

Universidade de São Paulo

Faculdade de Medicina

BRUNO MOREIRA RIBEIRO

**Efeito da FiO_2 e volume pulmonar sobre a distribuição da
perfusão em pulmão saudável sob ventilação mecânica
monitorizado por tomografia computadorizada e
tomografia de impedância elétrica : estudo experimental
em suínos**

São Paulo

2023

BRUNO MOREIRA RIBEIRO

**Efeito da FiO_2 e volume pulmonar sobre a distribuição da
perfusão em pulmão saudável sob ventilação mecânica
monitorizado por tomografia computadorizada e
tomografia de impedância elétrica : estudo experimental
em suínos**

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. Mauro Roberto Tucci

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Bruno Moreira

Efeito da FiO_2 e volume pulmonar sobre a distribuição da perfusão em pulmão saudável sob ventilação mecânica monitorizado por tomografia computadorizada e tomografia de impedância elétrica : estudo experimental em suínos / Bruno Moreira Ribeiro. -- São Paulo, 2023.

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

Programa de Pneumologia.

Orientador: Mauro Roberto Tucci.

Descritores: 1.Anestesia geral 2.Respiração artificial 3.Tomografia computadorizada de raios-X 4.Tomografia de impedância elétrica 5.Perfusão pulmonar

USP/FM/DBD-356/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Aos meus pais, **Walter e Nizete** (*in memoriam*), pelos ensinamentos e valores.
Ao meu irmão Allan pela confiança e admiração.
À minha esposa Noêmia pelo amor e companheirismo.

Agradecimentos

Talvez seja impossível mostrar a adequada gratidão a todas as pessoas que fizeram parte desta jornada longa e árdua, contudo, mesmo que impossível tentarei demonstrar o quão importante foram todas estas pessoas, aliás esta jornada de enriquecimento acadêmico e pessoal também me pareceu impossível ao seu início e não por isso deixei de tentar.

Ao meu orientador Dr. Mauro Roberto Tucci o qual qualquer elogio se faz pouco, sua dedicação e empenho são admiráveis e somente menores quando comparada a sua generosidade. Aos professores Marcelo Amato, Eduardo Leite, Pedro Caruso, Juliana Ferreira, Carmen Barbas, Rogério de Souza e Carlos Carvalho os quais tive a honra de participar de aulas e discussões científicas, as quais foram de enorme enriquecimento acadêmico e pessoal. Posso dizer, após esse tempo de vivência com esses mestres, que ao menos por um momento da minha vida caminhei entre os grandes. Ao professor Marcus Victor (ITA) o qual trabalhou intensamente na análise dos dados apresentados neste estudo, o qual além de uma grande mente uma pessoa mais admirável ainda.

Ao staff do laboratório LIM 09 composto por grandes mulheres como Susimeire, Otilia, Silvia e Neide, as quais além de trabalho duro para que todo esse estudo fosse realidade me ensinaram muito ao longo destes anos.

Aos meus amigos: Cristiano, Caio, Miyuki, Nadja, Rollin, Robertinha, Ozires, Andrea, Mayson, Glasielle e Eder. Tenho que ressaltar dois nomes, primeiro o amigo Vinicius Torsani, o qual foi o meu passaporte de entrada ao laboratório LIM 09 e outro meu amigo José Renato, o qual participei por boa parte de seu doutorado, o qual abriu portas para o meu próprio.

Esta pesquisa recebeu subsídio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (No: 2013 / 04077-8)

Normatização adotada

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Sumário

1. Introdução.....	1
1.1 Repercussões pulmonares causadas pela anestesia geral e ventilação mecânica	1
1.1.1 Fatores que regulam a distribuição de perfusão pulmonar.....	4
1.1.2 Alterações da perfusão pulmonar causadas pela atelectasia.....	8
1.2 Métodos de monitorização da perfusão pulmonar.....	8
1.2.1 Monitorização da perfusão pulmonar por Tomografia de Impedância elétrica e Tomografia Computadorizada de raios-X.....	9
2. Hipóteses do estudo	11
3. Objetivos	12
4. Materiais e Métodos	13
4.1 Preparo do Animal.....	13
4.2 Avaliação da Perfusão pulmonar na sala de tomografia	15
4.3 Fases do estudo	16
4.4 Aquisição das imagens de TIE e TC	20
4.5 Análise da perfusão pulmonar	21
4.5.1 Análise da perfusão pulmonar pela TIE	22
4.5.2 Construção da máscara para análise da perfusão pela TC.....	23
4.5.3 Análise da perfusão pela TC no grupo Gravitacional	24
4.5.4 Análise da perfusão pela TC no grupo Oclusão.....	26
4.5.5 Análise da perfusão pela TIE.....	27
4.5.6 Análise da ventilação pulmonar por TIE.....	28
4.5.7 Análise do volume, massa e aeração pulmonares por TC	29
4.6 Análise estatística.....	30
5. Resultados.....	31
5.1 Repercussões pulmonares causadas pela atelectasia gravitacional.....	32
5.1.1 Comparação das duas FiO ₂ (0,4 e 1) no colapso gravitacional.....	38
5.2 Alteração da perfusão com volumes pulmonares diferentes	43
6. Discussão	48

6.1 Limitações do estudo.....	52
7. Conclusões	53
8. Referências.....	54

Lista de Figuras

Figura 1. Formação de colapso no tempo	3
Figura 2. Representação do estudo clássico de West	5
Figura 3. Demonstração do efeito da VPH	7
Figura 4. Local do estudo e posicionamento do animal	15
Figura 5. Tabela de titulação da PEEP	16
Figura 6. Fluxograma do estudo referente ao grupo gravitacional	18
Figura 7. Fluxograma do estudo referente ao grupo oclusão	19
Figura 8. Tela do software <i>Ct perfusion</i> (artéria pulmonar direita)	21
Figura 9. Tela do software <i>Ct perfusion</i> (maxslope e deconvolução) ...	22
Figura 10. Tela do software <i>EIT perfusion</i>	23
Figura 11. Construção da máscara para análise da perfusão pela TC no grupo gravitacional	24
Figura 12. Comparação entre diferentes normalizações pela TC	25
Figura 13. Divisão das ROIs (isogravitacional e isomassa)	26
Figura 14. Construção da máscara para análise da perfusão pela TC no grupo Oclusão	27
Figura 15. Tela do software <i>EIT perfusion</i>	28
Figura 16. Demonstração do período de aquisição da ventilação pulmonar pela TIE	29
Figura 17. Fluxograma da divisão dos animais nos dois grupos	31
Figura 18. Colapso e volume pulmonar no grupo gravitacional	33
Figura 19. Fração de gás no grupo gravitacional	34
Figura 20. Complacência pulmonar no grupo gravitacional	35
Figura 21. Ventilação pulmonar no grupo gravitacional	35
Figura 22. Mapas de perfusão pela TC e TIE no grupo gravitacional ...	36
Figura 23. Distribuição da perfusão no grupo gravitacional	37
Figura 24. Shunt/Mistura venosa e PMAP no grupo gravitacional	38
Figura 25. Colapso e volume pulmonar no grupo gravitacional (fases 2 e 3).....	39
Figura 26. Complacência no grupo gravitacional (fases 2 e 3).....	39

Figura 27. Fração de gás e ventilação pulmonar no grupo gravitacional (fases 2 e 3)	40
Figura 28. Distribuição da perfusão no grupo gravitacional (fases 2 e 3).....	41
Figura 29. Shunt/Mistura venosa e PMAP no grupo gravitacional (fases 2 e 3).....	42
Figura 30. PvO ₂ no grupo gravitacional	42
Figura 31. Mapas de perfusão pela TC e ventilação pela TIE no grupo Oclusão	44
Figura 32. Volume do pulmão esquerdo no grupo oclusão	45
Figura 33. Perfusão pulmão esquerdo no grupo oclusão	46
Figura 34. PMAP e Shunt no grupo oclusão.....	47
Figura 35. PvO ₂ no grupo oclusão.....	47

Lista de Tabelas

Tabela 1. Dados Fisiológicos (grupo gravitacional).....	32
Tabela 2. Dados Fisiológicos (grupo oclusão).....	43

RESUMO

Ribeiro BM. Efeito da FiO_2 e volume pulmonar sobre a distribuição da perfusão em pulmão saudável sob ventilação mecânica monitorizado por tomografia computadorizada e tomografia de impedância elétrica: estudo experimental em suínos [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

Introdução: Anestesia geral com uso de bloqueador neuromuscular e FiO_2 elevada podem determinar colapso pulmonar e hipoxemia que são contrabalanceados por mecanismos ativos (vasoconstricção hipóxica pulmonar - VPH) e passivos/mecânicos (redução do volume pulmonar). Esses mecanismos são pouco estudados em modelos *in vivo* de pulmão saudável. Nossos objetivos são avaliar o efeito de duas FiO_2 , após reduzir a PEEP do valor titulado (onde há pouco colapso pulmonar estimado por tomografia de impedância elétrica - TIE) para PEEP=0 e, também, o efeito da redução do volume pulmonar sobre a distribuição da regional da perfusão pulmonar.

Métodos: Treze suínos da raça Landrace foram estudados em uma ou duas condições (grupos). Grupo gravitacional: 3 fases randomizadas, iniciando com PEEP titulada e FiO_2 de 0,4 (fase 1), seguido pelas fases com PEEP=0 e duas FiO_2 (0,4 e 1), respectivamente fases 2 e 3. Para a análise, as imagens de ventilação e perfusão, sejam da TIE ou da tomografia computadorizada de tórax, foram divididas em 6 ROIs, sendo a ROI1 ventral e a ROI6 dorsal. Grupo oclusão: também dividido em 3 fases randomizadas, iniciando com ventilação bilateral e PEEP titulada com FiO_2 de 1 (fase 1), seguido pela oclusão de pulmão esquerdo, previamente preenchido com FiO_2 de 0,21, o que mantinha o pulmão aerado (fase 2), e terminando com a oclusão com o pulmão preenchido com a FiO_2 de 1, o que determinava colapso pulmonar (fase 3). A análise das imagens neste grupo foi dividida em duas ROIs, uma direita e outra esquerda.

