secreção na cânula traqueal até edema pulmonar grave. Mesmo em se considerando a pouca especificidade da complacência efetiva, esta variável tem sido apontada como um dos indicadores mais seguros para o seguimento e prognóstico dos pacientes com insuficiência respiratória aguda sob ventilação mecânica (15,18,17,108,159).

As medidas de elastância realizadas neste estudo diferem substancialmente da complacência efetiva, uma vez que foram



realizadas em condições estáticas, durante pausa inspiratória de 1,5 segundo. Este procedimento de medida evita que fatores fluxo-dependentes influenciem a interpretação dos resultados, como também tendem a minimizar a influência do "stress relaxation", fenômeno que se manifesta com maior intensidade logo após a oclusão das vias aéreas (81). Assim sendo, as medidas de elasticidade apresentadas neste trabalho refletem medida mais acurada das reais condições do sistema, do ponto de vista elástico.

Em poucos estudos foram realizadas medidas de elasticidade do sistema respiratório de pacientes em insuficiência respiratória (118, 159). Na revisão efetuada na literatura, não foram encontrados estudos onde a avaliação da dependência de volume e fluxo das propriedades elásticas tivesse sido realizada da forma presentemente utilizada, do modo onde se investigasse sistemática e comparativamente indivíduos normais e em insuficiência respiratória aguda.

Assim sendo, resolveu-se estabelecer o perfil da disfunção mecânica induzida pela SARA, na tentativa de se estabelecer normas mais racionais de tratamento e suporte. Outro objetivo desta investigação foi o de verificar a possibilidade da transposição de técnica até então familiar aos fisiologistas, para o âmbito de uma instituição hospitalar dedicada ao cuidado de pacientes graves.

Os pacientes com SARA apresentaram valores de Ers significativamente mais elevados que os pacientes controle, o que está de acordo com outros trabalhos sobre o assunto (141,142). O aumento de elastância encontrado nos pacientes, pode ser explicado por alguns eventos patológicos comuns à SARA: alteração na tensão superficial dos alvéolos, edema intersticial e alveolar, colapso alveolar causado por edema, exsudato inflamatório e obstrução de vias aéreas terminais (70,118).

Um fato significativo deste estudo foi a demonstração de que o ponto de não linearidade da relação entre pressão de recolhimento elástico e volume não foi atingido na faixa de volume corrente utilizado. Este fato, pode ser evidenciado pela inspeção da Figura 4 que representa a relação média entre Ers e volume dos grupo I e II. Nota-se que os valores de Ers não variaram significativamente em cada um dos dois grupos nos limites dos volumes utilizados.

Este fato, pode ser também comprovado pela inspeção das curvas VP individuais realizadas para os pacientes dos grupos I e II (Figuras 7 e 8). Apesar do desvio para a direita nos pacientes do grupo II, que reflete maior rigidez do sistema na SARA, a relação entre pressão elástica do sistema respiratório e volume pode ser explicada através de uma função linear ( $r$  variando de 0,980 a 0,999 nos pacientes controle e 0,946 a 1 nos pacientes com SARA) em todos os

T 2267

pacientes que compõem este estudo. Uma informação adicional fornecida pelas Figuras 7 e 8, é que a reta estabelecida pelos pontos determinados pela pressão de recolhimento elástico e seu correspondente volume, passa próxima à origem, demonstrando a inexistência do aprisionamento de ar ao final da expiração, fato que será discutido posteriormente.

Estes fatos mostram que no grupo II, embora tenha ocorrido perda de elasticidade decorrente dos eventos patológicos associados à SARA, a faixa de volume corrente utilizada mostrou-se segura no tocante à ocorrência de barotraumas. Volumes pulmonares acima do preconizado (10 a 14 ml.kg<sup>-1</sup>) eventualmente poderiam levar o sistema respiratório a uma situação de elasticidade não constante, de menor distensibilidade, e conseqüente aumento da possibilidade de acidentes ventilatórios (18). No entanto, a determinação dos limites de segurança para a faixa de volume ajustada nos respiradores em pacientes com SARA é extremamente difícil, de tal maneira que não poderá ser feita com isenção de riscos para o paciente. Desta forma, recomenda-se que em situações, onde por necessidade do tratamento, tenha que se administrar volumes correntes superiores aos utilizados neste estudo, seja feita avaliação passo a passo da relação VP, a volumes crescentes, como a utilizada na presente investigação.

É indiscutível a importância da avaliação da elasticidade do sistema respiratório como parâmetro indicativo de lesão dos espaços aéreos distais, conforme demonstrado pelas marcantes diferenças dos valores da Ers entre os grupos I e II. Desta forma, os presentes resultados indicam que medidas consecutivas desta variável poderiam fornecer subsídios para a avaliação da eficiência do tratamento instituído e da progressão da doença, com evidentes implicações prognósticas.

Alguns aspectos apontam para o fato de que as medidas da Ers podem ser falseadas por diferentes fatores, dificultando a sua correta interpretação. O evento mais significativo nesse sentido é o aprisionamento de ar nos pulmões ao final da expiração, invalidando as medidas de pressão de recolhimento elástico do sistema aferidas na abertura das vias aéreas. Este fenômeno, conforme já mencionado, é denominado auto PEEP e sua presença foi extensivamente investigada neste trabalho. Duas razões justificaram esta preocupação. A primeira direcionou-se no sentido de se comprovar as afirmações da literatura de que a maior parte dos pacientes ventilados artificialmente em UTI apresentam PEEPi (<124.180). A segunda no sentido de evitar-se erros metodológicos no cálculo da Ers.

Para elucidar este aspecto, duas abordagens foram realizadas: inicialmente, observou-se se o fluxo expiratório

retornava à linha de base nos registros de todos os pacientes estudados antes do início de um novo ciclo inspiratório. Em segundo lugar, foram realizadas curvas VP estáticas para todos os pacientes. No caso da ocorrência de PEEPi, a origem da reta determinada pelos pontos de pressão elástica e volume tenderia a se afastar da origem, sendo este deslocamento no eixo relativo à pressão elástica representativa do valor da PEEPi. Em todos os casos esta relação, além de linear (conforme discutido anteriormente), inicia-se muito próxima da origem das coordenadas, assim comprovando a inexistência significativa de aprisionamento de ar entre cada ciclo respiratório.

Os achados acima estão, até certo ponto, em discordância com os dados da literatura que apontam para uma grande incidência de relação VP não linear e também de PEEPi em pacientes com insuficiência respiratória aguda sob ventilação mecânica (141,142). Uma explicação plausível para esses achados é que na casuística destes autores (141,142) 50% a 60% dos pacientes possuíam doença pulmonar obstrutiva crônica descompensada por processo agudo. No presente estudo nenhum dos pacientes apresentava história progressiva e nem dados clínicos e radiológicos que sugerissem a presença de DPOC. Sabe-se que os pacientes com DPOC caracterizam-se por apresentar grande inomogeneidade de constantes de tempo, o

que retarda sobremaneira o fluxo expiratório, provocando mecanismo de aprisionamento de ar (141,142).

A presença de PEEPi não impossibilita a obtenção de valores reais de Ers, desde que ela seja reconhecida, quantificada e seu valor subtraído da pressão elástica medida, conforme a seguinte equação:

$$Ers = \frac{Pel,rs - PEEPi}{V} \quad (11)$$

No caso de se estar utilizando PEEP extrínseca, seu valor deve entrar no numerador para ser também subtraído de Pel,rs. Classicamente obtém-se a elastância dinâmica efetiva Ers,dyn ou seu análogo, a complacência dinâmica Crs,dyn através da seguinte fórmula:

$$Ers,dyn = \frac{Ptr,max - PEEPi}{V} \quad (12)$$

Na realidade, esta variável não representa verdadeiramente a Ers,dyn do sistema respiratório pois, Ptr,max inclui o componente resistivo da pressão aplicada pelo ventilador. De fato, Ptr,max/  $\Delta V$  é um índice da efetiva impedância inspiratória. A verdadeira Ers,dyn pode, entretanto, ser facilmente calculada através da seguinte fórmula:

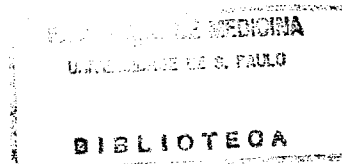
$$E_{rs,dyn} = \frac{P_i - PEEP_i - P_{el,rs}}{V} \quad (13)$$

onde:

V = volume corrente.

Nesta fórmula foi considerada a presença da PEEP<sub>i</sub> e também deve ser computada a PEEP extrínseca, se porventura, estiver sendo aplicada.

Conforme previsto por modelagem teórica do sistema respiratório e trabalhos realizados com animais (85,88) não foram evidenciadas alterações significativas da  $E_{rs}$  com mudanças do fluxo inspiratório, tanto nos indivíduos normais como naqueles portadores de SARA (Figuras 3 e 4).



### C. Determinação das Propriedades Resistivas do Sistema Respiratório

Da mesma maneira que na discussão das propriedades elásticas do sistema respiratório, algumas considerações de ordem teórica precederão a discussão dos resultados.

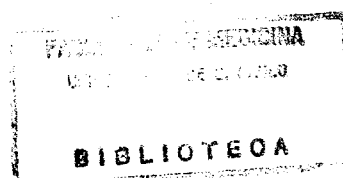
A análise utilizada no presente estudo difere tanto conceitual como experimentalmente, dos métodos convencionais (11,12). Não há na literatura especializada estudos semelhantes aos realizados neste trabalho, comparando pacientes normais e pacientes com SARA empregando o mesmo método de avaliação de mecânica respiratória. Para melhor situar esta técnica, faz-se oportuno tecer considerações gerais sobre a determinação da resistência do sistema respiratório, iniciando com breve revisão histórica.

De maneira simplista, resistência significa oposição ao movimento. Em relação ao fluxo aéreo dentro e fora dos pulmões, resistência pode ser definida como a diferença de pressão entre dois pontos em relação ao fluxo correspondente. Esta perda de pressão ao longo do sistema respiratório é dispendida basicamente na resistência friccional e também para vencer o componente elástico e inercial do sistema (83). Para determinar-se a resistência nas vias aéreas, a diferença de pressão é obtida entre



aquela medida nos alvéolos e na boca. O fluxo é medido nas vias aéreas superiores. Essas duas variáveis são facilmente mensuráveis, entretanto, não é factível a estimativa direta da pressão alveolar em condições dinâmicas.

A primeira técnica que viabilizou a medida indireta da pressão alveolar, permitindo assim a determinação da resistência das vias aéreas, foi proposta por von Neergaard & Wirz (189) em 1927. Este método preconiza rápida interrupção do fluxo aéreo por curto espaço de tempo (0,1 segundo) durante o ciclo respiratório normal. Isto é feito solicitando-se ao paciente que interrompa a respiração. Logo após a interrupção, as pressões ao nível alveolar e na boca equilibram-se rapidamente, de tal modo que a movimentação da parede torácica e do diafragma não altera o valor da pressão alveolar. A pressão medida nas vias aéreas imediatamente após o equilíbrio representa acurada estimativa da pressão alveolar antes da interrupção do ciclo respiratório. Dividindo-se as variações de pressão antes e após a interrupção pelo fluxo aéreo correspondente, obtém-se a resistência das vias aéreas. O método proposto por von Neergaard & Wirz (189, 170) foi extensivamente utilizado por vários autores (31, 33, 88, 122, 151). Entretanto, esta técnica não conseguiu firmar-se na clínica por limitações de ordem predominantemente prática (114).



Posteriormente, Mead & Whittenberger (114) apontaram a resistência do tecido pulmonar como a responsável pelo fato da técnica de von Neergaard & Wirz (188) fornecer medidas algo superiores de resistência, quando comparadas àquelas obtidas por outros métodos (114).

Marshall & Dubois (110) mostraram que a medida da resistência das vias aéreas, calculada pela técnica da interrupção de von Neergaard & Wirz (188), é influenciada por outros componentes do sistema respiratório tais como, parênquima pulmonar e parede torácica.

A introdução em 1956, da pletismografia para o cálculo da resistência das vias aéreas também comprovou este fato. Jackson et alii (88) analisando o método da interrupção, sugeriram que as discrepâncias dos valores de resistências, podem resultar de problemas técnicos da tomada de pressão na boca (115).

A pletismografia, introduzida por Dubois et alii (42), tornou-se método bastante difundido e utilizado para a determinação da resistência das vias aéreas. O método tem muitas vantagens: não é invasivo, reproduz-se facilmente, é rápido e bastante preciso. As desvantagens são também significativas, pois requer equipamento de custo elevado, exige participação efetiva do paciente, o qual deve estar lúcido e disposto a colaborar. Este método portanto, não

pode ser aplicado a pacientes anestesiados ou sob ventilação artificial em UTI.

É bem recente a aplicação de métodos de medidas da resistência das vias aéreas em animais e seres humanos entubados, respirando espontaneamente ou sob ventilação artificial (83,84). O método utilizado neste trabalho segue a concepção básica do proposto por von Neergaard & Wirz (188,170). Em 1956, Rattemborg (134) descreveu variação deste método onde a interrupção se fazia ao final da inspiração, após insuflação pulmonar com fluxo constante.

Este método foi subseqüentemente aplicado a animais (81,154) e seres humanos (23,141,142). Basicamente, a técnica, conforme já descrita neste trabalho, consiste na insuflação do sistema respiratório relaxado com fluxo constante, seguida de oclusão rápida das vias aéreas ao final da inspiração até obter-se platô no registro de pressão traqueal. A resistência do sistema respiratório pode ser facilmente obtida. Utilizando-se cateter esofágico também é possível obter-se a partição da resistência em seus subcomponentes pulmão e parede torácica.

A partir da queda da pressão registrada após a oclusão das vias aéreas (Figuras 1 e 2) as propriedades elásticas e não elásticas do sistema respiratório e seus componentes podem ser derivados (11,141,154). A análise teórica de Bates et

alii (11) trouxe mais subsídios à interpretação dos dados obtidos a partir desta técnica.