Resultados: No grupo gravitacional após a diminuição da PEEP para 0 foi observado a formação de atelectasia gravitacional em regiões dependentes, com aumento de tecido pulmonar colapsado de $2,6 \pm 2,5\%$ para $18,6 \pm 7,6\%$ ($P < 0,01$). Houve redução na perfusão em regiões dependentes (ROIs 5 e 6) ($P < 0,01$). Não houve diferença na distribuição regional da ventilação e da perfusão entre as fases 2 e 3 ($P < 0,01$), mas houve aumento no colapso pulmonar total (14,1%; IC95%: 4,1 a 24,1; $P=0,02$). O colapso ocorreu predominantemente nas regiões dorsais (ROIs 5 e 6). No grupo oclusão houve diferença na ventilação e perfusão para o pulmão esquerdo entre a fase de ventilação bilateral (fase 1) e as fases de oclusão do pulmão esquerdo (fases 2 e 3). O volume pulmonar do pulmão esquerdo na região de aquisição da TC (espessura de 19,2mm) reduziu da fase 2 para fase 3, onde o pulmão estava totalmente colapsado (-62,5 ml; IC95%: -48,5 a -76,1, $P < 0,01$), e a perfusão normalizada pela densidade também reduziu (-15,0%; IC95% -6,4 a -23,6; $P < 0,01$). **Conclusões:** No grupo gravitacional não foi observada diferença tanto na distribuição de perfusão

quanto na ventilação pulmonar entre as duas FiO_2 (1 e 0,4) durante uso de PEEP=0, apesar do maior colapso com uso de $FIO_2=1$. No grupo oclusão, a redução significativa do volume pulmonar entre as fases de oclusão com o pulmão esquerdo aerado (FiO_2 0,21) e colapsado (FiO_2 1) determinou redução na perfusão quando normalizada pela densidade pulmonar.

Palavras-chave: Anestesia geral. Respiração artificial. Tomografia computadorizada de raios-X. Tomografia de impedância elétrica. Perfusão pulmonar.

ABSTRACT

Ribeiro BM. Effect of FiO_2 and lung volume on perfusion distribution in healthy lungs under mechanical ventilation monitored by computed tomography and electrical impedance tomography: experimental study in pigs [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

Rationale: General anesthesia with the use of neuromuscular blockers and high FiO_2 can lead to lung collapse and hypoxemia, which are counterbalanced by active mechanisms (hypoxic pulmonary vasoconstriction - HPV) and passive/mechanical mechanisms (reduced lung volume). These mechanisms have been poorly studied *in vivo* models of healthy lungs. Our objectives are to evaluate the effect of two FiO_2 , after reducing PEEP from the titrated value (where there is little lung collapse estimated by electrical impedance tomography - EIT) to $\text{PEEP}=0$ and also the effect of reducing lung volume on the distribution of regional lung perfusion. **Methods:** Thirteen Landrace pigs were studied in one or two conditions (groups). Gravity group: 3 randomized phases, starting with titrated PEEP and FiO_2 of 0.4 (phase 1), followed by phases with $\text{PEEP}=0$ and two FiO_2 (0.4 and 1), respectively phases 2 and 3. For the analysis, the ventilation and perfusion images, either from the EIT or the chest CT scan, were divided into 6 ROIs, ROI1 being ventral and ROI6 dorsal. Occlusion group: also divided into 3 randomized phases, starting with bilateral ventilation and titrated PEEP with FiO_2 of 1 (phase 1), followed by occlusion of the left lung, previously filled with FiO_2 of 0.21, which kept the lung aerated (phase 2), and ending with occlusion with the lung filled with FiO_2 of 1, which determined lung collapse (phase 3). Image analysis in this group was divided into two ROIs, right and left lung. **Results:** In the gravitational group after decrease PEEP to 0, formation of gravitational atelectasis in dependent regions was observed, with an increase in collapsed lung tissue from $2.6\pm 2.5\%$ to $18.6\pm 7.6\%$ ($P < 0.01$). There was a reduction in perfusion in dependent regions (ROIs 5 and 6) ($P < 0.01$). No difference was observed in the regional distribution of ventilation and perfusion between phases 2 and 3 ($P < 0.01$), but there was an increase in total lung collapse (14.1%; 95% CI: 4.1 to 24.1; $P=0.02$). Collapse occurred predominantly in the dorsal regions (ROIs 5 and 6). In the occlusion group there was a difference in ventilation and perfusion to the left lung between the bilateral ventilation phase (phase 1) and the left lung occlusion phases (phases 2 and 3). The lung volume of the left lung in the CT acquisition region (19.2mm thickness) decreased from phase 2 to phase 3, where the lung was fully collapsed (-62.5 ml; 95%CI: -48.5 to -76.1, $P < 0.01$), and density-normalized perfusion also decreased (-15.0 %; 95%CI -6.4 to -23.6; $P < 0.01$). **Conclusions:** In the gravitational group, no difference was observed in both perfusion distribution and pulmonary ventilation between the two FiO_2 (1 and 0.4) during the use of $\text{PEEP}=0$, despite the greater collapse with the use of $\text{FIO}_2=1$. In the occlusion group, the significant reduction in lung volume between the occlusion phases with the left lung aerated (FiO_2

0.21) and collapsed (FiO_2 1) determined a reduction in perfusion when normalized by lung density.

Keywords: General anesthesia. Respiration artificial. Tomography X-ray computed. Electrical impedance tomography. Pulmonary perfusion.

1. Introdução

Para uma adequada oxigenação do sangue é necessário que exista uma certa relação entre ventilação e perfusão pulmonares, apresentada na fisiologia como relação \dot{V}/\dot{Q} . A relação perfeita entre ventilação e perfusão seria a condição em que para cada unidade de ventilação (alvéolo) haveria uma unidade de perfusão (capilar), formando uma relação de 1:1. No entanto, isso não ocorre no pulmão de forma homogênea, mesmo em pulmões saudáveis, devido a fatores intrínsecos e extrínsecos, quais sejam a estrutura pulmonar (composta de tecido, vias aéreas e vasos sanguíneos) e a gravidade ⁽¹⁾. Apesar dessa heterogeneidade, a relação \dot{V}/\dot{Q} no pulmão normal é adequada para dar suporte às necessidades de trocas gasosas.

A alteração da relação \dot{V}/\dot{Q} pode causar hipoxemia, como na condição de shunt, onde uma região pulmonar tem perfusão, mas nenhuma ventilação. Para conseguir uma troca gasosa adequada, com o menor custo energético possível, são necessários mecanismos que visam otimizar a relação \dot{V}/\dot{Q} , deixando a relação o mais próximo de 1⁽²⁾. Os mecanismos envolvidos na regulação da perfusão pulmonar são diversos.

Indivíduos saudáveis submetidos a procedimento cirúrgico sob anestesia geral e ventilação mecânica (VM) frequentemente apresentam alteração da relação \dot{V}/\dot{Q} devido ao efeito shunt causado por atelectasia pulmonar ⁽³⁾. No presente estudo, avaliamos, em modelo experimental em suínos com pulmões saudáveis durante ventilação mecânica invasiva, os efeitos sobre a distribuição da perfusão e ventilação pulmonar causadas pelas seguintes condições: a) colapso pulmonar gravitacional determinado pelo uso de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) de zero associado a duas frações inspiradas de oxigênio (FiO_2); b) redução volumétrica do pulmão esquerdo produzido por oclusão do brônquio fonte esquerdo em dois volumes pulmonares durante ventilação unilateral do pulmão direito.

1.1 Repercussões pulmonares causadas pela anestesia geral e ventilação mecânica

A atelectasia é a principal complicação pulmonar durante a anestesia geral com ventilação mecânica, ocorrendo em cerca de 90% dos pacientes ⁽⁴⁻⁶⁾. Os principais mecanismos para a formação de atelectasia em pacientes com pulmão saudável

submetidos a anestesia geral (com bloqueador neuromuscular) e ventilação mecânica são: (1) a compressão do parênquima pulmonar com remoção do ar nos alvéolos em regiões dependentes do pulmão causada pelo peso do conteúdo abdominal após a perda do tônus muscular do diafragma devido ao uso do bloqueio neuromuscular; (2) a absorção do gás em áreas aeradas mas não ventiladas (causado por colapso de vias aéreas) ou em áreas de baixo \dot{V}/\dot{Q} (<1) geradas após o uso de anestesia geral e bloqueador neuromuscular.

A compressão do parênquima pulmonar se deve à diminuição da pressão transpulmonar e consequente colapso, já que, após a indução anestésica, com relaxamento muscular e consequente diminuição da tonicidade muscular, há elevação da pressão pleural e deslocamento cranial do diafragma determinando colapso do pulmão adjacente ⁽⁷⁾. A posição supina causa elevação da pressão abdominal potencializando tais alterações ⁽⁸⁻¹¹⁾.

A absorção dos gases ocorre quando, após a anestesia geral e bloqueio neuromuscular, há colapso da via aérea com formação de um “bolsão de ar”, que é absorvido pela corrente sanguínea, ou quando se formam de áreas de baixa relação \dot{V}/\dot{Q} em que a absorção dos gases nos alvéolos é maior do que a ventilação pela via aérea ^(7, 10). Nesses dois mecanismos, a FiO_2 , ajustada no ventilador mecânico, irá determinar o tempo de formação do colapso, podendo levar horas com FiO_2 de 0,21 ou minutos com FiO_2 de 1 ^(12, 13), pois o oxigênio alveolar é rapidamente absorvido (poucos minutos) enquanto o nitrogênio é lentamente absorvido (horas) (figura 1). Na situação onde se foram áreas de baixo \dot{V}/\dot{Q} , quanto menor for esta relação em uma determinada região, isto é, quanto menor a ventilação em relação à perfusão, mais rapidamente ocorrerá colapso pulmonar para uma mesma FiO_2 ⁽¹⁴⁾.