De fato, dois tipos de resistência podem ser calculados a partir dos traçados de  $\dot{V}$ ,  $V$  e  $P_{tr}$ , como mostram as Figuras 1 e 2:  $R_{rs,min}$  e  $R_{rs,max}$ . A diferença de pressão existente entre o início da queda rápida de  $P_{tr,max}$  e  $P_i$ , dividida pelo  $\dot{V}$ , permite obter-se  $R_{rs,min}$ . O cálculo de  $R_{rs,max}$  é conhecido também como método da subtração elástica. Quando aplicado a pacientes ventilados mecanicamente, este método consiste na subtração da pressão de recolhimento elástico estático, da pressão total aplicada pelo respirador artificial, como meio de obter-se a resistência do sistema. Este componente dinâmico ( $P_{tr,max} - P_{el,rs}$ ) dividido pelo  $\dot{V}$  correspondente imediato à oclusão, representa  $R_{rs,max}$ .

$R_{rs,max}$  é sempre maior que  $R_{rs,min}$ . De fato, como pode ser observado nas Figuras 1 e 2, a pressão de abertura das vias aéreas não atinge o platô imediatamente após a oclusão, exibindo um decaimento em duas fases: uma rápida, até  $P_i$ , seguida de um decaimento lento até  $P_{el,rs}$ . A queda de pressão de  $P_i$  até  $P_{el,rs}$  reflete dois fenômenos: a) "Pendelluft", que resulta de constantes de tempo desiguais do pulmão e parede torácica. b) "stress relaxation" que corresponde ao comportamento visco-elástico do sistema respiratório (74,75).

Estes fenômenos não obedecem aos ditames clássicos da mecânica dos fluidos, podendo-se afirmar que a diferença entre  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,min} = \langle (P_i - P_{el,rs}) / \dot{V} \rangle$  não representa a resistência "verdadeira" do sistema. Mais do que "verdadeira resistência"  $(P_i - P_{el,rs}) / \dot{V}$  representa as perdas dinâmicas envolvidas com trabalho respiratório. Nesta linha de raciocínio, a equação  $R_{rs,max} = R_{rs,min} + \langle (P_i - P_{el,rs}) / \dot{V} \rangle$  apresenta considerável interesse clínico.  $R_{rs,max}$  corresponde à resistência efetiva em frequência respiratória zero, enquanto  $R_{rs,min}$  corresponde à resistência na circunstância de frequência infinita (11,12,141). Assim, a diferença entre  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,min}$  é a medida da resistência dependente de frequência ( $R_{rs,u}$ ), que envolve fenômenos plasto-elásticos do tecido e desigualdades na distribuição do ar inspirado, índices de considerável importância clínica (87,122,123).

Realmente, já foi demonstrado em pacientes com doença respiratória obstrutiva crônica um aumento considerável das inomogeneidades das constantes de tempo dos pulmões, que resultam em acentuada diferença entre  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,min}$  (11,12,141).

Medidas de resistência respiratória não são comuns em pacientes com SARA, simplesmente por pensar-se que as alterações pulmonares observadas nesta síndrome refletem primariamente alterações "elásticas" mensuráveis por medidas

de elastância ou complacência. Os resultados do presente estudo demonstram que, paralelamente ao componente elástico, o componente resistivo se apresenta bastante alterado, com importante componente periférico, refletido pela diferença entre  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,min}$ .

Os determinantes da mecânica que regem a sincronia da ventilação de diferentes regiões pulmonares, foram descritos pela primeira vez por Otis et alii (123), que introduziram o conceito de constantes de tempo para unidades ventiladas em paralelo. Unidades com elevadas constantes de tempo seriam ventiladas mais lentamente que unidades com constantes de tempo menores. Durante o ciclo ventilatório, se este tempo for suficientemente longo de forma a não exceder a maior constante de tempo das unidades respiratórias, estas unidades tendem a ser ventiladas sincronicamente. Ao aumentar-se a frequência de ventilação, somente as unidades com constante de tempo mais curto seriam ventiladas. Sob estas circunstâncias os pulmões tornam-se progressivamente menos complacentes e pode ocorrer ventilação não uniforme.

Os pulmões humanos normais apresentam pouca dependência da frequência dentro de certa faixa. Este fato sugere que dentro de certo valor de frequência respiratória as regiões paralelas do pulmão têm ventilação completa (123,180).

Esta aparente uniformidade das constantes de tempo pode ser explicada por três mecanismos:

- 1) Constantes de tempo relativamente curtas em relação ao tempo disponível para a ventilação.
- 2) Presença de ventilação colateral (104)
- 3) Interdependência mecânica entre unidades adjacentes (111).

As constantes de tempo são normalmente curtas (aproximadamente 0,2 a 0,4 segundos), para pulmões adultos normais com relação ao período de respiração (0,6 segundo a uma frequência de 100 ciclos/minuto e seis segundos a frequência de 10 ciclos/minuto). O maior componente da resistência das vias aéreas intratorácicas é determinado pelas primeiras gerações de brônquios, conseqüentemente, as constantes de tempo vão ser menores em regiões mais periféricas. Macklem & Mead (105), estimaram que 10% da resistência total das vias aéreas, estão relacionados a vias aéreas de menos de 2 mm de diâmetro. Em decorrência de constantes de tempo curtas, existe favorecimento da uniformidade da ventilação a nível periférico.

A ventilação colateral entre unidades paralelas pode teoricamente promover ventilação sincrônica, na condição de que as constantes de tempo destas vias sejam suficientemente curtas. As vias intra-alveolares, (poros de Kohn), estão em

geral fechadas, possuindo assim elevada resistência, o que sugere valores de constante de tempo da ordem de vários minutos (84.148). O recrutamento das vias colaterais pode contribuir significativamente para a ventilação local em algumas espécies animais e em situações patológicas como no enfisema pulmonar humano, quando a via colateral torna-se a principal responsável pela distribuição do ar.

Desta forma, a queda inicial na curva de pressão após  $P_{tr,max}$  (Figura 1) indicaria as perdas causadas pelo elemento resistivo, representado primariamente pelo tubo endotraqueal e vias aéreas proximais, tendo participação secundária a inertância do sistema respiratório, resistência viscosa do parênquima pulmonar e parede torácica.

O terceiro mecanismo refere-se aos efeitos da interdependência mecânica, dependente do arcabouço estrutural das fibras da matriz extracelular que interliga as vias aéreas, alvéolos e pleura, bem como pelas propriedades tenso-ativas do filme alveolar. Mead et alii (118), mostraram que qualquer mudança espacial de uma unidade, traduzindo variação de volume sem a mesma mudança em unidades vizinhas, recebe forte oposição de forças exercidas através de conexões com unidades adjacentes. Estas forças tendem a restaurar a configuração espacial original. Quando existem variações regionais de volume, grandes pressões são necessárias para ventilar estas unidades em



comparação com as unidades vizinhas que apresentam configuração normal. A interdependência mecânica sempre atua no sentido de promover maior uniformidade e sincronia da ventilação nas unidades terminais.

Vários mecanismos estão presentes na distribuição desigual do ar inspirado. Como não existe modelo pulmonar ideal, sua compreensão exata torna-se difícil, assim como definir qual deles é o principal na determinação da distribuição não uniforme do fluxo aéreo. Os principais mecanismos são:

- 1) Diferenças regionais ou paralelas de ventilação, que estão relacionadas a diferenças nas unidades resistivo-complacentes do território pulmonar ao nível distal, especialmente a baixos volumes.
- 2) Dissipação de energia motriz ao longo das unidades pulmonares dispostas em série. Os pulmões são estruturas não uniformes nas quais as forças respiratórias são distribuídas de maneira desigual (18).

A ventilação desigualmente distribuída foi inicialmente relacionada à presença não homogênea de forças através do tecido pulmonar, bem como a diferenças regionais da complacência e resistência. Otis et alii (123) propuseram a teoria dos circuitos elétricos em paralelo, na qual o produto da resistência do fluxo aéreo (R) pela complacência (C) determina a entrada de ar dentro de cada região pulmonar

(123). Regiões onde este produto (constante de tempo) é pequeno, são preenchidas e esvaziadas pelo fluxo aéreo mais rapidamente que regiões com alta RC. Mesmo considerando que as vias aéreas periféricas possuem baixa resistência e pequena constante de tempo, as constantes RC em pulmões normais são provavelmente de pouca importância na determinação do fluxo aéreo (117). Assim, o maior contingente de fluxo aéreo tem sua distribuição afetada principalmente pelas propriedades elásticas do tecido pulmonar, assumindo a resistência das vias aéreas papel secundário. O esvaziamento alveolar é determinado pela velocidade do fluxo aéreo, que tem influências das variações locais de complacência e constante de tempo das unidades alveolares (119,171).

Na vigência de pequenos volumes de ventilação, ou na presença de doenças crônicas ou agudas das vias aéreas terminais, as diferenças regionais de resistência e complacência passam a ter papel preponderante na distribuição desigual do ar inspirado (37,38). Isto torna-se particularmente importante na presença do fechamento das unidades alveolares, que representa o extremo do produto RC. Na vigência de baixos volumes de ventilação, estas unidades alveolares passam a não receber ventilação.

Os mecanismos descritos acima causam diferenças regionais de ventilação de forma que os alvéolos deixam de se comportar

como unidades paralelas. Segmentos, lobos e lóbulos pulmonares são análogos a elementos paralelos de circuito elétrico. Alvéolos, ductos alveolares e grandes vias aéreas são os elementos em série. A inomogeneidade na distribuição do fluxo aéreo nos bronquíolos terminais e alvéolos, correspondem à ventilação desigual. As inomogeneidades em paralelo e em série não se excluem mutuamente (138). Os principais mecanismos envolvidos com os princípios da ventilação em série são a estratificação das unidades terminais, ventilação colateral, redistribuição do espaço morto e "Pendelluft". Em pulmões normais nenhum deles é quantitativamente importante, mas assumem papel preponderante na doença respiratória crônica e aguda dos pulmões (18).

Em relação à resistência frequência-dependente, cabe aqui também algumas considerações. As medidas de complacência dinâmica nem sempre são iguais à complacência estática. Quando existe obstrução das vias aéreas, ou as mesmas estão preenchidas por exsudatos inflamatórios, ou ainda acham-se colapsadas, estes fatores levam ao lento enchimento das unidades respiratórias correspondentes (longa constante de tempo). A quantidade de ar inspirado depende da duração da inspiração. Sob tais condições, complacência dinâmica ( $C_{r,dyn}$ ) é frequência-dependente, diminuindo progressivamente quando a frequência respiratória aumenta

(180). Este fenômeno é utilizado em provas funcionais pulmonares para o diagnóstico de obstrução de pequenas vias aéreas.

Estas observações são importantes porque indicam claramente má distribuição do fluxo aéreo, fato este que não é detectado facilmente na análise dos gases respiratórios. O enchimento e esvaziamento dos espaços aéreos distais é feito conforme o exposto na teoria da constante de tempo (123). Com base nessa teoria as alterações da ventilação que ocorrem nos alvéolos, respirando-se a frequência elevada, podem ser detectadas medindo-se a complacência dinâmica. Uma das razões que explica as alterações de ventilação ao nível alveolar em pulmões normais deve-se à diferença regional de expansibilidade entre as regiões superiores e inferiores do pulmão. Devido a estas diferenças regionais o produto da resistência pela complacência responsável pela distribuição homogênea do ar nas diversas regiões alveolares varia conforme as áreas pulmonares. De acordo com estes conhecimentos Bake et alii (9) calcularam em pulmões normais que estas diferenças regionais de distribuição de ventilação, reduziram a complacência dinâmica em 7% a uma frequência respiratória de 100 vezes por minuto. Outra das razões que eventualmente poderiam explicar a dependência da frequência encontrada nas vias aéreas distais, é a diferente origem dos espaços aéreos ao longo das vias condutoras. Isto

poderia causar assincronia do enchimento e esvaziamento alveolares, tornando este processo dependente do valor de frequência respiratória. Bake et alii (9) usando modelo de dois compartimentos com os mesmos princípios da teoria de Otis (123) mostraram que a distribuição do fluxo aéreo e a ventilação alveolar são sempre dependentes da frequência respiratória enquanto que esta dependência nem sempre ocorre na complacência dinâmica. É necessário que grandes diferenças da constante de tempo da ventilação alveolar ocorram antes que se detecte variações importantes da complacência dinâmica.

Do acima exposto, fica evidente que as propriedades mecânicas dos pulmões que regem a distribuição do ar inspirado obedecem a fenômenos complexos, que são afetados por variações do volume e do fluxo respiratório. Cumpre ainda ressaltar que todas estas últimas considerações estão relacionadas a pacientes respirando espontaneamente, onde a dependência de frequência pode ser demonstrada solicitando-se aos mesmos que a aumentem ou diminuam, mostrando então variações regionais de resistência das vias aéreas periféricas.

Em pacientes entubados é possível determinar-se a resistência dependente da frequência, como recentemente descrito por Rossi et alii (141.142). De traçados semelhantes aos representados nas Figuras 1 e 2,

excluindo-se a resistência do equipamento e sonda endotraqueal, a resistência total ao fluxo é obtida conforme já descrito:

$$R_{rs,max} = \frac{P_{tr,max} - P_{el,rs}}{\dot{V}} \quad (14)$$

Este valor de resistência corresponde à frequência respiratória de zero (12). Por outro lado a resistência que corresponde à frequência respiratória infinita, é denominada de  $R_{rs,min}$ , e é calculada através da equação:

$$R_{rs,min} = \frac{P_{tr,max} - P_I}{\dot{V}} \quad (15)$$

Nos pulmões normais (na ausência quase completa de inomogeneidades de constantes de tempo),  $R_{rs,max}$  assume valores muito próximos a  $R_{rs,min}$ . Pequenas diferenças são atribuídas ao "stress relaxation".