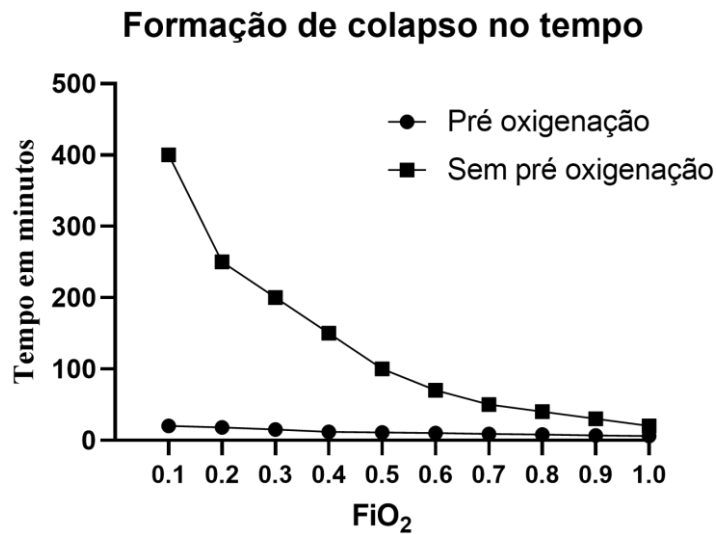


Figura 1. Formação de colapso ao longo do tempo após indução anestésica, comparando indivíduos recebendo pré-oxigenação com oxigênio a 100% e sem pré-oxigenação. No grupo recebendo pré-oxigenação, o colapso ocorre rapidamente independente da FiO₂ ajustada no ventilador. No grupo sem pré-oxigenação, quanto maior a FiO₂ ajustada no ventilador, mais rápido o pulmão se colapsa. Gráfico adaptado de Joyce C.J. et al ⁽¹²⁾.

A compressão pulmonar pela redução da tonicidade do diafragma é fundamental para o desenvolvimento da atelectasia no intraoperatório ⁽¹⁵⁾ e isso pode ser evitado com uso de PEEP suficiente ⁽¹⁶⁾. No entanto, não é bem estabelecido qual é a contribuição do mecanismo de “absorção de gases” na formação da atelectasia, apesar de estudos mostrarem que o colapso de vias aéreas ocorre em uma porcentagem de pacientes submetidos a anestesia geral ^(4, 16, 17). Considerando os efeitos da FiO₂ elevada na formação de atelectasia no intraoperatório, alguns autores recomendam não usar FiO₂ alta durante a anestesia, com o intuito de reduzir a atelectasia, shunt e hipoxemia ^(18, 19), apesar do efeito sobre o shunt e melhora da oxigenação ser questionável ⁽²⁰⁾.

Nosso grupo avaliou a formação de atelectasia gravitacional em suínos com pulmão saudável sob anestesia geral, após redução da PEEP para 3 cmH₂O usando duas FiO₂: 0,4 e 1 ⁽²¹⁾. Este estudo demonstrou que PEEP baixa e FiO₂ de 1 determinam maior massa pulmonar colapsada do que o grupo com FiO₂ de 0,4, porém, não houve diferença na distribuição da ventilação medida por tomografia de impedância elétrica (TIE) e nem na complacência pulmonar, o que sugere que não há diferença na quantidade de pulmão ventilado entre os grupos. Portanto, a diferença de massa de tecido colapsado deveu-se à reabsorção de gás mais rápida no grupo

que usou a FiO_2 de 1, pois os alvéolos antes de haver o colapso estavam preenchidos com uma mistura de gás rica em oxigênio.

Isso nos motivou a estudar as diferenças de perfusão entre condições de FiO_2 diferentes, pois existem poucos dados *in vivo* sobre variações de perfusão regional em pulmões saudáveis após o desenvolvimento de atelectasia causada por anestesia geral ⁽²²⁾.

1.1.1 Fatores que regulam a distribuição de perfusão pulmonar

O pulmão é o único órgão no qual as resistências vasculares são variadas por toda sua estrutura, alterando de forma drástica a distribuição da perfusão regional. Essa distribuição heterogênea da perfusão é importante na fisiologia pulmonar para manter uma adequada troca gasosa, mesmo em situações atípicas como na atelectasia. Essas variações da distribuição da perfusão se devem a diferentes mecanismos passivos, como o efeito da gravidade e a própria geometria vascular pulmonar que apresenta uma distribuição heterogênea de vasos sanguíneos no pulmão ⁽²³⁻²⁵⁾, sendo estes efeitos passivos por não demandarem gasto energético. Essas variações de perfusão também são moduladas por um efeito ativo, com gasto energético, que é a vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH).

O efeito da gravidade sobre a perfusão e ventilação pulmonares é explicado pelo modelo de zonas pulmonares ⁽²⁾ e pelo efeito *Slinky* (literalmente, efeito “mola maluca” que é um tipo de brinquedo infantil) ⁽²⁶⁾.

O modelo de zonas pulmonares foi definido a partir de um estudo de fisiologia clássico feito por West ⁽²⁾ usando pulmão *ex vivo*. Neste estudo foram comparadas alterações de pressões alveolares com o fluxo sanguíneo (perfusão) capilar nas porções arterial e venosa, definindo as “zonas de West” (figura 2, zonas 1, 2 e 3). Os capilares são facilmente colapsáveis e a magnitude da pressão alveolar é próxima à pressão dentro do capilar, o que determina que o diâmetro capilar seja influenciado tanto pela pressão transcapilar, quanto pela pressão alveolar ⁽¹³⁾. No pulmão, quando se move de uma região dependente (caudal ou posterior, conforme a posição do paciente, em pé ou deitado) para a não dependente, as pressões venosas e arteriais pulmonares caem na mesma proporção, enquanto a alveolar não. Sendo assim, nas regiões dependentes (zona 3) o fluxo de sangue depende da diferença entre a pressão arterial e venosa (figura 2), havendo um fluxo de sangue maior devido ao aumento do

calibre dos vasos e, portanto, menor resistência. Nas regiões não dependentes, a pressão alveolar pode suplantar a pressão no interior dos vasos, ocluindo o fluxo de sangue (zona 1) – essa situação não existe no pulmão normal. E entre os dois extremos, temos a zona 2, onde as pressões arteriais suplantam a alveolar, mas a venosa não, sendo que a perfusão será dependente da diferença entre a pressão arterial, que varia com a gravidade, e a pressão alveolar que não varia com a gravidade, o que cria um gradiente vertical de perfusão no pulmão.

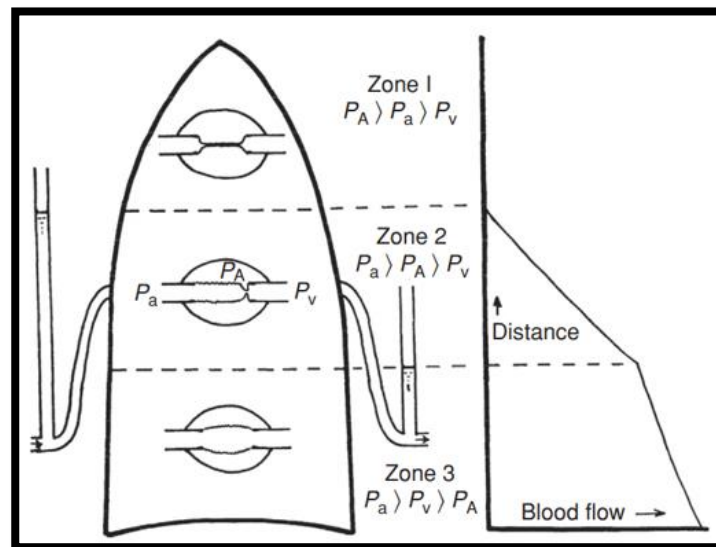


Figura 2. Representação do estudo clássico de West mostrando a correlação entre as pressões alveolares (PA) e as pressões vasculares (Pa-Pv). A PA se mantém a mesma ao longo de todo o pulmão, mas as pressões vasculares (Pa-Pv) são diferentes, desse modo alterando a relação entre elas, criando as chamadas “zonas de West”. Figura retirada da referência ⁽²⁾

O efeito *Slinky* introduz o conceito que o pulmão tem o comportamento em muitos aspectos similares a uma “mola maluca”. Quando uma mola maluca é esticada, as molas da parte de cima ficam mais separadas enquanto as de baixo ficam mais próximas, devido ao peso da mola sobre ela mesma ⁽²⁶⁾, semelhante ao pulmão que se comprime sob seu próprio peso, sendo o diâmetro vascular menor nas áreas dependentes e o dos alvéolos maiores na região não dependente do que na região dependente. Quando a mola é totalmente esticada, o grau de movimento das molas é maior na parte de baixo que estão mais próximas, e assim também são ventilação e perfusão nos pulmões.

A variação cíclica do volume pulmonar durante a respiração induz mudanças na pressão pleural regional, gradiente de pressão hidrostática e calibre dos vasos,

alterando o diâmetro vascular e conseqüentemente a resistência vascular ⁽¹³⁾. A distribuição da perfusão também varia com o volume pulmonar, sendo maior nas regiões dependentes e menor nas regiões não dependentes na capacidade pulmonar total (CPT), mas no volume residual (VR), com a redução importante do volume pulmonar, é menor nas regiões dependentes e maior nas regiões não dependentes ⁽²⁷⁾.

Além do efeito da gravidade e do volume pulmonar, estudos com microesferas radioativas em pulmões isolados mostraram que havia um outro fator de variabilidade da perfusão pulmonar quando se dividia o pulmão em regiões isogravitacionais ⁽¹³⁾. Foi observado que havia um padrão anatômico de configuração de árvore vascular que determinava uma distribuição do fluxo sanguíneo independente da gravidade, sendo a perfusão maior na região dorsal dos pulmões.

Existe um consenso que a distribuição espacial da perfusão pulmonar é influenciada tanto pela gravidade, quanto pela geometria da rede vascular pulmonar ⁽¹³⁾. A magnitude do efeito de cada um dos fatores ainda é questão de debate. Diversos estudos sugeriram um efeito substancial da gravidade sobre a distribuição da perfusão pulmonar ⁽²⁶⁾, mas esses resultados provêm de estudos usando métodos de baixa resolução espacial. No entanto, estudos com microesferas, usando maior resolução espacial, sugerem que o efeito da gravidade é responsável por somente 1 a 25% da variabilidade da perfusão, enquanto que o restante é atribuído à geometria da árvore vascular pulmonar ^(24, 28-30).

Outro fator que influencia a distribuição da perfusão pulmonar é VPH ⁽³¹⁾. O pulmão responde à hipoxemia com vasoconstrição, diferente de outros órgãos do corpo que respondem com vasodilatação. Essa resposta permite otimizar a relação \dot{V}/\dot{Q} , redirecionando a perfusão para regiões mais bem ventiladas, evitando ou diminuindo a hipoxemia causada por efeito shunt. A VPH é definida como um fenômeno capaz de redirecionar o fluxo sanguíneo pulmonar de regiões com baixa PAO_2 para regiões com maior PAO_2 . Essa redução pode chegar a ser responsável por cerca de 25-50% do redirecionamento da perfusão de regiões de baixa PAO_2 , como regiões com atelectasia, para regiões com maior PAO_2 ⁽³²⁾ (figura 3).

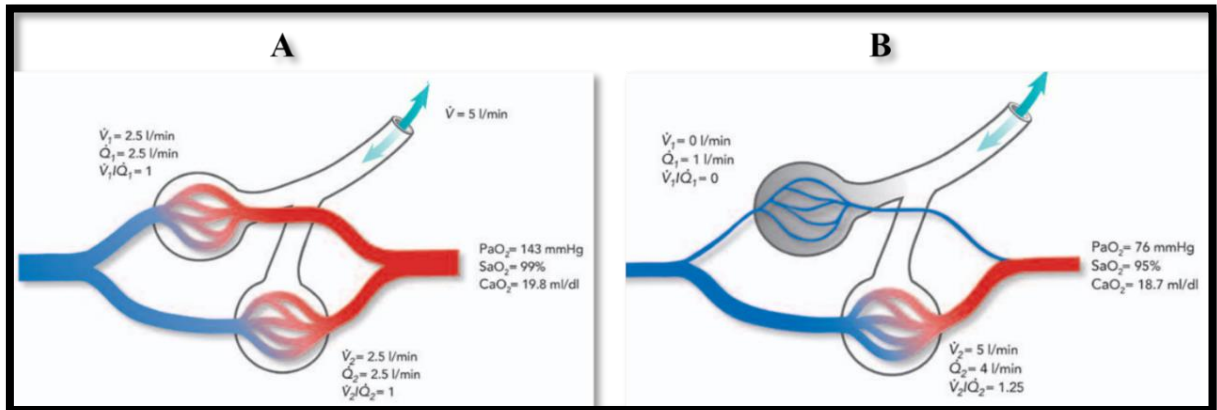


Figura 3. Demonstração do efeito da VPH que distribui a perfusão de alvéolos com baixa PAO_2 para alvéolos com maior PAO_2 . Na figura A temos uma situação de normalidade, onde a relação \dot{V}/\dot{Q} em ambos os alvéolos é de 1, ou seja, para cada unidade de ventilação ($V = 2,5$ l/min) temos a mesma de perfusão ($Q = 2,5$ l/min), gerando uma SaO_2 de 99%. A figura B mimetiza uma situação de colapso alveolar, onde um alvéolo não possui ventilação ($V = 0$ l/min). Nesta condição há um redirecionamento da perfusão desta região colapsada para uma região com boa relação \dot{V}/\dot{Q} aumentando a perfusão desta região (2,5 L/min para 4 L/min) e reduzindo a perfusão na área de colapso (2,5 L/min para 1 l/min) o que reduz o shunt pulmonar e minimiza a hipoxemia. O resultado é uma SaO_2 de 95%. Figura retirada da referência de Sylvester et al. ⁽³²⁾.

Estudos experimentais em animais *ex vivo* apontam que alguns fatores influenciam a VPH, sendo o mais importante a pressão parcial de oxigênio regional (PO_2). Estudos experimentais sugerem que a PO_2 depende principalmente da PO_2 alveolar (PAO_2), mas também da oxigenação do capilar pulmonar, ou seja, do oxigênio do sangue venoso misto (PvO_2) ⁽²²⁾. Marshall e colaboradores ⁽³¹⁾, baseado em um estudo experimental em cães, sugerem que a graduação do estímulo para VPH seria dada pela seguinte fórmula:

$$- \text{Estímulo do oxigênio regional} = PAO_2^{0,62} + PvO_2^{0,38}$$

Baseado nisso, além da ventilação alveolar, fatores que alteram a PvO_2 também influenciam a VPH como, por exemplo, mudanças no débito cardíaco, alterações no consumo de oxigênio e a FiO_2 ajustada no VM. Em áreas onde o pulmão não está aerado, o estímulo do oxigênio será dado somente pela PvO_2 . Outros fatores também modificam a resposta da VPH: idade, pH, $PaCO_2$, temperatura e medicamentos ⁽³²⁾. Além disso, a intensidade da VPH também pode variar ao longo

do tempo. Este efeito de modulação da perfusão pulmonar, ao contrário do discutido acima, é ativo pois há um gasto energético para produzi-lo ^(13, 33).

1.1.2 Alterações da perfusão pulmonar causadas pela atelectasia

Conforme discutido, diversos fatores no pulmão podem alterar a geometria vascular e, conseqüentemente, a resistência vascular pulmonar (RVP) que irá modular a distribuição regional da perfusão ⁽¹⁾. A atelectasia é um exemplo que causa redução regional do volume pulmonar e determina compressão vascular aumentando a resistência vascular local, e assim, redireciona a perfusão para locais com resistência menor, como as regiões ainda ventiladas ⁽¹³⁾. Além disso, como o pulmão colapsado não é ventilado, ocorre uma redução da pressão alveolar de oxigênio criando um estímulo para gerar vasoconstrição vascular regional.

1.2 Métodos de monitorização da perfusão pulmonar

Ao longo das décadas, foram utilizados diferentes métodos para estudar a distribuição da perfusão pulmonar. Cada método tem suas vantagens e desvantagens, não havendo, porém, um claro “*padrão ouro*” para a análise da perfusão pulmonar, isso devido à dificuldade de validação das técnicas, pois o pulmão é um órgão dinâmico sofrendo variações de volume durante os ciclos ventilatórios ⁽³⁴⁾.

Os métodos de aquisição de imagem usados para monitorar a distribuição da perfusão pulmonar são variados. A medicina nuclear, principalmente as técnicas de SPECT (*single photon emission computed tomography*) e PET (*positron emission tomography*), são comumente usadas em estudos clínicos e experimentais. Essa técnica envolve o uso de radiofármacos que podem ser aplicados de forma endovenosa ou inalatória. A medicina nuclear é uma técnica de alto custo e com tempo

de aquisição das imagens relativamente prolongado comparado a outras técnicas. Na aquisição de medidas repetidas, como em estudos experimentais *cross-over*, essa técnica gera problemas na contaminação das imagens por causa do uso de radiofármacos que se acumulam a cada medida realizada ⁽³⁵⁾.

A ressonância magnética também é usada para avaliar a distribuição da perfusão pulmonar, mas assim como a medicina nuclear é uma técnica de alto custo.

Em estudos experimentais ainda existe uma outra possibilidade de avaliação da perfusão que é a técnica de injeção de microesferas. Ao contrário das anteriores a coleta dos dados é feita *ex vivo*, sendo necessário a remoção dos pulmões para análise. Este procedimento consiste na infusão endovenosa de microesferas radioativas (10 a 15 μm), as quais devido ao seu tamanho irão causar obstrução (embolia) no capilar pulmonar. Após o procedimento, o pulmão é dissecado, e na maioria dos casos cortado em cubos (*diced lung*), posteriormente avaliado o acúmulo de microesferas radioativas em cada segmento do pulmão^(34, 35).

Em nosso estudo, optamos por usar as técnicas de monitorização da perfusão pulmonar por TC (tomografia computadorizada de raios-X) e TIE (tomografia de impedância elétrica) devido ao baixo custo, curto tempo de aquisição e possibilidade de realizar várias medidas repetidas sem contaminação dos dados ^(36, 37).

1.2.1 Monitorização da perfusão pulmonar por Tomografia de Impedância elétrica e Tomografia Computadorizada de raios-X

A TIE é livre de radiação e não invasiva. Por meio da medida de potenciais elétricos da parede torácica são obtidas imagens do pulmão que permitem avaliar a distribuição da ventilação pulmonar, áreas colapsadas ou hiperaeradas e, também, a

perfusão pulmonar. Sua grande vantagem é a possibilidade do uso de modo contínuo à beira do leito ^(38, 39).

A TIE é capaz de avaliar a variação regional de ventilação e, também, a variação da perfusão pulmonar, possibilitando mostrar alterações regionais e ao longo do tempo dessas duas variáveis ⁽⁴⁰⁾. Estudo experimental que induziu colapso pulmonar por intubação seletiva mostrou que a TIE é uma ferramenta capaz de monitorar a distribuição da perfusão em situações de atelectasia induzidas artificialmente ⁽³⁷⁾.

A TC é um método de exame por imagem que usa radiação ionizante (raios-X) para produzir imagens tomográficas do corpo humano. No nosso estudo, usamos a TC para avaliar a perfusão pulmonar por meio de injeção de contraste iodado, não iônico, como relatado por outros autores ⁽³⁶⁾, no qual evidenciou-se que a TC é capaz de medir variações de perfusão pulmonar com situações de embolia (oclusão arterial) e, também, devido a ajustes diversos da pressão de vias aéreas realizados no ventilador mecânico.

2. Hipóteses do estudo

Conforme discutido acima, na presença de atelectasia ocorre distribuição da perfusão pulmonar devido à compressão dos vasos pulmonares somado ao efeito da VPH, cujo principal efetor é a pressão de oxigênio alveolar. Em estudo experimental de atelectasia induzida por anestesia geral, nosso grupo mostrou que não há diferença de ventilação regional em condição de PEEP baixa (0) quando se usa FiO_2 alta (1) ou baixa (0,4). Neste estudo, pretendemos avaliar as diferenças de perfusão em condições de atelectasia induzida por duas FiO_2 (0,4 e 1). Iremos avaliar a ventilação regional e perfusão pela TIE e a aeração e a perfusão normalizada (corrigida pela quantidade de tecido pulmonar na região) pela TC.

Além disso, para avaliar o grau de alteração de perfusão causado pela compressão do parênquima pulmonar em adição ao efeito da VPH, iremos estudar a perfusão pulmonar após a oclusão do pulmão esquerdo em duas condições: com FiO_2 de 0,21, onde o pulmão tem mínima perda de volume nos minutos iniciais, se mantendo ao longo do tempo de estudo (10 min), e com FiO_2 de 1, onde ocorre colapso total do pulmão em poucos minutos (± 4 min). Nossa hipótese é que haverá uma redução adicional do fluxo sanguíneo no grupo com FiO_2 de 1, onde se somará o efeito de compressão dos vasos (aumento da resistência vascular pulmonar) com o efeito da VPH, em relação ao grupo com FiO_2 de 0,21, onde o efeito da VPH será predominante. Deste modo, neste modelo, o fator predominante será hora a VPH (FiO_2 de 0,21) ou VPH somado à RVP (FiO_2 de 1).