Ao ocluir-se as vias aéreas no final da inspiração, a pressão de abertura das vias aéreas cai lentamente (81), refletindo as propriedades visco-elásticas do sistema respiratório. Como resultado,  $R_{rs,max}$  é ligeiramente maior que  $R_{rs,min}$ , mesmo em pacientes com pulmões normais. Ao contrário, quando existem inomogeneidades importantes nas constantes de tempo (doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, SARA, bronquite), a diferença entre  $P_i$  e  $P_{el,rs}$ , eleva-se muito, refletindo a presença de "Pendelluft".

Nessa situação a diferença entre  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,min}$  torna-se bastante pronunciada, refletindo resistência dependente da frequência (11,141). Nesta linha de interpretação  $R_{rs,min}$  representa a resistência ao fluxo aéreo que poderia ser obtida na ausência de inomogeneidades de constantes de tempo do sistema respiratório. A diferença entre  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,min}$  ( $R_{rs,u}$ ) reflete a máxima contribuição das desigualdades das constantes de tempo para o comportamento resistivo do sistema respiratório, excluído o componente "stress relaxation".

Desta forma, a individualização de  $R_{rs,max}$ ,  $R_{rs,min}$  e  $R_{rs,u}$  torna-se útil para determinar a dependência da frequência das propriedades resistivas do sistema, que reflete o grau de inomogeneidades mecânicas do sistema respiratório, assunto pouco conhecido na SARA (118).

Também foi demonstrado em animais (85,88) que a resistência do sistema respiratório exibe significativa dependência da variação de fluxo e volume. A investigação destas propriedades fornece informações inéditas e importantes, não só sobre o conhecimento detalhado da mecânica respiratória em pacientes com SARA, mas também sobre a escolha de parâmetros adequados para a ventilação artificial.

A avaliação da resistência respiratória não é comumente realizada em pacientes com SARA. Estudos prévios mostraram aumento da  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,u}$  em pacientes com SARA (23,118) e congestão pulmonar (7). Até concluir-se este trabalho, não havia relatos de estudos prévios que comparam os valores de resistência  $R_{rs,max}$ ,  $R_{rs,min}$  e  $R_{rs,u}$  de pacientes com SARA com aqueles sem doença do aparelho respiratório. Os resultados expressos nas Tabelas 4 e 6 (controle), 5 e 7 (SARA) mostram que os pacientes com SARA possuem valores de  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,u}$  significativamente mais elevados que os pacientes controle. Como  $R_{rs,min}$  é similar em ambos os grupos de pacientes, o grande aumento observado de  $R_{rs,max}$  nos pacientes com SARA, atesta a gravidade das inhomogeneidades na distribuição periférica do ar que ocorre na vigência desta síndrome. Rossi et alii (141) estudando pacientes com insuficiência respiratória aguda demonstraram a ocorrência de valores elevados de  $R_{rs,max}$ , enquanto a  $R_{rs,min}$  permanecia inalterada. Comparativamente os valores



de  $R_{rs,min}$  obtidos por Rossi et alii (141) são semelhantes aos obtidos por Behrakis et alii (13) que determinaram o valor da resistência das vias aéreas em pacientes normais anestesiados. Broseghini et alii (23) também demonstraram que pacientes com SARA apresentaram aumento importante de  $R_{rs,max}$  e da resistência dependente da frequência respiratória.

É importante notar que  $R_{rs,max}$  reflete a impedância efetiva do sistema respiratório em relação à maior parte de alterações mecânicas do sistema. A diferença entre  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,min}$ , isto é,  $R_{rs,u}$ , reflete a impedância dinâmica adicional devida à presença do "Pendelluft" e do "stress relaxation". Estes resultados demonstram claramente que do ponto de vista mecânico o pulmão na SARA sofre alterações nas suas propriedades elásticas e também em elevado grau nas suas propriedades resistivas. O aumento da relação  $R_{rs,max}/R_{rs,min}$ , observado neste e em outros estudos (23, 118, 141), sugere que os pacientes com SARA podem ser caracterizados como portadores de doença aguda das vias aéreas periféricas, com substancial aumento da resistência frequência-dependente ( $R_{rs,u}$ ). Por outro lado, a normalidade de  $R_{rs,min}$  sugere ausência de comprometimento das vias aéreas centrais (23, 118).

Do ponto de vista fisiopatológico, as desigualdades mecânicas que alteram as propriedades resistivas refletem a

redução do calibre das vias aéreas distais e colapso das mesmas, causados por acúmulo de líquido inflamatório, broncoconstrição reflexa, redução do volume pulmonar e outros fenômenos patológicos associados à SARA (70).

Durante a ventilação mecânica a pressão gerada pelo respirador é utilizada para vencer as cargas resistivas e elásticas das vias aéreas, pulmão e parede torácica. A histerese volume-pressão exibida pelos pulmões inclui componentes dinâmicos relacionados ao fluxo aéreo e à movimentação do ar tecidual, bem como componentes quase estáticos gerados pelas diferenças entre as fases respiratórias, número de espaços aéreos participantes, tensão da superfície alveolar e forças tensionais dos elementos teciduais e muco considerando um volume corrente fixo (144).

A relação volume-pressão, muitas vezes representada linearmente, sugere que a pressão estática depende da magnitude de volume pulmonar. Na realidade, existe dependência desta pressão quanto ao valor do volume inspiratório utilizado. Exemplificando, pressões estáticas tendem a ser mais baixas após inspirações profundas e mais altas após expirações forçadas.

As alças observadas na Figura 10 são denominadas histerese. Explica-se a histerese como falha do sistema em responder de

maneira idêntica ante a aplicação e retirada de mesma força.  
(88).

Histerese elástica também denominada de histerese estática ou quase estática representa fenômeno comum exibido por várias estruturas do corpo humano (138) e materiais não biológicos como borracha e metal rígido. A histerese do sistema respiratório depende da visco-elasticidade como o "stress relaxation", isto é, fenômeno da frequência independente. A histerese ocorre no pulmão e parede torácica. No pulmão sua ocorrência deve-se à tensão superficial e fenômenos de recrutamento alveolar (58). Na parede torácica a histerese está relacionada aos músculos, ligamentos e fibras elásticas (138).

A histerese, como será discutido mais amplamente a seguir, é desprezível para as variações de volume que ocorrem dentro dos limites fisiológicos (respiração normal). A histerese dinâmica do sistema respiratório está baseada na resistência das vias condutoras e teciduais ao fluxo aéreo. Embora as maiores forças requeridas para distender o tecido pulmonar e a parede torácica sejam elásticas, há componentes de perda de pressão através destas estruturas, que estão em fase com o fluxo aéreo. Estas forças contribuem para os valores de resistência do sistema respiratório ou do pulmão. Várias denominações têm sido utilizadas para este componente: resistência tecidual, resistência viscosa dos tecidos,

histerese de volume, e histerese quase estática (28,48,60,88).

O diagrama volume-pressão (VP) do pulmão humano durante a respiração eupnéica é composto de alça com dois componentes: ramo inspiratório e expiratório. A área desta alça representa o trabalho dinâmico inspiratório e expiratório (Figura 10). Este trabalho totaliza o esforço para vencer: a) resistência ao fluxo aéreo. b) viscosidade do tecido pulmonar. c) eventual histerese do pulmão. Se o pulmão fosse um corpo elástico perfeito, o último componente (histerese) deveria ser zero. Acontece que o pulmão possui propriedades visco-elásticas. Este componente da histerese poderia representar perdas importantes da pressão durante a insuflação pulmonar, causando prejuízo aos cálculos da resistência.

Os estudos apresentados têm sido conflitantes. Medidas de histerese pulmonar feitas diretamente em pulmões isolados de seres humanos e de animais, mostraram apreciável área de histerese (30,85), mesmo dentro dos limites fisiológicos do volume corrente utilizado.

De acordo com Cavagna et alii (30), a pressão necessária para vencer o processo de histerese representaria 15% da pressão total necessária para insuflar o pulmão. Tais dados não foram observados em pulmão de cão (30,144), comprovando

serem estas perdas desprezíveis durante a insuflação pulmonar. Saibene & Mead (144) mostraram que é necessária pressão média de apenas 1 cmH<sub>2</sub>O para vencer a histerese. Os resultados encontrados no presente estudo dão suporte à idéia de que as pressões utilizadas para vencer a histerese quase-estática não sejam desprezíveis, pois nos pacientes normais, e mais acentuadamente nos pacientes com SARA, as perdas visco-elásticas (representadas em Rrs,u) são relevantes. (Figuras 5 e 6).

Rrs,u não é representada somente pela histerese quase estática do sistema respiratório, mas reflete também a impedância dinâmica adicional ao fluxo aéreo causado pelos fenômenos "Pendelluft" e "stress relaxation". É muito difícil a comparação direta entre a pressão dissipada por estes dois fenômenos e medidas de histerese quase estática, uma vez que estas são usualmente realizadas durante ciclos respiratórios completos, sendo influenciadas por diferenças no recrutamento alveolar, tensão superficial dos alvéolos e resistências do tecido e muco, que ocorrem normalmente entre inspiração e expiração. No presente estudo, Rrs,u foi determinada somente durante a inspiração, controlando-se conforme protocolo o volume corrente e o fluxo.

Na revisão da literatura não encontrou-se nenhum estudo prévio a este, referindo-se à análise sistemática da dependência das propriedades resistivas do sistema

respiratório, às variações de volume e fluxo inspiratório em pacientes normais e com SARA utilizando-se do método EIOM.

Resultados conflitantes têm sido publicados com relação a este assunto, tais como: resistência do sistema respiratório elevando-se com o aumento do volume e fluxo (142); resistência aumentando com a diminuição do fluxo e volume (85) ou simplesmente permanecendo inalterada (13). Estas discrepâncias provavelmente refletem diferenças nas abordagens experimentais, nos parâmetros da ventilação mecânica, na natureza da população dos pacientes e no grau de acometimento dos diferentes segmentos da árvore e parênquima pulmonar, bem como a gravidade deste acometimento. Por exemplo, a existência de colapso prematuro das pequenas vias aéreas pode aumentar a resistência do sistema respiratório concomitantemente à diminuição do fluxo e volume (85,141). Alterações da natureza resistiva do parênquima pulmonar secundária à presença de fibrose e/ou edema pode teoricamente aumentar desproporcionalmente a resistência do sistema respiratório, concomitantemente ao aumento do fluxo (7,85). Portanto, não é justificável a comparação entre os resultados já mencionados e os obtidos no presente trabalho.

Neste trabalho foi possível analisar a influência do fluxo sobre as propriedades resistivas do sistema respiratório em condições de isovolume e também estudar a dependência das

variações do volume da resistência do sistema respiratório em condições de isofluxo.

Os resultados mostram que os eventos patológicos que se sucedem na SARA explicam o aumento significativo das inomogeneidades do sistema respiratório. Isto poderia ser causado por aumento do "stress relaxation" e/ou "Pendelluft". A contribuição relativa destes fatores está bem demonstrada nas Figuras 5 e 6.

É bastante razoável supor que durante as medidas com fluxo constante (isofluxo) a pressão utilizada para compensar o fenômeno "Pendelluft" é praticamente constante. Neste contexto, a dependência de volume das propriedades respiratórias resistivas (dentro dos volumes utilizados neste estudo) corresponderia às mudanças que ocorrem no fenômeno "stress relaxation".

Estudos prévios têm demonstrado que a histerese quase estática do pulmão e parede torácica aumenta concomitantemente ao volume (30, 85, 98, 144). Entretanto, este fato não representou papel importante nos pacientes controle desta investigação, sugerindo que a magnitude do "stress relaxation" do sistema respiratório não se altere significativamente na faixa usual de volume corrente em indivíduos normais. Ao conferir-se dados apresentados na

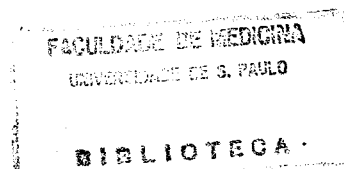
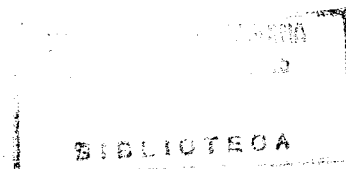


Figura 6, observa-se que  $Rrs,u$  não foi modificada pelas variações de volume nos indivíduos controle.

Por sua vez, os pacientes com SARA exibiram significativa dependência de volume das variáveis  $Rrs,max$  e  $Rrs,u$ . Isto sugere que a magnitude do "stress relaxation" está aumentada nesta síndrome, refletindo talvez a influência de fenômenos patológicos associados, tais como edema pulmonar, colapso de unidades alveolares e obstrução de pequenas vias aéreas.  $Rrs,min$  não foi afetado pelas variações de volume nos dois grupos, indicando que as variações dependentes de volume no diâmetro das vias aéreas proximais não foram significativas na faixa dos volumes analisados.

Nas determinações em que o volume foi mantido constante variando-se o fluxo inspiratório, estabelecem-se as condições onde o "stress relaxation" sofre mínimas influências. Neste caso, pode-se dizer que as variações de resistência devem ser imputadas preferencialmente às diferentes magnitudes de pressão utilizada para vencer o fenômeno "Pendelluft". Os pacientes controle e aqueles com SARA exibiram queda significativa de  $Rrs,max$ , devida à variação significante de  $Rrs,u$ , concomitante ao aumento do fluxo inspiratório.  $Rrs,min$  permaneceu inalterada frente aos diferentes valores de fluxo inspiratório utilizados.

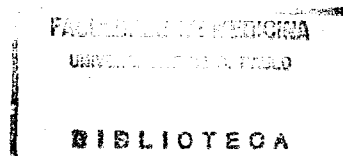




Curiosamente, Kochi et alii (98) demonstraram em gatos que  $R_{rs, \min}$  aumenta proporcionalmente à elevação do fluxo, e a maior contribuição a este aumento representada pelo comportamento resistivo do pulmão. Neste estudo, o valor mínimo da resistência pulmonar ( $R_{L, \min}$ ) elevou-se de acordo com a equação de Rohrer ( $R_{L, \min} = K_1 + K_2 \times \dot{V}$  onde  $K_1$  e  $K_2$  são constantes) (140).

Na periferia do pulmão o diâmetro das vias aéreas é pequeno mas a secção horizontal das mesmas é bem maior. Ao chegar na periferia, a velocidade do ar torna-se progressivamente mais lenta. A explicação deste fenômeno deve-se à perda de pressão causada pela viscosidade do ar, que é proporcional ao fluxo aéreo. Nas vias aéreas centrais, embora sejam mais largas, a área seccional é menor que na periferia e o fluxo aéreo torna-se turbulento.

Durante a expiração, é requerida pressão adicional para acelerar o ar vindo da periferia do pulmão, onde a velocidade é baixa e a área transeccional é grande. Na região central, a área seccional é pequena mas a velocidade é alta. Esta aceleração é denominada convectiva ou espacial, pois ocorre com o mesmo valor de fluxo, não obedecendo valor temporal. As pressões dispendidas durante a aceleração convectiva são diretamente proporcionais à densidade do gás e ao quadrado da velocidade do mesmo e são inversamente



proporcionais ao quadrado da área transseccional das vias aéreas (140).

O resultado obtido por Kochi et alii (85) em gatos sugere que a turbulência tem papel significativo na determinação da resistência pulmonar. No entanto, este achado não foi observado no presente estudo. A independência observada de  $R_{rs,min}$  em relação ao fluxo sugere que os seres humanos possuem predominantemente fluxo laminar nas vias aéreas centrais, na faixa de fluxo utilizada (excluindo-se as vias aéreas superiores).

A correlação negativa entre fluxo e  $R_{rs,u}$  durante condições de isovolume indica que a magnitude do "Pendelluft" diminui com o fluxo. Este fato, sugere fortemente que a distribuição do ar torna-se mais uniforme quando o fluxo inspiratório se eleva. Os dados obtidos no presente estudo diferem dos previamente observados em gatos (85,88). Todavia, não pode ser esquecido que durante a ventilação com fluxos mais baixos possa ocorrer algum grau de "stress relaxation" durante a inspiração, e que esse se dissipe ao elevar-se o fluxo inspiratório (81).

Os resultados deste trabalho confirmam a hipótese de outros autores (34,182) que atribuem ao fluxo inspiratório elevado melhores propriedades na distribuição da ventilação e oxigenação.

Durante a ventilação mecânica a distribuição do ar inspirado depende do produto entre resistência e complacência, já referido como constante de tempo, de unidades respiratórias dispostas em série e paralelo. A contribuição das propriedades elásticas e resistivas destas unidades respiratórias variam com o fluxo. Durante a inspiração com fluxo mais lento a distribuição do ar é governada principalmente pela complacência pulmonar daquela região (8). A fluxo inspiratórios elevados a pressão resistiva ao fluxo torna-se relevante, sendo que neste caso a resistência regional das unidades respiratórias contribuem significativamente para a distribuição do ar (8).

Os resultados obtidos no presente estudo indicam que o fenômeno anteriormente mencionado está relacionado diretamente à ventilação artificial, exercendo significativa influência mecânica em ambos os grupos de pacientes estudados (controle e SARA). Estes achados foram pela primeira vez descritos em pacientes com SARA, sugerindo que a ventilação mecânica com fluxos inspiratórios elevados possam beneficiar estes pacientes, desviando grandes frações de volume inspiratório para unidades respiratórias com baixa resistência e elevada complacência.

Em resumo, o presente estudo caracterizou-se por sistemática investigação da dependência das propriedades mecânicas do sistema respiratório às variações de volume e fluxo, durante

ventilação mecânica em pacientes controle e com SARA. Foi demonstrado que a mecânica respiratória dos pacientes com SARA caracteriza-se por aumento da resistência e elastância do sistema respiratório. As alterações da resistência foram causadas principalmente pelas inomogeneidades mecânicas do sistema respiratório. Foi também demonstrado que as propriedades mecânicas do sistema respiratório de ambos os grupos de pacientes foram significativamente alteradas durante a ventilação mecânica, mas com diferente magnitude, variando-se os parâmetros fluxo e volume corrente.

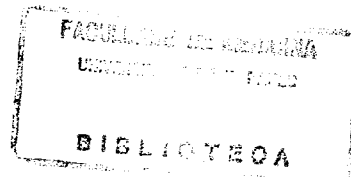
Embora, o número de pacientes que necessitem ventilação mecânica artificial por diferentes indicações venha apresentando crescimento progressivo, não existe aumento proporcional do número de estudos de mecânica respiratória. A falta destes estudos pode prejudicar tratamento mais adequado dos pacientes. A introdução destes procedimentos na rotina dos cuidados de pacientes ventilados artificialmente pode trazer importantes contribuições, influenciando favoravelmente nas decisões clínicas. O método da oclusão no final da inspiração comprovou sua validade neste estudo a exemplo de outros semelhantes, autorizando sua utilização rotineira para obtenção dos valores de mecânica respiratória em pacientes sob ventilação artificial. A determinação da complacência estática e dinâmica, bem como das propriedades resistivas pode ser

facilmente obtida. A presença e quantificação de PEEPi torna-se factível. O conhecimento da resistência total e de seus subcomponentes permite racionalizar o ajuste do respirador artificial e testar a eficácia de agentes terapêuticos como os broncodilatadores.

Finalmente, as mudanças quantitativas e qualitativas que sempre ocorrem nas propriedades mecânicas do sistema respiratório dos pacientes ventilados artificialmente sempre foram uma incógnita. E bem provável que sua medição direta venha influenciar decisivamente não só no manuseio mas também nos procedimentos de retirada do respirador. Sob esta mesma égide de raciocínio, o prognóstico de pacientes principalmente aqueles com SARA, possa ter subsídios concretos. Os fatos expostos neste trabalho abrem vasto e importante campo de investigações e serão extremamente úteis na difícil arte que é a ventilação artificial.

Como metas a serem cumpridas a partir deste estudo propõe-se:

- Implantar pioneiramente a avaliação rotineira da mecânica respiratória dos pacientes sob ventilação artificial na Unidade de Recuperação Pós-Operatória do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e difundí-la às outras Unidades de Terapia Intensiva.



- Sugerir mudanças tecnológicas em respiradores artificiais que otimizem a captação e análise de sinais de fluxo, pressão e volume.
- Criar núcleo para ensino dos métodos de avaliação da mecânica respiratória em indivíduos entubados.
- Implantar em sala cirúrgica sistema com metodologia semelhante para estudo das ações dos diferentes agentes anestésicos nas propriedades mecânicas do sistema respiratório de pacientes sob anestesia geral.

## 5. Conclusões

A análise dos resultados permitiu concluir-se que:

- 1- A elastância do sistema respiratório é significativamente mais elevada nos pacientes com SARA traduzindo o grave comprometimento da elasticidade pulmonar que ocorre nesta síndrome.
- 2- Foi demonstrada pela primeira vez a dependência das propriedades mecânicas do sistema respiratório ao fluxo e volume em indivíduos normais anestesiados e aqueles com SARA. Em ambos os grupos de pacientes a Ers não mostrou dependência aos diferentes valores de volume corrente empregados.
- 3- Em ambos os grupos de pacientes a Ers não mostrou dependência aos diferentes valores de fluxo inspiratório utilizados.



- 4- Durante as manobras com volume fixo,  $Rrs_{max}$  e  $Rrs_u$  diminuíram frente ao aumento do fluxo inspiratório. Esta dependência à variação do fluxo foi observada com a mesma intensidade em ambos os grupos.
- 5- Os valores de  $Rrs_{max}$  e  $Rrs_u$  foram mais elevados nos pacientes com SARA indicando que estes pacientes apresentaram um acometimento das pequenas vias aéreas e/ou aumento do comportamento visco-elástico do tecido pulmonar.
- 6- Os valores de  $Rrs_{min}$  mostraram-se similares e não dependeram significativamente das variações do fluxo inspiratório em ambos os grupos.
- 7- Durante as manobras com fluxo constante,  $Rrs_{max}$  e  $Rrs_u$  aumentaram a medida que se elevou o volume corrente nos pacientes com SARA, ao passo que os indivíduos normais mantiveram estas variáveis inalteradas frente às mudanças de volume. Este fato indica que as perdas mecânicas devidas à visco-elasticidade do tecido pulmonar são significativamente maiores na SARA.
- 8- Correlacionando-se a resistência  $Rrs_{min}$  às vias aéreas proximais, pôde-se concluir que, estas vias não foram afetadas pela SARA. Os valores de  $Rrs_{min}$  foram similares entre os dois grupos, não havendo qualquer dependência

dos mesmos, às variações de volume corrente e fluxo inspiratório.

- 9- A dependência das variáveis  $R_{rs,u}$  e  $R_{rs,max}$  ao aumento do fluxo inspiratório sugere que o fenômeno "Pendelluft" está elevado nos pacientes com SARA.
- 10- A queda observada em  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,u}$  frente à elevação do fluxo inspiratório, fenômeno este mais intenso nos pacientes com SARA, parece refletir a compensação das inomogeneidades mecânicas do sistema respiratório. Esse achado sugere que a ventilação mecânica com fluxos inspiratórios mais elevados pode beneficiar os pacientes com SARA, reduzindo as inomogeneidades do sistema e facilitando a distribuição do volume inspirado para unidades respiratórias com alta resistência e baixa complacência.

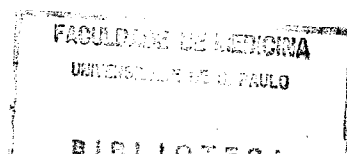
As conclusões acima indicam que a avaliação da mecânica respiratória nos pacientes com SARA é útil no manuseio clínico desta entidade. No entanto, o estágio atual da infraestrutura da maioria das unidades de terapia intensiva do nosso meio, não permite que as medidas de mecânica respiratória sejam aplicadas rotineiramente na avaliação dos pacientes entubados sob ventilação artificial. As principais

dificuldades para avaliação destas medidas nas unidades de Terapia Intensiva e Centro Cirúrgico são:

- Ausência de pessoal especializado para colheita de dados e interpretação dos mesmos.
- Dificuldades na aquisição e manutenção de equipamento (transdutores e sistema de registro) capazes de suportar a longo prazo manuseios freqüentes por diferentes usuários.
- Tempo excessivo mas necessário para o processamento manual dessas variáveis.

A partir destas conclusões permite-se tecer algumas sugestões futuras:

- a) Programa de treinamento na área da mecânica da respiração destinado aos médicos e paramédicos que trabalham nas unidades de Terapia Intensiva.
- b) Incrementar junto aos engenheiros Biomédicos meios para construção de sistemas de transmissão e amplificação de sinais biológicos a menores custos.
- c) Desenvolver junto aos profissionais da área de Informática programas apropriados para que a obtenção dos valores de mecânica respiratória seja factível rapidamente à beira do leito.



6. **Resumo**

A síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA) é causada por vários agentes etiológicos, determinando graves lesões pulmonares alterando as propriedades mecânicas do sistema respiratório.

A determinação da mecânica respiratória de pacientes submetidos a ventilação artificial fornece informações fundamentais a respeito do grau de disfunção pulmonar, podendo orientar a terapêutica em bases mais racionais e estabelecer prognóstico evolutivo.

Estudos recentes têm demonstrado alterações dramáticas da mecânica pulmonar na vigência de insuficiência respiratória aguda, encorajando a introdução rotineira de métodos para avaliação destes parâmetros de mecânica, com o objetivo de melhor compreender os processos fisiopatológicos e adaptativos desta complexa síndrome. Infelizmente, esta metodologia de avaliação não é rotina na grande maioria das

Unidades de Terapia Intensiva, refletindo a idéia de que a avaliação da mecânica respiratória de pacientes sob ventilação artificial é difícil de ser realizada.

Entretanto, existem várias técnicas recentemente idealizadas, que permitem de maneira não invasiva a análise detalhada das propriedades mecânicas do sistema respiratório em pacientes ventilados artificialmente. Dentro destas técnicas o método da oclusão no final da inspiração suscitou enorme repercussão clínica por permitir grande acurácia e profundidade na análise da mecânica respiratória em animais e seres humanos.

Fundamentalmente, esta técnica consiste na insuflação do sistema respiratório relaxado seguida por rápida oclusão das vias aéreas durante 1 a 2 segundos ao final da inspiração. Durante este período de oclusão, observa-se queda na pressão traqueal até que ela atinja um platô, possibilitando o cálculo das propriedades elásticas e resistivas do sistema respiratório. A maneira como isto é feito, através desta metodologia, foi recentemente elucidada.

Este método permite medir a resistência total do sistema respiratório ( $R_{rs,max}$ ) e seus sub componentes: resistência homogênea do sistema respiratório ( $R_{rs,min}$ ) e a resistência resultante das inomogeneidades do sistema respiratório ( $R_{rs,u}$ ).

Demonstrou-se recentemente em animais que  $R_{rs,max}$ ,  $R_{rs,min}$  e  $R_{rs,u}$  sofrem modificações significativas frente a variações de volume corrente e fluxo inspiratório. Este fato, por ser extremamente importante no ajuste dos parâmetros (fluxo e volume corrente) do respirador artificial, foi parte dos objetivos do presente estudo. Determinou-se também a elastância do sistema respiratório ( $E_{rs}$ ) e sua dependência às variações do volume e fluxo inspiratório.