3. Objetivos

- Comparar a distribuição regional da perfusão pulmonar com duas FiO_2 (0,4 e 1) em situação de atelectasia gravitacional causada por redução da PEEP para zero, em animais sadios sob VM e anestesia geral (com bloqueio neuromuscular), condição denominada *atelectasia gravitacional*, e comparar com o grupo controle (pulmão totalmente aerado usando PEEP titulada);
- Avaliar, durante ventilação mecânica unilateral do pulmão direito, a distribuição da perfusão pulmonar em dois volumes de insuflação do pulmão esquerdo determinados por oclusão de brônquio fonte esquerdo com duas FiO_2 : 0,21 (que mantém o pulmão aerado por longo período devido à presença de nitrogênio) e 1 (que induz rapidamente o colapso pulmonar total, pois o oxigênio é completamente absorvido).

4. Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo experimental utilizando suínos da raça landrace, provindos da Granja RG Agropecuária, localizada no município de Suzano. O projeto foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) sob o número 1242/2019.

O estudo foi conduzido na UTI de animais do Laboratório de Investigação Médica em Pneumologia Experimental (LIM-09), localizada no 4º andar da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), e na sala de Tomografia do Departamento de Patologia da FMUSP (PISA), localizada no subsolo do mesmo prédio.

4.1 Preparo do Animal

Para sedação inicial foi administrado injeção intramuscular de escetamina (5 mg/kg), acepromazina (0,1mg/kg) e midazolam (0,5 mg/kg). O animal foi monitorado por meio de eletrocardiograma (ECG), oximetria periférica e capnografia utilizando o monitor multiparamétrico Dixtal® Portal DX 2020 (Dixtal, São Paulo, Brasil). Foi puncionado acesso venoso auricular para infusão de anestésico e do soro de manutenção.

Após infusão endovenoso (EV) de propofol a 1% (1-2 mg/ kg), foi feita a intubação orotraqueal com tubo traqueal número 8.0 mm (com “cuff”) para a ventilação mecânica, com ventilador mecânico SERVO-I (Maquet, Suécia). Após a intubação, analgesia, sedação e relaxamento muscular eram mantidos com infusão contínua de escetamina (10 mg/kg/h), fentanila (5 mcg/kg/h) e pancurônio (0,2 mg/kg/h). Os parâmetros fisiológicos (frequência cardíaca e pressão arterial) foram monitorados para avaliar sinais de dor ou desconforto dos animais e ajustar as medicações analgésicas e sedativas conforme necessário.

Foi realizada a antissepsia da pele nos locais dos procedimentos cirúrgicos, que foram realizados sob técnica asséptica. Com auxílio de ultrassom foram puncionados: 1) a artéria femoral para monitorização de pressão arterial e coleta de amostras de sangue para análise dos gases sanguíneos; 2) acessos profundos na região cervical (veia jugular interna) para passagem de cateter venoso central para reposição volêmica e infusão de solução salina hipertônica (NaCl 7%) e passagem de cateter de Swan-Ganz para medida de débito cardíaco (DC) e pressão da artéria pulmonar (PMAP).

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

Uma cinta contendo 32 eletrodos da tomografia por impedância elétrica (TIE) foi posicionada no plano correspondente ao 4° e 5° espaço intercostal, sobre a pele previamente tricotomizada. Utilizamos o aparelho de TIE (Enlight-1800, Timpel, São Paulo, Brasil). Por meio deste aparelho é possível obter dados em tempo real da impedância torácica e perfusão pulmonar, tais dados serão armazenados para posterior análise.

A seguir, coletamos uma gasometria arterial para avaliar se os pulmões estavam saudáveis. Inicialmente foi feita uma manobra de recrutamento alveolar (MRA) que consiste na pressurização do sistema respiratório com nível de PEEP elevado para sua “*homogeneização*” e abertura das unidades alveolares porventura colapsadas. Para esta manobra foi utilizado o modo ciclado a pressão (PCV) com FiO_2 de 1, PEEP de 20 cmH₂O e pressão inspiratória (ΔP) de 15 cmH₂O por 2 minutos. Após esta manobra, o animal foi ventilado por 10 minutos nos seguintes ajustes: volume controlado (VCV); volume corrente (VT) de 8 ml/kg; PEEP 10 cmH₂O; frequência respiratória (FR) de 20 rpm; tempo inspiratório (Ti) de 0,5 segundos (s); e com FiO_2 1. Foram incluídos no estudo animais com valores de $PaO_2 + PaCO_2 \geq 400$ mmHg.

4.2 Avaliação da Perfusão pulmonar na sala de tomografia

Após o preparo inicial, o animal foi transportado em ventilação mecânica e sob anestesia, em posição supina, para a sala de tomografia no subsolo da Faculdade de Medicina (figura 4).

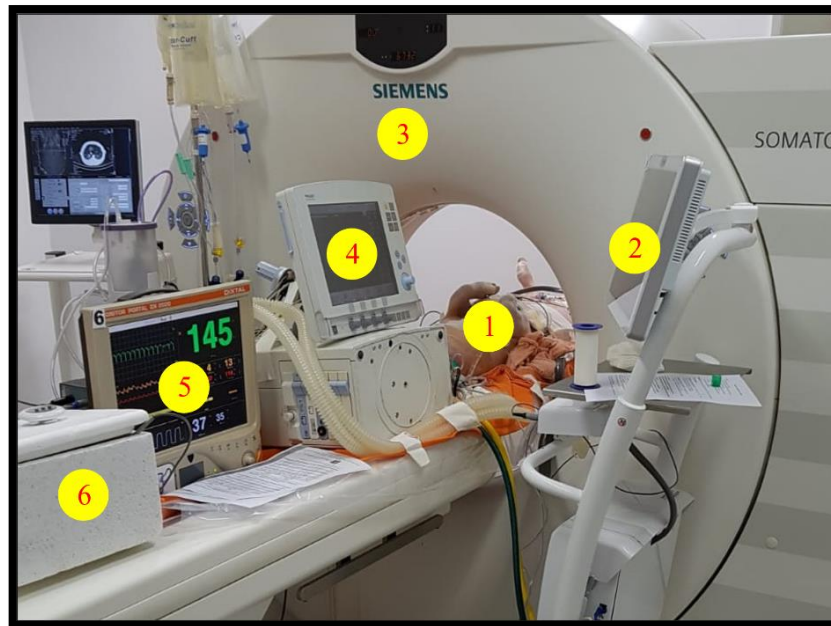


Figura 4. Demonstração do local e posicionamento do animal para início do experimento. 1= animal; 2= TIE; 3= Tomografia Computadorizada; 4= VM; 5= Monitor multiparâmetros; 6= Câmara resfriada (DC).

Após posicionamento do animal na mesa de tomografia computadorizada (TC), utilizamos a ferramenta de titulação da PEEP, pela TIE, para escolher a PEEP *titulada*. Foi realizada uma nova MRA com os seguintes ajustes: VM em modo PCV; FiO₂ 1; FR 20 rpm; Ti 1,5 s (I:E de 1/1); ΔP 15 cmH₂O com PEEP inicial de 15 cmH₂O por 15 s, seguido por PEEP 25 cmH₂O por mais 15 s e finalizando com PEEP 30 cmH₂O por 30 s. Esta manobra foi denominada *MRA inicial*. A seguir, o modo do VM foi ajustado para VCV, com o VT de 6 ml/kg, FR de 20 rpm e PEEP de 19, com redução progressiva da PEEP (19,17,15,13,11,9,7,5,3,1) a cada 40 s. A *PEEP titulada* foi definida como a menor PEEP com colapso pulmonar inferior a 1% estimado pela ferramenta da TIE, (figura 5).

PEEP (cmH ₂ O)	Complacência (mL/cmH ₂ O)	Hiperdist. (%)	Colapso (%)
21,4	16	69,6	0,0
19,4	20	60,9	0,0
17,4	26	47,9	0,0
15,3	29	35,8	0,0
13,3	33	22,3	0,0
11,3	33	15,1	0,8
9,1	29	12,2	6,6
7,2	26	7,1	19,3
5,3	24	5,0	26,2
3,3	21	1,5	37,6
1,2	19	0,0	46,0

Figura 5. Demonstração da escolha da titulação da PEEP feita pela TIE. A PEEP escolhida é o menor valor com colapso pulmonar estimado inferior a 1%.

4.3 Fases do estudo

Após a escolha da PEEP os animais foram estudados em dois grupos:

1. grupo *Gravitacional*;
2. grupo *Oclusão* (por oclusão endobrônquica do pulmão esquerdo).

Nem todos os animais foram estudados nos dois grupos. Nos animais que foram avaliados nos dois grupos, a sequência foi randomizada.

O objetivo do grupo *Gravitacional* foi avaliar o efeito de duas frações inspiradas de oxigênio (FiO₂ de 0,4 e 1) após a formação de atelectasia gravitacional causada por redução da PEEP para 0.

Este grupo consta de três fases (1,2 e 3), sendo que a fase 1 foi sempre feita primeira e as seguintes fases 2 e 3 de forma randomizada. A fase 1, período "*Basal*", inicialmente era feita uma *MRA inicial*, mas com FiO₂ de 0,4, e após o animal era ventilado com *PEEP titulada*, VT de 8 ml/kg, FR de 20 rpm (ou o suficiente para manter a PaCO₂ entre 35 e 45 cm/H₂O) e FiO₂ 0,4. Nas fases 2 e 3 foi permitido a formação de atelectasia gravitacional por meio de redução da PEEP para 0 cmH₂O, mas com

FiO₂ diferentes (0,4 e 1). Na fase 2 a PEEP foi reduzida para 0, mantendo-se a FiO₂ de 0,4, para a formação de atelectasia gravitacional com o pulmão preenchido com a FiO₂ de 0,4. No início da fase 3 foi feita uma nova *MRA inicial* com FiO₂ de 1, para promover reexpansão pulmonar com preenchimento de todo o pulmão com FiO₂ de 1, e a PEEP foi ajustada em 0 cmH₂O, mantendo-se a FiO₂ de 1, para também permitir a formação de atelectasia, porém desta vez com o pulmão preenchido com a FiO₂ de 1. Em todas as fases o VT foi mantido em 8 ml/kg, sendo somente a FR mutável, dependendo da necessidade metabólica do animal para manter a PaCO₂ entre 35 e 45 cm/H₂O. Em todas as fases as coletas foram feitas após 10 minutos da intervenção (Figura 6).