As medidas da mecânica respiratória foram realizadas em 14 pacientes ventilados artificialmente. Selecionou-se sete pacientes sem hábito de tabagismo, sem evidências clínicas e radiológicas de doença pulmonar, submetidos a operações eletivas sob anestesia geral, na região facial e cervical e sete com SARA admitidos em UTI. O diagnóstico da SARA baseou-se em exame clínico, radiológico, de acordo com ditames clássicos consagrados pela literatura.

Durante as medidas, os pacientes foram ventilados com respirador de fluxo constante (Bear Five, medical systems, Riverside, Ca), utilizando-se  $FIO_2$  de 100%. Fixou-se a frequência respiratória em 10 ciclos por minuto. Obteve-se os sinais de fluxo ( $\dot{V}$ ) e pressão traqueal ( $P_{tr}$ ) diretamente de saídas do respirador. O volume foi calculado integrando-se eletronicamente o sinal do fluxo inspiratório. Registrou-se as variáveis em fisiógrafo Beckman (R 511-A-USA).

Dois protocolos de medidas foram seguidos para cada paciente:

- a) Mantendo-se o volume corrente constante ( $12 \text{ ml.kg}^{-1}$ ) variou-se o fluxo inspiratório de maneira aleatória. Os valores de fluxo utilizados foram: 0,5; 0,66; 0,83 e  $1 \text{ l.seg}^{-1}$ .
- b) Fixando-se o fluxo inspiratório em  $1 \text{ l.seg}^{-1}$ , variou-se o volume corrente nos valores de 8,10,12 e  $14 \text{ ml.kg}^{-1}$ . As variações de volume e fluxo foram randomizadas.

Foram estudados seis ciclos respiratórios não consecutivos para cada condição. Durante as medidas, não foi utilizada pressão positiva no final da expiração. Em cada manobra utilizou-se pausa inspiratória de 1,5 segundo. Este procedimento faz parte da metodologia necessária para cálculo das propriedades mecânicas do sistema respiratório.

Após a oclusão das vias aéreas ao final da inspiração, na prática representada pela pausa inspiratória, observa-se nos registros tomados, queda inicial rápida da pressão traqueal entre o ponto de pressão máxima ( $P_{tr,max}$ ) até ponto denominado  $P_i$ . A seguir deste ponto observa-se queda menos pronunciada até obter-se um platô ( $P_{el}$ ). A pressão no ponto  $P_i$  dividido pelo fluxo inspiratório precedente à oclusão fornece o valor de  $R_{rs,min}$ . Dividindo  $P_{el}$  pelo fluxo inspiratório pré-oclusão obtém-se  $R_{rs,u}$ , a resistência



equivalente à presença do "stress relaxation" e/ou desigualdades das constantes de tempo do sistema ( $R_{rs,u}$ ). Essa variável também pode ser obtida subtraindo-se  $R_{rs,max}$  de  $R_{rs,min}$ . A resistência total ( $R_{rs,max}$ ) foi obtida dividindo-se a queda total da pressão traqueal ( $P_{tr,max}$  até  $P_{el}$ ) pelo fluxo inspiratório pré-oclusão.  $R_{rs,max}$  representa o valor máximo de resistência devido às inomogeneidades do sistema e a presença do "stress relaxation".

A elastância do sistema respiratório foi calculada dividindo-se o platô pós-oclusão pelo volume corrente ao final da expiração.

Os resultados obtidos foram submetidos a análise de variância e co-variância para medidas repetidas. Para este propósito foi utilizado pacote estatístico inserido em computador de grande porte (BMDP 2D). Foi estabelecido nível de significância de 5%.

As conclusões podem ser resumidas da seguinte forma:

Em ambos os grupos de pacientes  $E_{rs}$  não variou de maneira significativa com os diferentes valores de fluxo e volume utilizados. Entretanto  $E_{rs}$  mostrou-se significativamente mais elevada nos pacientes com SARA. Nestes pacientes aumentando-se o volume corrente e fixando-se o fluxo inspiratório observou-se aumento de  $R_{rs,max}$  às custas de  $R_{rs,u}$  enquanto  $R_{rs,min}$  não sofreu modificações. Nos

pacientes controle todas as resistências não apresentaram variação com as mudanças do volume corrente;  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,u}$  foram menores e  $R_{rs,min}$  foi similar aos valores correspondentes observados nos pacientes com SARA. Este fato indica que o fenômeno "stress relaxation" está aumentado na SARA. Durante as manobras em que fixou-se o volume corrente observou-se em ambos os grupos de pacientes diminuição de  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,u}$  com o aumento do fluxo inspiratório. Nesta situação os pacientes com SARA exibiram valores significativamente mais elevados de  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,u}$  do que os pacientes controle. A variável  $R_{rs,min}$  não apresentou variação frente aos diferentes fluxos inspirados, sendo similar em ambos os grupos de pacientes. A dependência de  $R_{rs,max}$  e  $R_{rs,u}$  em relação às mudanças do fluxo, indicam que o fenômeno "Pendelluft" está aumentado na SARA.

Em conclusão demonstrou-se nesse trabalho que as propriedades mecânicas da SARA são caracterizadas por aumento de  $E_{rs}$  e  $R_{rs,max}$ , sendo a última secundária ao aumento das inhomogeneidades mecânicas do sistema respiratório.

**7. Summary**

FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
BIBLIOTECA

Adult respiratory distress syndrome (ARDS) is a consequence of several lung injuries which may affect respiratory system mechanical properties. Determination of respiratory mechanics in patients submitted to artificial ventilation provides important information about the degree of pulmonary dysfunction and could help to establish prognosis and a more rational treatment.

Recent studies have shown dramatic alterations of pulmonary mechanics in acute respiratory failure encouraging a more extensive assessment of mechanical parameters in order to provide a better understanding of the pathophysiological processes and adaptative mechanisms in ARDS. Unfortunately, this approach is not routinely used in many intensive care units reflecting the idea that mechanical assessment of ventilated patients is difficult to perform.

However, there are several techniques which allow a non-invasive analysis of respiratory system mechanical profile in ventilated patients. Recently, the end-inflation occlusion method (EIOM) has been used in order to determine respiratory mechanics in both animals and humans.

Essentially, this technique consists on inflation of the relaxed respiratory system followed by a rapid airway occlusion at end-inspiration, which is maintained during a brief period. After airway occlusion there is a drop in tracheal pressure, until a plateau is reached, enabling the calculation of both elastic and resistive properties of the respiratory system.

The meaning of the variables obtained using this approach was only recently clarified. It was demonstrated that this method allows assessment of the respiratory resistance due to combined (series/parallel) airways plus tissue resistance ( $R_{rs,min}$ ), and the respiratory resistance resulting from the mechanical unevenness within the system and stress relaxation ( $R_{rs,u}$ ). The overall respiratory system resistance ( $R_{rs,max}$ ) corresponds to the addition of  $R_{rs,u}$  to  $R_{rs,min}$ . Respiratory system elastance ( $E_{rs}$ ) was also measured.

However, it has been recently shown in cats that  $R_{rs,max}$ ,  $R_{rs,min}$ , and  $R_{rs,u}$  are significantly modified by variations of inflation volume and inspiratory flow.

The measurements were carried out in 14 paralyzed, mechanically ventilated patients. Seven control patients were selected among non-smokers without clinical and radiological evidences of previous respiratory disease, who underwent elective cervical and facial surgery.

Seven patients with ARDS were studied in the respiratory intensive care unit of our teaching Hospital. The diagnosis of ARDS was based on conventional criteria.

The patients were ventilated with a Bear Five constant flow ventilator (Bear Medical Systems, Riverside, CA) and during the measurements an  $FIO_2$  of 100% was used. Care was taken to avoid leaks in the system.

Respiratory frequency was fixed at 10 cycles per minute. Flow and tracheal (airway opening) pressure ( $P_{tr}$ ) signals were obtained directly from the ventilator. Volume was obtained by electronic integration of the flow signal. All variables were registered on a pen chart recorder (Beckman R511A).

Two sets of measurements were carried out in each patient:  
a) while tidal volume ( $V_T$ ) was kept constant ( $12 \text{ ml.kg}^{-1}$ ),

inspiratory flow rate was changed intermittently for single breaths. The flows used in this experiment were 0.5, 0.66, 0.83 and 1 l.s<sup>-1</sup>.

b) keeping inspiratory flow constant (1 l.s<sup>-1</sup>), V<sub>T</sub> was set at 8, 10, 12, and 14 ml.kg<sup>-1</sup>. Flow and volume variations were randomly performed.

Six non-consecutive respiratory cycles were studied for each test condition in each patient. No end-expiratory positive pressure was used during the measurements.

At each test condition an end-inspiratory pause of 1.5 seconds was generated, allowing the calculation of respiratory mechanical properties by means of EIOM. Briefly, after a quickly performed airway occlusion there is a fast initial drop in P<sub>tr</sub> (P<sub>i</sub>) from the preocclusion value followed by a slower decrease (P<sub>el</sub>) until an apparent plateau is achieved. P<sub>i</sub> divided by the flow immediately preceding the occlusion provides the resistance value that would be obtained in the absence of mechanical unevenness within the respiratory system (R<sub>rs,min</sub>). P<sub>el</sub> divided by the preocclusion flow gives the resistance owing to stress relaxation and/or time constant inequalities within the system, R<sub>rs,u</sub>. R<sub>rs,max</sub> was obtained by dividing the total drop in P<sub>tr</sub> (P<sub>i</sub> + P<sub>el</sub>) by the preocclusion inspiratory flow and represents the maximal value of resistance that can

be obtained with prevailing time constant inequalities and stress relaxation.

Respiratory system elastance ( $E_{rs}$ ) was calculated by dividing the plateau pressure after occlusion ( $P_{el,rs}$ ), relative to its end-expiratory value, by  $V_T$ .

Statistical analysis was performed by means of an analysis of variance and covariance (two-factor-experiment with repeated measurements on one factor). For this purpose, a statistical software (BMDP2V) was used and the significance level set at 5%.

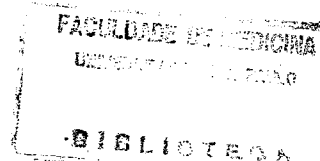
In the present investigation the flow and volume dependence of respiratory mechanics in normal anesthetized mechanically ventilated humans and in patients with adult respiratory distress syndrome was studied. This kind of work has not been hitherto performed.

The result permitted to conclude:

- 1- In both groups of patients  $E_{rs}$  did not vary with different inspiratory flows and volumes but it was significantly higher in ARDS patients.
- 2- With increasing volume during iso-flow maneuvers  $R_{rs,max}$  increased due to  $R_{rs,u}$  and  $R_{rs,min}$  was not modified in ARDS.



- 3- In control patients all resistances did not vary with changing volume;  $R_{rs,max}$  and  $R_{rs,u}$  were smaller, and  $R_{rs,min}$  was similar to the corresponding values found in ARDS, indicating that stress relaxation is increased in ARDS.
- 4- During iso-volume maneuvers  $R_{rs,max}$  and  $R_{rs,u}$  decreased with increasing flows in both groups, although ARDS patients showed significantly higher values than control subjects, whereas  $R_{rs,min}$  did not vary with different flows and was similar in both groups, indicating that Pendelluft is increased in ARDS.
- 5- ARDS patients exhibited a significant decrease of  $R_{rs,max}$  due to a fall in  $R_{rs,u}$ , as inspiratory flow increased.  $R_{rs,min}$  remained unchanged with different inspiratory flows.
- 6-  $R_{rs,min}$  was not affected by changes in volume both in control and ARDS patients, indicating that volume-dependent changes in the diameter of the proximal airways were not significant in the range of volumes analyzed.
- 7- ARDS patients exhibited a significant volume dependence of  $R_{rs,max}$  and  $R_{rs,u}$ , suggesting that the magnitude of stress relaxation is increased in this syndrome.



- 8- The results presently reported indicate for the first time in ARDS that mechanical ventilation with high flows could benefit these patients by shifting greater fractions of inspired volume towards respiratory units with lower resistance and higher compliance.
- 9- The static volume-pressure curves studied in each patient, by plotting  $V_T$  against the corresponding  $P_{el,rs}$  at all volumes used in this investigation. Showed in all cases linear relationship ( $r$  ranging from 0.980 to 0.999 in control subjects 0.946 to 1 in ARDS patients), thus indicating that no significant air-trapping occurred between each respiratory cycle. It could also suggest that the less compliant zone of V-P curves was not reached in the range of  $V_T$ 's used in the present experiments.
- 10- The mechanical profile of ARDS is characterized by increased  $E_{rs}$  and  $R_{rs,max}$ , the latter being secondary to augmented mechanical unevenness within the system. This findings confirm the elastic-resistive alterations of mechanical properties in ARDS.

In conclusion, in the present study a systematic investigation of flow and volume dependence of respiratory system mechanical properties was performed during mechanical ventilation in patients without respiratory disease and in

those with ARDS. It was demonstrated that the mechanical profile of ARDS was characterized by increased respiratory system elastance and resistance. The latter was caused by augmented mechanical unevenness within the system. It was also demonstrated that respiratory mechanical properties of patients under mechanical ventilation are significantly altered, but not always in the same fashion, by the flow and volume settings of the ventilator.

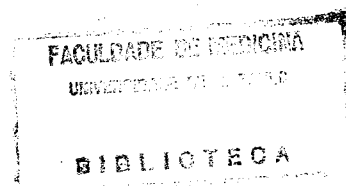
## 8. Referências Bibliográficas

1. AGOSTONI, E. & MEAD, J. - Statics of the respiratory system. In: FENN, W.O. & RAHN, H., eds. *Respiration*. Bethesda, American Physiological Society, 1964. p. 387-409. (Handbook of Physiology, v.1).
2. ALTOSE, M.D. - Pulmonary mechanics. In: FISHMAN, A.P., ed. *Pulmonary diseases and disorders*. New York, McGraw-Hill, 1980. p. 359-372.
3. ASHBAUGH, D.G.; BIGELOW, D.B.; PETTY, T.L.; LEVINE, B.E. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 2: 319-23, 1967.
4. ASHBAUGH, D.G.; PETTY, T.L.; BIGELOW, D.B.; HARRIS, T.M. Continuous positive-pressure breathing (CPPB) in adult respiratory distress syndrome. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 57: 31-41, 1969.
5. AULER JUNIOR, J.O.C. & SALDIVA P.H.N. - Pulmonary structure and extravascular lung water after cardiopulmonary bypass. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 19: 707-14, 1986.