No grupo *Oclusão* o objetivo foi avaliar a influência do volume do pulmão esquerdo após oclusão do brônquio fonte esquerdo, sobre a perfusão pulmonar.

Este grupo, assim como o grupo *Gravitacional*, possui três fases (1,2 e 3), sendo que a fase 1 foi sempre feita primeiro e as seguintes, 2 e 3, de forma randomizada. Na fase 1 ("*Basal*"), inicialmente era feita uma *MRA inicial* com FiO₂ de 1 e a seguir ajustado o ventilador para modo VCV e *PEEP titulada*, VT 6 ml/kg e FR 25 rpm (ou o suficiente para manter a PaCO₂ entre 35 e 45 cm/H₂O), sendo o pulmão ventilado bilateralmente. Nas fases 2 e 3, foi posicionado um cateter balonado no brônquio fonte esquerdo, com auxílio de broncoscópio, e a seguir foi feita uma *MRA inicial*, utilizando valores diferentes de FiO₂ para cada fase: FiO₂ 0,21 para a fase 2 e FiO₂ de 1 para a fase 3. Após a manobra era ajustada a *PEEP titulada* e o balão endobrônquico era insuflado para ocluir totalmente o brônquio fonte esquerdo (confirmado pela ausência de ventilação no pulmão esquerdo pela TIE). Nas fases 2 e 3, após a oclusão do pulmão esquerdo, que não era ventilado, o pulmão direito foi ventilado com FiO₂ de 1 e *PEEP titulada* (figura 7). Em todas as fases, assim como no grupo *Gravitacional*, o VT foi mantido em 6 ml/kg, sendo somente a FR mutável (\pm 25 rpm), dependendo da necessidade metabólica do animal para manter a PaCO₂ entre 35 e 45 cm/H₂O. Como no grupo anterior, as coletas foram feitas após 10 minutos após a intervenção.

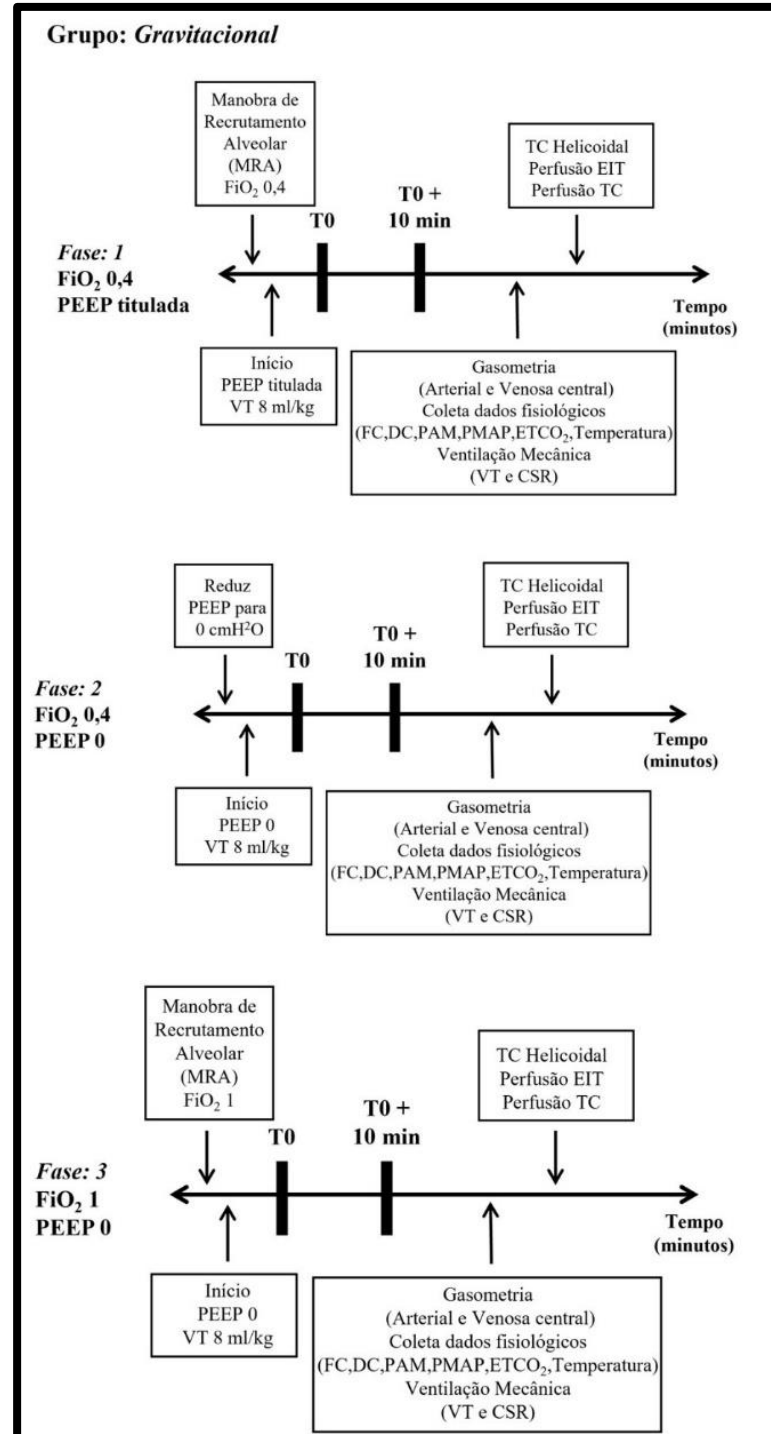


Figura 6. Fluxograma do estudo referente ao grupo *Gravitacional*, composto por 3 fases. O período “Basal” com FiO₂ 0,4 e PEEP titulada (fase 1) e as fases seguintes com PEEP 0 e diferentes FiO₂ de 0,4 e 1 (fases 2 e 3). Legendas: FC (frequência cardíaca); DC (débito cardíaco); PAM (pressão arterial média); PMAP (pressão média de artéria pulmonar); ETCO₂ (end-tidal CO₂); CSR (complacência do sistema respiratório). PAM (pressão arterial média); e PMAP (pressão média de artéria pulmonar).

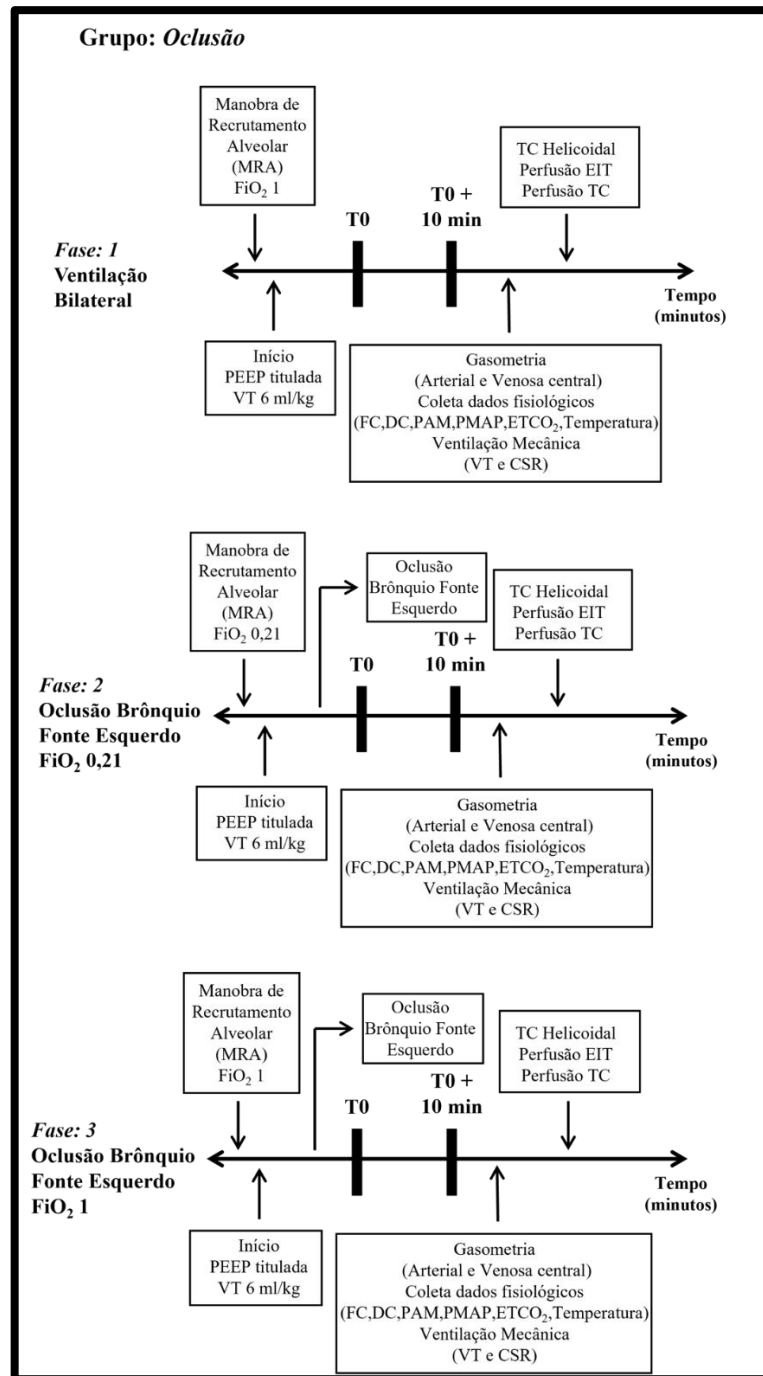


Figura 7. Fluxograma do estudo referente ao grupo Oclusão, composto por 3 fases, sendo a fase 1 o período “Basal”, com ventilação bilateral e PEEP titulada, seguindo pelas fases 2 e 3 com oclusões do brônquio fonte esquerdo por meio de um cateter balonado com FiO_2 de 0,21 e 1, respectivamente. Legendas: FC (frequência cardíaca); DC (débito cardíaco); PAM (pressão arterial média); PMAP (pressão média de artéria pulmonar); $ETCO_2$ (end-tidal CO_2); e CSR (complacência do sistema respiratório).