6. AULER JUNIOR, J.O.C.; CALHEIROS, D.F.; BRENTANI, M.M.; SANTELLO J.L.; LEMOS, P.C.P.; SALDIVA P.H.N. - Adult respiratory distress syndrome: evidence of early fibrogenesis and absence of glucocorticoid receptors. *Eur. J. Respir. Dis.*, 69: 261-9, 1986.
7. AULER JUNIOR, J.O.C.; ZIN, W.A.; CALDEIRA, M.P.R.; CARDOSO, W.V.; SALDIVA, P.H.N. - Pre and postoperative inspiratory mechanics in ischemic and valvular heart disease. *Chest*, 92: 984-90, 1987.
8. BACHOFEN, H.; HILDEBRANT, J.; BACHOFEN, M. - Pressure-volume curves at air and liquid-filled excised lungs - surface tension in situ. *J. Appl. Physiol.*, 29: 422-31, 1970.
9. BAKE, B.; WOOD, L.; MURPHY, B.; MACKLEM, P.T.; MILIC-EMILI, J. - Effect of inspiratory flow rate on regional distribution of inspired gas. *J. Appl. Physiol.*, 37: 8-17, 1974.
10. BARACH, I.A.L. The use of helium in the treatment of asthma and obstructive lesions. *Ann. Intern. Med.*, 9: 739-764, 1935 apud TOBIN, J.M., DANTZKER, D.R. - *Cardiopulmonary Critical Care*. New York, Grune & Stratton, 1986. p. 226.

11. BATES, J.H.T.; ROSSI, A.; MILIC-EMILI, J. - Analysis of the behavior of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J. Appl. Physiol.*, 58: 1840-8, 1985.
12. BATES, J.H.T.; BACONNIER, P.; MILIC-EMILI, J. - A theoretical analysis of interrupter technique for measuring respiratory mechanics. *J. Appl. Physiol.*, 64:2204-14, 1988.
13. BEHRAKIS, P.K.; HIGGS, B.D.; BAYDUR, A.; ZIN, W.A.; MILIC-EMILI J. - Respiratory mechanics during halothane anesthesia and anesthesia-paralysis in humans. *J. Appl. Physiol.*, 55: 1085-92, 1983.
14. BITTERMAN, P.B. & CRYSTAL, R.G. - Pulmonary alveolar macrophages release a factor that stimulates human lung fibroblasts to replicate. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 121: Suppl:58, 1980.
15. BONE, R.C. - Diagnosis of causes for acute respiratory distress by pressure-volume curves. *Chest*, 70: 740-6, 1976.

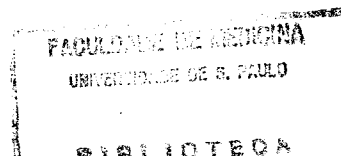
16. BONE, R.C. - Adult respiratory distress syndrome: a need for comparative studies. *Arch. Intern. Med.*, 138: 908, 1978.
17. BONE, R.C. - Monitoring ventilatory mechanics in acute respiratory failure. *Respir. Care*, 28: 597-604, 1983.
18. BOUHUYS, A. - Pressure-volume relations. In: BOUHUYS, A., ed. - *The physiology of breathing*. New York, Grune & Stratton, 1977. p. 3-25; 60-79; 149-72.
19. BRIGHAN, K.L.; WOOLVERTON, W.C.; BLAKE, L.H.; STAUB, N.C. - Increased sheep lung vascular permeability caused by pseudomonas bacteremia. *J. Clin. Invest.*, 54: 792-804, 1974.
20. BRIGHAN, K.L. & OWEN, P.J. - Increased sheep lung vascular permeability caused by histamine. *Circ. Res.*, 37: 647-57, 1975.
21. BRIGHAN, K.L.; BOWERS, R.E.; HAYNES, J. - Increased sheep lung vascular permeability caused by *Escherichia coli* endotoxin. *Circ. Res.*, 45: 292-7, 1979.





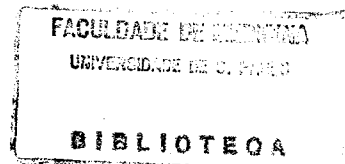
22. BRIGHAN, K.L. & DUKES, S.S. - Prostaglandins in lungs disease. *Semin. Resp. Med.*, 7:11-16, 1985.
23. BROSEGHINI, C.; BRANDOLESE, R.; POGGI, R.; BERNASCONI, M.; MANZIN, E.; ROSSI, A. - Respiratory resistance and intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi) in patients with the adult respiratory distress syndrome (ARDS). *Eur. Respir. J.*, 1: 726-31, 1988.
24. BROWN, M.B. & FORSYTHE, A.R. - The ANOVA and multiple comparisons for data with heterogeneous variances. *Biometrics*, 30: 719-24, 1974.
25. BUCKINGHAM, R.B. & CASTOR, C.W. - The effect of bacterial products on synovial fibroblast function: hypermetabolic changes induced by endotoxin. *J. Clin. Invest.*, 51: 1186-94, 1972.
26. BULL, H.B. - Protein structure and elasticity, In: REMINGTON, J.W., ed. - *Tissue elasticity*. Washington, American Physiological Society, 1957. p. 33-42.
27. BUNELL, S. - The use of nitrous oxide and oxygen to maintain anesthesia and positive pressure for thoracic surgery. *J.A.M.A.*, 58: 835-8, 1912

28. BUTLER, J. & SMITH, BH. - Pressure-volume relationships of the chest in the completely relaxed anesthetized patient. *Clin. Sci.*, 16: 125-46, 1957.
29. CALDEIRA, M.P.R.; SALDIVA, P.H.N.; ZIN, W.A. - Vagal influences on respiratory mechanics, pressures, and control in rats. *Respir. Physiol.*, 73: 43-54, 1988.
30. CAVAGNA, G.; BRANDI, G.; SAIBENE, F.; TORELLI, G. - Pulmonary hysteresis. *J. Appl. Physiol.*, 17: 51-3, 1962.
31. CHENG, T.O.; GODFREY, M.P.; SHEPARD, R.D. - Pulmonary resistance and state of inflation of lungs in normal subjects and in patients with airway obstruction. *J. Appl. Physiol.*, 14: 727-32, 1959.
32. CHERNIACK, R.M. & BROWN, E. - A simple method for measuring total respiratory compliance: normal values for males. *J. Appl. Physiol.*, 20: 87, 1965.
33. CLEMENTS, J.A.; SHARP, J.T.; JOHNSON, R.P.; ELAM, J.O. Estimation of pulmonary resistance by repetitive interruption of airflow. *J. Clin. Invest.*, 38: 1262-70, 1959.



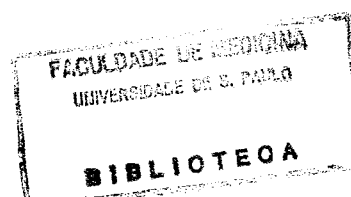
34. CONNORS, A.F., Jr.; McCAFFREE, D.R.; GRAY, B.A. - Effect of inspiratory flow rate on gas exchange during mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 124: 537-43, 1981.
35. COOK, J.A.; WISE, W.C.; HALUSHKA, P.V. - Elevated thromboxane levels in the rat during endotoxin shock: protective effects of imidazole; 13-azo-prostanoic acid or essential fatty acid deficiency. *J. Clin. Invest.* 65: 227-30, 1980.
36. COTRELL, T.S.; LEVINE, O.R.; SENIOR, R.M.; WIENER, J.; SPIRO, D.; FISHMAN, A.P. - Electron microscopic alterations at the alveolar level in pulmonary edema. *Circ. Res.*, 21: 783-797, 1967.
37. CRAIG, D.B.; WAHBA, W.M.; DON, H.F.; COUTURE, J.G.; BECKLAKE, M.R. - "Closing volume" and its relationship to gas exchange in seated and supine positions. *J. Appl. Physiol.*, 31: 717-21, 1971.
38. DAHLEN, S.E.; BJORK, J.; HEDQVIST, P.; ARFORS, K.E., HAMMARSTROM, S., LINDGREN, J.A., SAMUELSSON, B. - Leukotrienes promote plasma leakage and leukocyte adhesion in post-capillary venules. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 78: 3887-91, 1981.

39. DOLFUSS, R.E.; MILIC-EMILI, J.; BATES, D.V. - Regional ventilation of the lung, studied with boluses of  $^{133}\text{Xenon}$ . *Respir. Physiol.*, 2: 234,46, 1967.
40. DON, H.F.; ROBSON, J.G. - The mechanics of the respiratory system during anesthesia the effects of atropine and carbon dioxide. *Anesthesiology*, 26: 168-78, 1965.
41. DUBOIS, A.B. Resistance to breathing. In: FENN, W.O. & RAHN, H., eds. - *Respiration*. Bethesda, American Physiological Society, 1964. p. 451-62. (Handbook of Physiology, vol.1.)
42. DUBOIS, A.B.; BOTELHO, S.Y.; COMROE, J.H., Jr. - A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: values in normal subjects and in patients with respiratory diseases. *J. Clin. Invest.*, 35: 327-35, 1956.
43. EGAN, E.A.; NELSON, R.M.; OLVER, R.E. - Lung inflation and alveolar permeability to non-electrolytes in the adult sheep in vivo. *J. Physiol. (Lond)*, 260: 409-424, 1976.



44. FALKE, K.J.; PONTOPPIDAM, H.; KUMAR, A.; LEITH, D.E.; GEFFIN, B.; LAUER, M.B. - Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. *J. Clin. Invest.*, 51: 2315-23, 1972.
45. FEIN, A.M.; GOLDBERG, S.K.; LIPPMANN, M.L.; FISCHER, R.; MORGAN, L. - Adult respiratory distress syndrome. *Br. J. Anaesth.*, 54: 723-36, 1982.
46. FENN, W.O. - Mechanics of respiration. *Am. J. Med.*, 10: 77-91, 1951.
47. FERRIS B.G. & POLLARD, D.S. - Effect of deep and quiet breathing on pulmonary compliance in man. *J. Clin. Invest.*, 39: 143-149, 1960.
48. FERRIS, B.G.; MEAD, J.; OPEL, L.H. - Partitioning of respiratory flow-resistance in man. *J. Appl. Physiol.*, 19: 653-8, 1964.
49. FINE, A.M.; LIPPMAN, N.; HOLDZMAN, H.; ELIARZ, A.; GOLDBERG, S.K. - The risk factors, incidences and prognosis of the adult respiratory distress syndrome following septicemia. *Chest*, 83: 40-2, 1983.

50. FLICK, M.R.; PEEL, A.; STAUB, N.C. - Leucocytes are required for increased lung microvascular permeability after microembolisation in sheep. *Circ. Res.*, 48: 344-51, 1981.
51. FRANK, N.R.; MEAD, J.; WHITTENBERGER, J.L. - Comparative sensitivity of four methods for measuring changes in respiratory flow resistance in man. *J. Appl. Physiol.*, 31: 934, 1971.
52. FRUMIN, M.J.; BERGMAN, N.A.; HOLADAY D.A.; RACKOW, H.; SALANITRE, E. - Alveolar-arterial O<sub>2</sub> differences during artificial respiration in man. *J. Appl. Physiol.*, 14: 694-700, 1959.
53. FUJIMURA, A.Y.H.; AULER JUNIOR, J.O.C.; ROCHA, T.R.F.; BRANDIZZI, L.I.V.; PASCUAL, J.M.S.; CHAMONE, D.A.F.; JATENE, A.D. - PAF-acether, superoxide anion and beta-glucuronidase as parameters of polymorphonuclear cell activation associated with cardiac surgery. *Braz. J. Med. Biol. Res.* (no prelo)
54. FUKAYA, H.; MARTIN, C.J.; YOUNG, A.C.; KATSURA, S. Mechanical properties of alveolar walls. *J. Appl. Physiol.*, 25: 689-95, 1968.



55. GAGGE, A.P.; ALLEN, S.C.; MARBARGER, J.P. - Pressure breathing. *J. Aviat. Med.*, 16: 2-8, 1945.
56. GAL, T.J. - Pulmonary mechanics in normal subjects following endotracheal intubation. *Anesthesiology*, 52: 27-35, 1980.
57. GARNER, W.; DOWNS, J.B.; STOCK, M.C.; RASANEN, J. - Airway Pressure Release Ventilation (APRV). *Chest*, 94: 779-81, 1988.
58. GERDIN, B. & SALDEEN T. - Effect of fibrin degradation products on microvascular permeability. *Thromb. Res.*, 13: 995-1006, 1978.
59. GIL, J. & WEIBEL, E.R. - Morphological study of pressure-volume hysteresis in rat lungs fixed by vascular perfusion. *Respir. Physiol.*, 15: 190-213, 1972.
60. GOLD, W.M.; KAUFMAN, H.S.; NADEL, J.A. - Elastic recoil of the lungs in chronic asthmatic patients before and after therapy. *J. Appl. Physiol.*, 23: 433-8, 1967.
61. GOMEZ, A.C. - Pulmonary insufficiency in nonthoracic trauma. *J. Trauma*, 8: 656-86, 1968.