A perfusão foi avaliada por meio da TIE e TC de tórax. As medidas foram coletadas 10 (dez) minutos após o início do período e conjuntamente coletamos dados hemodinâmicos (DC, PAM e PMAP) e gasometria arterial e venosa central. Também foi coletado, por meio da TIE, dados de ventilação pulmonar regional.

4.4 Aquisição das imagens de TIE e TC

Para a avaliação de perfusão pela TIE nos dois grupos foram adquiridos dados durante um período de apneia de 30 s: 10 s pré-injeção, seguido de injeção rápida de 10 ml de NaCl 7,5%, por meio de um cateter central localizado no átrio direito do animal.

As imagens tomográficas foram obtidas usando um equipamento de tomografia computadorizada multislice Siemens Somaton® Emotion 16 (Siemens AG®, Alemanha) localizado na sala de Tomografia do Departamento de Patologia da FMUSP. Para a aquisição das imagens, foi feito um período de apneia de cerca de 30 segundos, no valor da pressão média de vias aéreas obtido pelo VM, durante o qual foi injetado 20 ml de contraste iodado, não iônico, no átrio direito do animal, com um fluxo de 10 ml/s (tempo total de injeção de 2s). A aquisição das imagens era feita continuamente por um período de 20 s, iniciando-se cerca de 3-5 s antes da injeção de contraste. A aquisição foi feita com voltagem de 80 kV, amperagem de 110 mA e tempo de rotação de 0,6 s. Era feita aquisição de uma região acima do diafragma, com espessura total de 19,6 mm, corresponde a 4 cortes tomográficos (blocos) de 4,8 mm, com incremento da reconstrução de 0,05 s. Eram criadas 1556 imagens, sendo 389 imagens por bloco.

Também foi realizada uma TC helicoidal para avaliar o volume pulmonar total e densidade de todo o parênquima pulmonar. A aquisição era realizada em pausa expiratória, com duração de 10 s, com os seguintes parâmetros: voltagem de 80 kV, amperagem de 110mA, tempo de rotação de 0,6 segundos e espessura de 2 mm (era feita uma reconstrução com diâmetro de 5mm).

4.5 Análise da perfusão pulmonar

A sequência de imagens obtidas na TC possui resolução espacial de 512 x 512 pixels, em 4 cortes de 4,8 mm cada (o que totaliza 19,6 mm). Tal resolução da seção torácica é suficiente para identificar diversos vasos e, em especial, as artérias pulmonares. Na figura 8, é possível ver em detalhe a artéria pulmonar identificada no primeiro corte (imagem superior esquerda) e seu sinal no tempo (imagem à direita), evidenciando a passagem do contraste iodado (função de entrada).

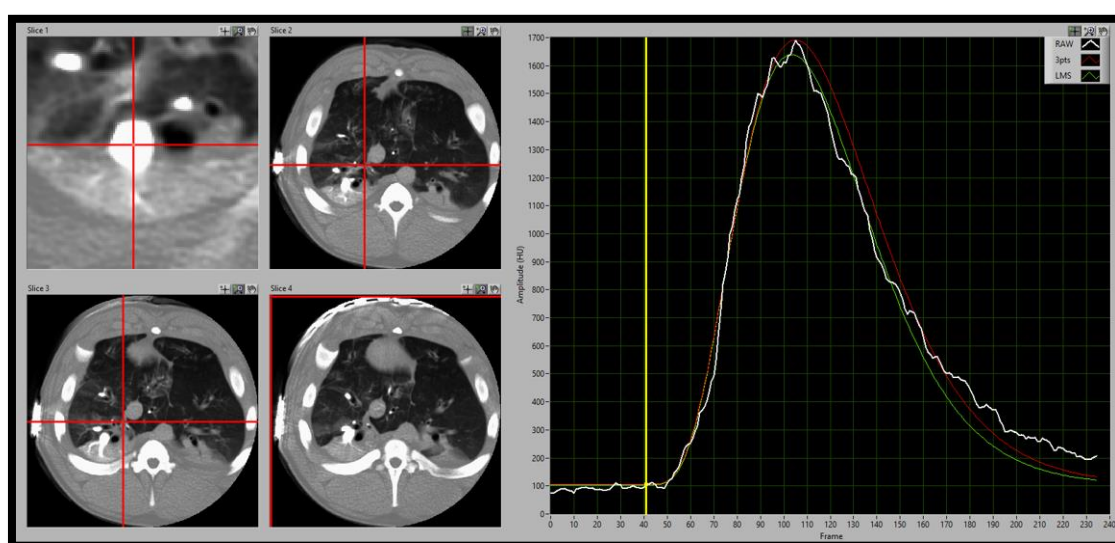


Figura 8. Tela do software análise de perfusão por TC mostrando no detalhe a identificação da artéria pulmonar direita (imagem superior esquerda) e o sinal no tempo evidenciando a passagem do contraste iodado na artéria (imagem direita, em unidades Hounsfield) em uma aquisição dinâmica de TC por 20 s.

A partir da função de entrada (*input function*) é possível aplicar dois métodos distintos para se estimar a perfusão pela TC de tórax: deconvolução e maxslope ⁽⁴¹⁾. Ambos se baseiam na ideia de que o contraste transita por um compartimento de forma a “entrar-permanecer-sair” dele. O método da deconvolução é capaz de encontrar a função de transferência de cada compartimento (voxel), tomando-se como hipótese que a “input function” é a mesma para todos os pixels, já a saída é o próprio sinal no tempo de cada pixel. O método do maxslope deriva o valor da perfusão encontrando a máxima inclinação do sinal de cada pixel, depois que cada sinal é ajustado por uma função gama (função densidade de probabilidade gama). Diferente da deconvolução, para o cômputo do maxslope, a infusão tem que ser rápida o suficiente para que o contraste não tenha saído do compartimento, o que nem sempre

é verdade. Por isso, tipicamente usam-se somente as porções iniciais das curvas de infusão do contraste, para evitar que essa hipótese seja violada e evitar problemas de recirculação de contraste. A figura 9 mostra o resultado de um mesmo experimento, com ambos os métodos. É fácil perceber que o método de maxslope acaba por perder valores de perfusão (pontos pretos), simplesmente por não ser capaz de ajustar corretamente a função gama ao sinal do pixel e, posteriormente, obter a derivada máxima. Entretanto, percebe-se que ambos os métodos concordam entre si, pois ambas as imagens retratam as mesmas características do experimento, em que houve oclusão da artéria pulmonar esquerda.

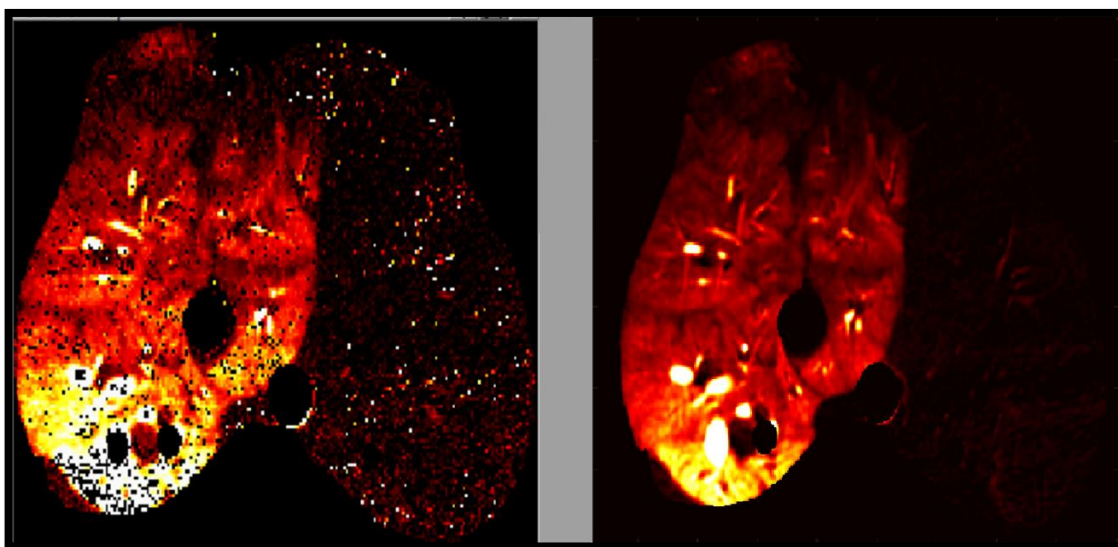


Figura 9 - Tela do software análise de perfusão por TC mostrando os resultados de dois mapas de perfusão obtidos a partir dos algoritmos de maxslope (esquerda) e de deconvolução (direita).

4.5.1 Análise da perfusão pulmonar pela TIE

As imagens obtidas por TIE tem uma amostragem de 50 Hz e resolução espacial de 32x32 pixels, em apenas um corte, representando cerca de 15-20 cm de pulmão (figura 10). Embora a resolução no plano transversal seja bem inferior à resolução da TC, a grande diferença entre as duas técnicas é que a TIE “*enxerga*” muito mais tecido pulmonar no eixo craniocaudal (cerca de 20 cm) do que a TC (cerca de 2 cm em 4 cortes).

Nas regiões em que há superposição entre coração e pulmão no eixo craniocaudal, o sinal do pixel é híbrido: o contraste passa por coração e por pulmão, gerando um sinal bimodal ⁽⁴²⁾ (figura 10B). Além disso, não é possível identificar uma “input function”, tal como na TC. Desse modo, o método da deconvolução, embora muito bem-sucedido na TC, não pode ser aplicado com dados de TIE. Assim, foi utilizado o método do maxslope para o conjunto de dados da TIE.