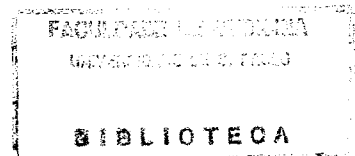
62. GORIN, A.B.; KOHLER, J.; DENARDO, G. - Non-invasive measurement of pulmonary transvascular protein flux in normal man. *J. Clin. Invest.*, 66: 869-77, 1980.
63. GOTTFRIED, S.B.; HIGGS, B.D.; ROSSI, A.; CARLI, F.; MENGEOT, P.M.; CALVERLEY, P.M.A.; ZOCCHI, L.; MILIC-EMILI, J. Interrupter technique for measurement of total respiratory system elastance and resistance in anesthetized humans. *J. Appl. Physiol.*, 59: 647-52, 1985.
64. GOTTFRIED, S.B.; ROSSI, A.; CARLI, F.; CALVERLEY, P.M.A.; ZOCCHI, L.; MILIC-EMILI, J. - Interrupter technique for measurement of respiratory mechanics in anesthetized cats. *J. Appl. Physiol.*, 56: 681-90, 1984.
65. GOTTFRIED, S.B.; ROSSI, A.; HIGGS, B.D.; CALVERLEY, P.M.A.; ZOCCHI, L.; BOZIC, C.; MILIC-EMILI, J. - Noninvasive determination of respiratory system mechanics during mechanical ventilation for acute respiratory failure. *An. Rev. Respir. Dis.*, 131: 414-20, 1985.



66. GREGORY, G.A.; KITTERMAN, J.A.; PHIBBS, R.H.; TOOLEY, W.H. - Treatment of the idiopathic respiratory-distress syndrome with continuous positive airway pressure. *N. Engl. J. Med.*, 284: 1333-40, 1971.
67. GRIMBY, G.; TAKISHIMA, T.; GRAHAM, W.; MACKLEM, P.T.; MEAD J. - Frequency-dependence of flow-resistance in patients with obstructive lung disease. *J. Clin. Invest.*, 47: 1455-65, 1968.
68. HAMMERSCHMIDT, D.E.; WEAVER, L.J.; HUDSON, L.D.; CRADDOCK, P.R. - Association of complement activation and elevated plasma C5a with adult respiratory distress syndrome. *Lancet*, 1: 947-9, 1980.
69. HASCHEK, W.M. & WITSCHI, H. - Pulmonary fibrosis - a possible mechanism. *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 51: 475-87, 1979.
70. HASLETON, P.S. - Adult respiratory distress syndrome - a review. *Histopathology*, 7: 307-32, 1983.
71. HEAF, P.J.D. & PRIME, F.J. - The compliance of the thorax in normal human subjects. *Clin. Sci.*, 15: 319, 1956.

72. HEDLEY-WHITE, J.; LAVER, M.B.; BENDIXEN, H.H. - Effect of changes in tidal ventilation on physiologic shunting. *Am. J. Physiol.*, 206: 891-7, 1964.
73. HEPPLESTON, A.G. & STYLES, J.A. - Activity of a macrophage factor in collagen formation by silica. *Nature*, 214: 521-2, 1967.
74. HILDEBRANDT, J. - Dynamic properties of air-filled cat lung determined by liquid plethysmograph. *J. Appl. Physiol.*, 27: 246-50, 1969.
75. HILDEBRANDT, J. - Pressure-volume data of cat lung interpreted by a plastoelastic linear viscoelastic model. *J. Appl. Physiol.*, 28: 365-72, 1970.
76. HOLZAPFEL, L.; ROBERT, D.; PERIN, F.; BLANC, L.P.; PALMIER, B.; GUERIN, C. - Static pressure-volume curves and effect of positive end-expiratory pressure on gas exchange in adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 11: 591-7, 1983.
77. HOPPIN, F.G. JR.; GREEN, M.; MORGAN, M.S. - Relationship of central and peripheral airway resistance to lung volume in dogs. *J. Appl. Physiol.*, 44: 728-37, 1978.

78. HOPPIN, F.C., JR.; STOTHERT, J.C., JR.; GREAVES, I.A.; LAI, Y.L.; HILDEBRANDT J. - Lung recoil: elastic and rheological properties. In: MACKLEM, P.T. & MEAD, J., eds. - **The respiratory system**. Bethesda, American Physiological Society, 1986. p. 195-215. (Handbook of physiology, v.1, pt.1)
79. HORIE, I. & HILDEBRANDT J. - Dynamic compliance, limit cycle and static equilibria of excised cat lung. *J. Appl. Physiol.*, 31: 423-30, 1971.
80. HORSFIELD. K.; DART, G.; OLSON, D.E.; FILLEY, G.F.; CUMMING, G. - Models of the human bronchial tree. *J. Appl. Physiol.*, 31: 207-13, 1971.
81. HUGHES. R.; MAY. A.J.; WIDDICOMBE, J.G. - Stress relaxation in rabbits lungs. *J. Physiol. (Lond.)*, 146: 85-97, 1959.
82. HYATT, R.E.; SCHILDER, D.P.; FRY, S.L. - Relationship between maximum expiratory flow and degree of lung inflation. *J. Appl. Physiol.*, 13: 331-6, 1960.



83. INGRAM, R.H., JR. & PEDLEY T.J. - Pressure-flow relationships in the lungs. In: MACKLEM, P.T. & MEAD, J., eds. - **The respiratory system**. Bethesda, American Physiological Society, 1986. p. 277-93. (Handbook of physiology, v.3, pt.1)
84. INNERS, C.P.; TERRY, R.J.; TRAYSTMAN, R.J.; MENKES, H.A. Effects of lungs volume on collateral and airways resistance in man. *J. Appl. Physiol.*, 46: 67-73, 1979.
85. INOUE, H.; INOUE, C.; HILDEBRANDT, J. - Vascular and airway pressures, and interstitial edema, affect peribronchial fluid pressure. *J. Appl. Physiol.*, 48: 177-85, 1980.
86. JACKSON, A.C.; MILHORN, H.T., JR.; NORMAN J.R. - A reevaluation of the interrupter technique for airway resistance measurement. *J. Appl. Physiol.*, 36: 264-8, 1974.
87. JACOB, H.S.; CRADDOCK, P.R.; HAMMERSCHMIDT, D.E.; MULDOW, C.F. - Complement induced granulocyte aggregation. *N. Engl. J. Med.*, 302: 789-93, 1980.

88. JARRET, A.S. - Effect of immersion on intrapulmonary pressure. *J. Appl. Physiol.*, 20: 1261-6, 1965.
89. JOHNSON, L.F. JR. & MEAD J. - Volume-pressure relationships during pressure breathing and voluntary relaxation. *J. Appl. Physiol.*, 18: 505, 1963.
90. JONSON, B.; NORDSTROM, L.; OLSSON, S.G.; AKERBACK, D. Monitoring of ventilation and lung mechanics during automatic ventilation. A new device. *Bull. Eur. Physiopathol. Respir.*, 11: 729-43, 1975.
91. KAPLAN, R.L.; SAHN S.A.; PETTY, TL. - Incidence and outcome of the respiratory distress syndrome in gram-negative sepsis. *Arch. Intern. Med.*, 867-9, 1979.
92. KATZ, J.A.; ZINN, S.E.; OZANNE, G.M.; FAIRLEY, H.B. Pulmonary, chest wall, and lung-thorax elastances in acute respiratory failure. *Chest*, 80: 304-11, 1981.
93. KIMBALL, W.R.; LEITH, D.E.; ROBINS, A.G. - Dynamic hyperinflation and ventilator dependence in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 126: 991-5, 1982.

94. KIRBY, R.R.; DOWNS, J.B.; CIVETTA, J.M.; MODELL, J.H.;  
DANNEMILLER, F.J.; KLEIN, E.F.; HODGES, M. - High  
level positive end expiratory pressure (PEEP) in  
acute respiratory insufficiency. *Chest*, 67: 156-63,  
1975.
95. KOCHI, T.; OKUBO, S.; ZIN, W.A.; MILIC-EMILI, J. - Flow  
and volume dependence of pulmonary mechanics in  
anesthetized cats. *J. Appl. Physiol.*, 64: 441-50,  
1988.
96. KOCHI, T.; OKUBO, S.; ZIN, W.A.; MILIC-EMILI, J. - Chest  
wall and respiratory system mechanics in cats:  
effects of flow and volume. *J. Appl. Physiol.*, 64:  
2636-46, 1988.
97. KRAUS, M.M.; URSONOMIYA, T.; FEUERSTEIN, G.; WOLF,  
J.H.N.; SHEPARO, D.; HECHTMAN, H.B. - Prostacyclin  
reversal of lethal endotoxemia in dogs. *J. Clin.  
Invest.*, 67: 1118-25, 1981.
98. LANDOWNE, M. & STACY, R.W. Glossary of terms. In:  
REMINGTON, J.W., ed. - *Tissue elasticity*. Washington,  
American Physiological Society, 1957. p. 191-201.

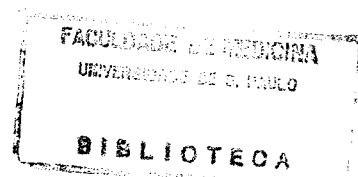
99. LEITER, J.C.; MORTOLA, J.P.; TENNEY, S.M. - A comparative analysis of contractile characteristics of the diaphragm and of respiratory system mechanics. *Respir. Physiol.*, 64: 267-76, 1986.
100. LEMAIRE, F.; CERRINA, J.; LANGE, F.; HARF, A., CARLET, J., BIGNON J. - Peep-induced airspace overdistention complicating paraquat lung. *Chest*, 81: 654-7, 1982.
101. LIEBERMEISTER, G. - Zur normalen und pathologischen Physiologie der Atmungsorgane. I. Über das Verhältnis zwischen Lungendehnung und Lungenvolumen. *Zentralbl. Allg. Pathol. Pathol. Anat.*, 18: 644-50, 1907 apud HOPPIN, F.G. JR., et alii. 1986, p. 196.
102. LLIFF, L.D. - Extra-alveolar vessels and edema development in excised dog lungs. *Circ. Res.*, 28: 524-32, 1971.
103. LUTCH, J.S. & MURRAY, J.F. Continuous positive-pressure ventilation: Effects on systemic oxygen transport and tissue oxygenation. *Ann. Intern. Med.*, 76: 193-202, 1972.
104. MACKLEM, P.T. - Airway obstruction and collateral ventilation. *Physiol. Rev.*, 51: 368-436, 1971.

105. MACKLEM, P.T. & MEAD, J. - Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J. Appl. Physiol.*, 22: 395-401, 1967.
106. MacINTYRE, N.R. - Respiratory function during pressure support ventilation. *Chest*, 89: 677-83, 1986.
107. MALIK, A.B. & van der Zee H. - Mechanism of pulmonary edema induced by microembolization in dogs. *Circ. Res.*, 42: 72-9, 1978.
108. MANCEBO, J.; CALAF, N.; BENITO, S. - Pulmonary compliance measurement in acute respiratory failure. *Crit. Care Med.* 13: 589-91, 1985.
109. McINTYRE, R.W; LAWS, A.K.; RAMACHANDRAN; P.R. - Positive expiratory pressure plateau: Improved gas exchange during mechanical ventilation. *Can. Anaesth. Soc. J.*, 16: 477-86, 1969.
110. MARSHALL, R. & DUBOIS, B.A. - The measurement of the viscous resistance of the lung tissues in normal man. *Clin. Sci.*, 15: 161-70, 1956.



111. MARTIN, H.B. - Respiratory bronchioles as the pathway for collateral ventilation. *J. Appl. Physiol.*, 21: 1443-7, 1966.
112. MARTINS, M.A.; SALDIVA, P.H.N.; ZIN, W.A. - Evoked bronchoconstriction: Testing three methods for measuring respiratory mechanics. *Respir. Physiol.*, (no prelo).
113. MARTINS, M.A.; SALDIVA, P.H.N.; CALDEIRA, M.P.R.; VIEIRA, J.E.; ZIN, W.A. - Respiratory system, lung, and chest wall mechanics in guinea pigs. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, 21: 353-63, 1988.
114. MEAD, J. & WHITTENBERGER J.L. - Evaluation of airway interruption technique as a method of measuring pulmonary air flow resistance. *J. Appl. Physiol.*, 6: 408-16, 1954 apud INGRAM, R.H. JR. & PEDLEY T.J. 1986, p. 291.
115. MEAD, J.; MILIC-EMILI, J.; TURNER, J.M. - Factors limiting depth of a maximal inspiration in human subjects. *J. Appl. Physiol.*, 18: 295-6, 1963.

116. MEAD, J.; TAKISHIMA, T.; LEITH D. - Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity. *J. Appl. Physiol.*, 28: 596-608, 1970.
117. MEAD, J.; TURNER, J.M.; MACKLEM, P.T.; LITTLE, J.B. Significance of the relationship between lung recoil and maximum expiratory flow. *J. Appl. Physiol.*, 22: 95-108, 1967.
118. MILIC-EMILI, J. & PLOYSONGSANG, Y. Respiratory mechanics in the adult respiratory distress syndrome. *Crit. Care Clin.*, 2: 573-84, 1986.
119. MILLETTE, B.; ROBERTSON, P.C.; ROSS, W.R.D.; ANTHONISEN, N.R. - Effect of expiratory flow rate on emptyng of lung regions. *J. Appl. Physiol.*, 23: 587-91, 1969.
120. MURCIANO, D.; AUBIER, M.; BUSSI, S.; DERENNE, J.P.; PARIENTE, R.; MILIC-EMILI, J. - Comparison of esophageal, tracheal, and mouth occlusion pressure in patients with chronic obstructive pulmonary disease during acute respiratory failure. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 126: 837-41, 1982.



121. OGLETREE, M.L. & BRIGHAM, K.L. - Pulmonary vascular and hemo-dynamic effects of prostaglandin E, in unanesthetised sheep. *Microcirculation Endothelium Lymphatics*, 1: 307-27, 1984.
122. OTIS, A.B. & PROCTOR, D.F. - Measurement of alveolar pressure in human subjects. *An. J. Physiol.*, 152: 106-12, 1948.
123. OTIS, A.B.; MCKERROW, C.B.; BARTLETT, R.A.; MEAD, J.; McILROY, M.B.; SELVERSTONE, N.J.; RADFORD, E.P. Mechanical factors in distribution of pulmonary ventilation. *J. Appl. Physiol.*, 8: 427-33, 1956 apud HOPPIN, F.G. JR. et alii. 1986, p. 211.
124. PEPE, P.E. & MARINI, J.J. - Occult, positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with air flow obstruction. *An. Rev. Respir. Dis.*, 126: 166-70, 1982.
125. PEREL, A. - Newer ventilation modes: temptations and pitfalls. *Crit. Care Med.*, 15: 707-9, 1987.
126. PETERSON, G.W. & BAIER, H. - Incidence of pulmonary barotrauma in a medical ICU. *Crit. Care Med.*, 11: 67-9, 1983.

127. PETTY, T.L. & ASHBAUGH, D.G. - The adult respiratory distress syndrome: clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest*, 60: 233-9, 1971.
128. PETTY, T.L.; SILVERS, G.W.; PAUL, G.W.; STANFORD, R.E. Abnormalities in lung elastic properties and surfactant function in adult respiratory distress syndrome. *Chest*, 75: 571-4, 1979.
129. PETTY, T.L.; REISS, O.K.; PAUL, G.W.; SILVERS, G.W.; ELKINS, N.D. - Characteristics of pulmonary surfactant in adult respiratory distress syndrome associated with trauma and shock. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 115: 531-6, 1972.
130. PIERSON, D.J. - Weaning from mechanical ventilation in acute respiratory failure: concepts, indications, and techniques. *Respir. Care*, 28: 646-62, 1983.
131. PONTOPPIDAN, H.; WILSON, R.S.; RIE, M.A.; SCHNEIDER, R.C. - Respiratory intensive care. *Anesthesiology*, 47: 96-116, 1977.

132. PRINGLETON, W.W.; COALSON, J.J.; HINSHAW, L.B.; GUENTER, C.A. The effect of steroid pre treatment on development of shock lung. *Lab. Invest.*, 27: 445-56, 1972.
133. RAHN, H.; OTIS, A.; CHADWICK, L.E.; FENN, W.O. - The pressure-volume diagram of the torax and lung. *Am. J. Physiol.*, 146: 161-78, 1946.
134. RATTENBORG, C. - Basic Mechanics of Artificial Ventilation in Management of Life Threatening Poliomyelitis. London, Livingstone, 1956, p. 23 apud KOCHI, T. et alii. 1988, p. 2636.
135. RATTENBORG, C. & HOLADAY, D. - Constant flow inflation of the lungs. *Acta Anaesth. Scandin.*, 23: 211-23, 1966.
136. REMINGTON, J.W. Hysteresis loop behavior of the aorta and other extensible tissues. *Am. J. Physiol.*, 180: 83-95, 1955.
137. RINALDO, J.E. & ROGERS, R.M. - Adult respiratory-distress syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 15: 900-9, 1982.

138. RIZK, N.W. & MURRAY, J.F. - PEEP and pulmonary edema. *Am. J. Med.*, 72: 381-3, 1982.
139. ROBERTSON, J.S.; SIRI, W.E.; JONES, H.B. - Lung ventilation patterns determined by analysis of nitrogen elimination rates; use of the mass spectrometer as a continuous gas analyzer. *J. Clin. Invest.*, 29: 577-590, 1950.
140. RODARTE, J. R. & REHDER, K. - Dynamics of respiration. In: MACKLEM, P.T. & MEAD, J. eds. - **The respiratory system**. Bethesda, American Physiological Society, 1986. p. 131-44. (Handbook of Physiology, v.3, pt.1)
141. ROSSI, A.; GOTTFRIED, S.B.; HIGGS, B.D.; ZOCCHI, L.; GRASSINO, A.; MILIC-EMILI, J. - Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J. Appl. Physiol.*, 58: 1849-58, 1985.
142. ROSSI, A.; GOTTFRIED, S.B.; ZOCCHI, L.; HIGGS, B.D.; LENNOX, S.; CALVERLEY, P.M.A.; BEGIN, P.; GRASSINO, A.; MILIC-EMILI, J. - Measurement of static compliance of the total respiratory failure during mechanical ventilation. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 131: 672-7, 1985.

143. SACKER, M.A.; RAO, A.S.V.; BIRCH, S.; ATKINS, N.; GIBBS, L.; DAVIS, B. - Assessment of time-volume and flow-volume components of forced vital capacity. *Chest*, 82: 272-8, 1982.
144. SAIBENE, F. & MEAD J. - Frequency dependence of pulmonary quasi-static hysteresis. *J. Appl. Physiol.*, 26: 732-37, 1969.
145. SALDIVA, P.H.N.; CARDOSO, W.V.; CALDEIRA, M.P.R.; ZIN, W.A. Mechanics in rats by end-inflation occlusion and single-breath methods. *J. Appl. Physiol.*, 63: 1711-8, 1987.
146. SALDIVA, P.H.N.; DELMONTE, V.C.; CARVALHO, C.R.R.; KAIRALLA, R.A.; AULER JUNIOR, J.O.C. - Histochemical evaluation of lung collagen content in acute and chronic interstitial diseases. *Chest*, 95: 953-7, 1989.
147. SALDIVA, P.H.N.; BRENTANI, M.M.; CARVALHO, C.R.R.; AULER JUNIOR, J.O.C.; CALHEIROS, D.F.; PACHECO, M.M. Changes in the pulmonary glucocorticoid receptor content in the course of interstitial disease. *Chest*, 88: 417-9, 1985.

148. SASAKI, H.; TAKISHIMA, T.; NAKAMURA, M. - Collateral resistance at alveolar level in excised dog lungs. *J. Appl. Physiol.*, 48: 982-90, 1980.
149. SCHMIDT, G.B.; O'NEIL, W.W.; KOTB, K.; HWANG, K.K.; BENNETT, E.J.; BOMBECK, C.T. - Continuous positive airway pressure in the prophylaxis of the adult respiratory distress syndrome. *Surg. Gynecol. Obstet.*, 143: 613-8, 1978.
150. SCHONFELD, S.A.; PLOYSONGSANT, Y.; DiLISIO, R.; CRISSMAN, J.D.; MILLER, E.; HAMMERSCHMIDT, D.E.; JACOB H.S. - Fat embolism prophylaxis with corticosteroids. *Ann. Intern. Med.*, 99: 438-43, 1983.
151. SHAW, C.F.; CHIANG, S.T.; HSIEH, Y.C.; MILIĆ-EMILI, J.; LENFANT, C. - A new method for measurement of respiratory resistance. *J. Appl. Physiol.*, 54: 594-7, 1983.
152. SHEAGREN, J.N. - Septic shock and corticosteroids. *N. Engl. J. Med.*, 305: 465-7, 1981.



153. SIAFAKAS, N.M.; PESLIN, R.; BONORA, M.; GAUTIER, H.; DURON, B.; MILIC-EMILI, J. - Phrenic activity, respiratory pressures, and volume changes in cats. *J. Appl. Physiol.*, 51: 109-21, 1981.
154. SLY, P.D.; BATES, J.H.T.; KOCHI, T.; OKUBO, S.; MILIC-EMILI, J. - Frequency-dependent effects of hypercapnia on the respiratory mechanics of cats. *J. Appl. Physiol.*, 62: 444-50, 1987.
155. SMITH, B.E. & HANNING, C.D. - Advances in Respiratory Support. *Br. J. Anaesth.*, 58: 138-50, 1986.
156. STAUB, N.C. - Steady state pulmonary transvascular water filtration in unanesthetized sheep. *Circ. Res.*, 28: suppl.1:I 135-9, 1971.
157. STAUB, N.C. - Pulmonary Edema. *Physiol. Rev.*, 54: 678-811, 1974.
158. SURRAT, P.M. & OWENS, D.H. - A pulse method of measuring respiratory system compliance in ventilated patients. *Chest*, 80: 34, 1981.

159. SUTER, P.M. - Assessment of respiratory mechanics in ARDS. In: ZAPOL, W.M. & FALKE K.J., eds. - Acute respiratory failure. New York, Marcel Dekker, 1985. p. 507-19.
160. SUTER, P.M.; FAIRLEY, H.B.; ISENBERG, M.D. - Optimum end expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure. *N. Engl. J. Med.*, 292: 284-9, 1975.
161. SWAN, H.J.C.; GANZ, W.; FORRESTER, J.; MARCUS, H.; DIAMOND, G.; CHONETTE, D. - Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N. Engl. J. Med.*, 283: 447-51, 1970.
162. THARRATT, R.S.; ALLEN, R.P.; ALBERTSON, T.E. - Pressure controlled inverse ratio ventilation in severe adult respiratory failure. *Chest*, 94: 755-81, 1988.
163. TILL, G.O.; BEAUCHAMP, C.; MENAPACE, D.; TOURTELLOTTE, W. JR.; KUNKEL, R.; JOHNSON, K.J.; WARD, P.A. - Oxygen radical dependent lung damage following thermal injury of rat skin. *J. Trauma*, 23: 269-77, 1983.

164. TOBIN, M.J.; JENAURI, G.A.; WATSON, H.; SACKNER, M.A.  
Noninvasive measurement of pleural pressure by  
surface inductive plethysmography. *J. Appl.  
Physiol.*, 55: 267-75, 1983.
165. TURRENS, J.F.; CRAPO, J.D.; FREEMAN, B.A. - Protection  
against oxygen toxicity by intravenous injection of  
liposome entrapped catalase and superoxide  
dismutase. *J. Clin. Invest.*, 73: 87-92, 1984.
166. VALDES, M.E.; POWERS, S.R., JR.; SHAH, D.M.; NEWELL,  
J.C.; SCOVILL, W.A.; DUTTON, R.E. - Continuous  
positive airway pressure in prophylaxis of the adult  
respiratory distress syndrome in trauma patients.  
*Surg. Forum*, 29: 187-9, 1978.
167. VISICK, W.D.; FAIRLEY, H.B.; HICKEY, R.F. - The effects  
of tidal volume and end-expiratory pressure on  
pulmonary gas exchange during anesthesia.  
*Anesthesiology*, 39: 285-90, 1973.
168. VON NEERGAARD, K. - Neue Auffassungen uber einen  
Grund-begriff der Atemmechanik. Die Retraktionskraft  
der Lunge abhängig von der Oberflächenspannung in  
den Alveolen. *Z. Gesante Exp. Med.*, 66: 373-94, 1929  
apud HOPPIN, F.G. JR. et alii. 1986, p. 196.

169. VON NEERGAARD, K.; WIRZ, K. - Uber eine Methode zur Messung der Lungenelelastizitat am lebenden Menschen, insbesondere beim Emphysem. *Z. Clin. Med.*, 105: 35-50, 1927 apud SHAW, C.F. et alii. 1983. p. 594.
170. VON NEERGAARD, K.; WIRZ, K. - Die Messung der Stromungswidestande in den Atemwegen des Menschen, insbesondere bei Asthma und Emphysem. *Z. Clin. Med.*, 105: 51-82, 1927 apud INGRAM, R.H. JR. & PEDLEY T.J. 1986, p. 291.
171. YOUNG, A.C.; MARTIN, C.J.; PACE, W.R. - Effect of expiratory flow patterns on lung emptying. *J. Appl. Physiol.*, 18: 47-50, 1963.
172. WAHL, S.M.; WAHL, L.M.; McCARTHY, J.B. - Lymphocyte-mediated activation of fibroblast proliferation and collagen production. *J. Immunol.*, 121: 942-6, 1978.
173. WEIGELT, J.A. - Current concepts in the management of the adult respiratory distress syndrome. *World J. Surg.*, 11: 161-6, 1987.

174. WEIGELT, J.A.; MITCHELL, R.A.; SNYDER, W.H. III. - Early positive end-expiratory pressure in adult respiratory distress syndrome. *Arch. Surg.* 114: 497-501, 1979.
175. WEISMAN, I.M.; RINALDO, J.E.; ROGERS, R.M. - Current concepts: positive end expiratory pressure in adult respiratory failure. *N. Engl. J. Med.*, 307: 1381-4, 1982.
176. WEKSLER, B.B. & GOLDSTEIN, I.M. - Prostaglandin interactions with platelets and polymorphonuclear leukocytes in hemostasis and inflammation. *Am. J. Med.*, 68: 419-28, 1980.
177. WIEDEMAN, H.P.; MATTHAY, M.A.; MATTHAY, R.A. - Cardiovascular-Pulmonary monitoring in the intensive care unit. *Chest*, 85: 656-68, 1984.
178. WILLIAMS, T. & PIPER, P. The action of chemically pure SRS-A on the microcirculation in vivo. *Prostaglandins*, 19: 779-89, 1980.

179. WINER, B.J. - *Statistical principles in experimental design*. London, McGraw-Hill Kogakusha, 1971. p. 518-38.
180. WOOLCOCK, A.J.; VINCENT, N.J.; MACKLEM, P.T. - Frequency dependence of compliance as a test for obstruction in the small airways. *J. Clin. Invest.*, 48: 1097-106, 1969.
181. WOOLVERTON, W.C.; BRIGHAM, K.L.; STAUB, N.C. - Effect of positive pressure breathing on lung lymph flow and water content in sheep. *Circ. Res.*, 42: 550-7, 1978.
182. ZIN, W.A.; PENGELLY, L.D.; MILIC-EMILI, J. - Single-breath method for measurement of respiratory mechanics in anesthetized animals. *J. Appl. Physiol.*, 52: 1266-71, 1982.
183. ZIN, W.A.; PENGELLY, L.D.; MILIC-EMILI, J. - Partitioning of respiratory mechanics in anesthetized cats. *J. Appl. Physiol.*, 54: 708-13, 1983.