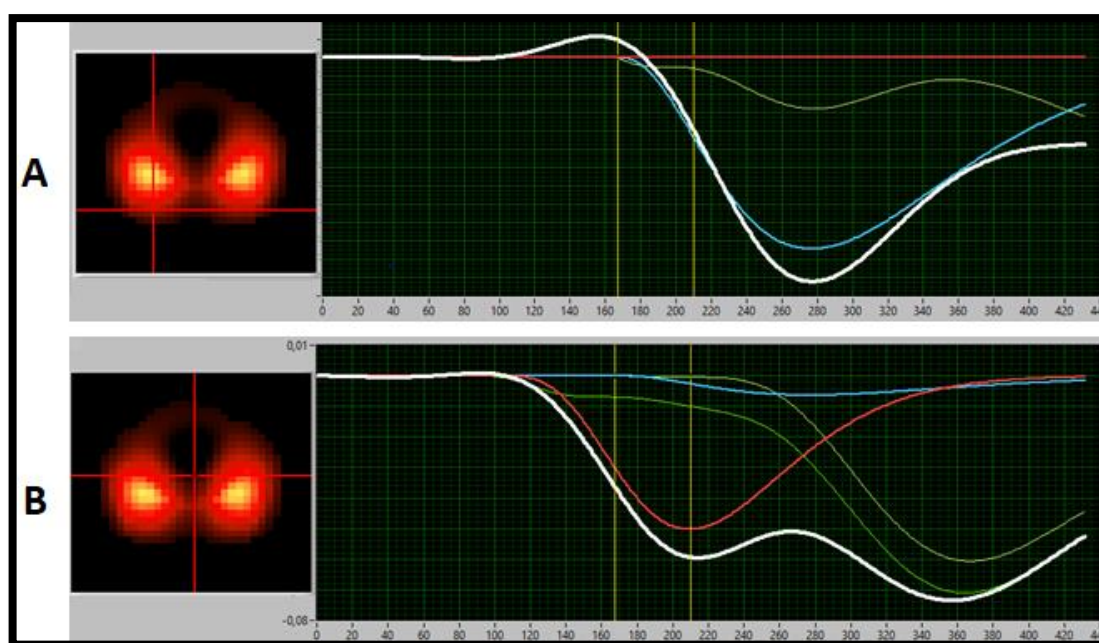


Figura 10. Tela do software desenvolvido pela equipe de projeto, mostrando os resultados dos algoritmos de maxslope. Nas imagens da figura A mostra-se um pixel pulmonar (dorsal), em que há apenas sinal da perfusão do pulmão (sinal branco e sinal azul à direita). Já as duas imagens da figura B mostram um pixel híbrido (coração e pulmão), em que o sinal branco é a soma dos sinais vermelho (coração) e azul (pulmão), em dados adquiridos por tomografia de impedância elétrica.

4.5.2 Construção da máscara para análise da perfusão pela TC

Para análise da perfusão pela TC é necessário delimitar o pulmão nos cortes tomográficos, o qual chamamos de *máscara*. Para essa finalidade foi utilizado o software *ImageJ* para Windows versão 1.50i, para a construção da *máscara*, no qual dividimos a aquisição das imagens da TC referentes à perfusão pulmonar em 4 blocos, sendo 389 cortes por bloco com um total de 1556 cortes. Após a divisão em blocos a delimitação da área do pulmão, foi realizada manualmente no primeiro corte referente

a cada bloco, excluindo dessa máscara artefatos que poderiam gerar “ruído”, como grandes vasos e vias aéreas de grande calibre (figura 11).

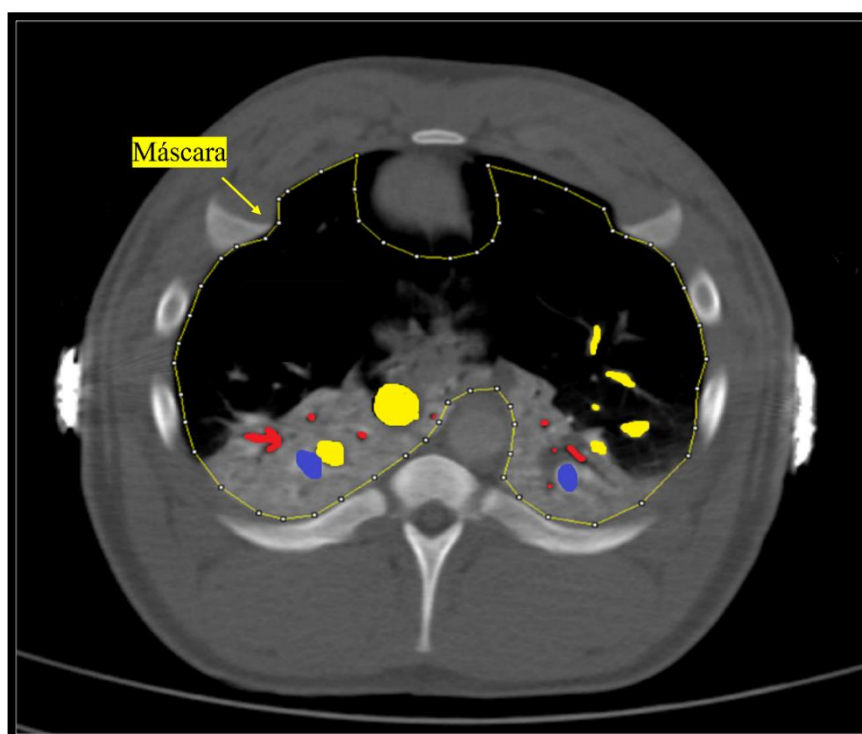


Figura 11. Corte tomográfico representando a construção manual da *máscara* por meio do programa *ImageJ*. Podemos observar a retirada de artefatos tais como, grandes vias aéreas (vermelho) e artérias e veias (amarelo). Nota-se em azul as duas artérias pulmonares, as quais não são retiradas por serem necessárias para a análise.

Utilizando-se da máscara criada, as imagens de TC foram analisadas por meio do software desenvolvido em nosso laboratório, em linguagem *LabVIEW* (*National Instruments, USA*), denominado *CT Perfusion*.

4.5.3 Análise da perfusão pela TC no grupo Gravitacional

Para a análise da perfusão pela TC no grupo *Gravitacional* foram aplicados filtros espaciais específicos para a análise da perfusão pulmonar utilizando o método de deconvolução. Este software permitiu a obtenção de dados de perfusão pulmonar “bruta”, ou seja, informação sobre a perfusão regional sem nenhuma correção (normalização) e informações quanto a aeração regional (aerado, pobremente aerado e não-aerado), assim como densidade e massa de tecido pulmonar. Com todas essas variáveis disponíveis foi possível refinar a análise para diminuir fatores de confusão,

normalizando a perfusão “bruta” por essas variáveis, desse modo diminuindo vieses e obtendo valores de perfusão corrigidos pela massa de tecido pulmonar. O resultado foi a distribuição da perfusão levando em consideração o montante de tecido analisado, deste modo obtendo valores comparáveis entre situações em que não acontecerá atelectasia, já que, por estas correções este fator será minimizado sendo possível comparar diferentes situações, com quantidade de colapso pulmonar diferentes (figura 12).

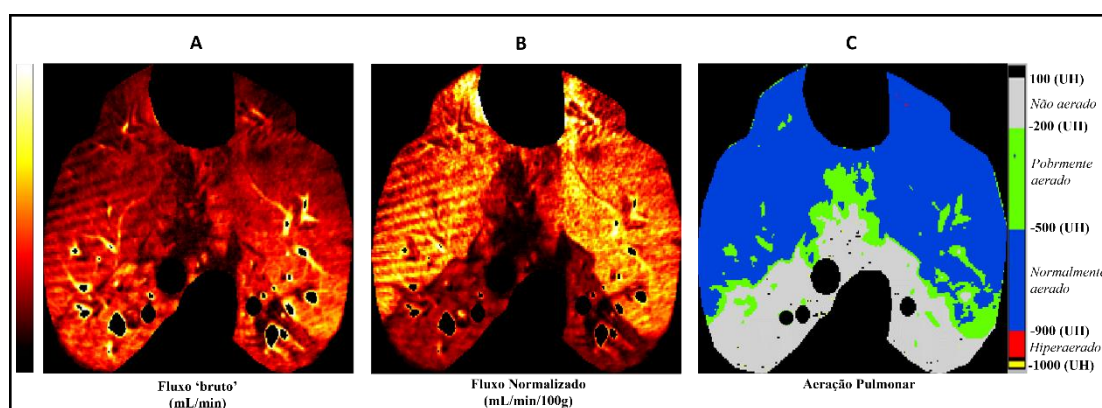


Figura 12. Cortes tomográficos com representação qualitativa da distribuição de perfusão pulmonar, sendo em amarelo claro regiões com maior perfusão e vermelho escuro com menor. Em A temos o mapa de perfusão com distribuição de fluxo ‘bruto’ (ml/min), sem nenhum tipo de normalização aplicada. Em B temos a mesma situação, porém, com a perfusão normalizada pela densidade pulmonar (ml/min/100g). Na figura C a representação da distribuição da aeração pulmonar, notando-se a formação de atelectasia gravitacional na região dependente (dorsal) do pulmão. Nota-se a diferença entre as figuras A e B com relação a presença de perfusão em tecido colapsado.

Para compararmos a distribuição regional da perfusão pulmonar no grupo *Gravitacional* usamos uma divisão *isogravitacional* horizontal de 06 (seis) regiões de interesse (ROIs). As 3 fases foram comparadas entre si: o grupo *PEEP titulada* e FiO_2 0,4 (fase 1); os grupos de PEEP 0 e FiO_2 0,4 e 1 (fases 2 e 3). Para tornar estas comparações possíveis foram feitas duas análises distintas com os dados da TC. Na primeira, foi feita uma normalização pela massa de tecido pulmonar (ml/min/100g de tecido), que é a razão entre o fluxo “bruto” (ml/min) sobre a densidade pulmonar em gramas (g). A segunda análise dividia o pulmão em 06 ROIs horizontais de igual massa (ROI *isomassa*), estimando a distribuição da perfusão em regiões de tamanhos diferentes, mas com a mesma quantidade de tecido pulmonar visando facilitar a

identificação da vasoconstrição hipóxica. Nesta segunda análise, foi usado o fluxo “bruto” da perfusão pulmonar (ml/min), pois a massa é igual em todas as regiões o que facilita a comparação entre elas (figura 13). Estas análises tornam possíveis as comparações de situações de mecânica pulmonar e quantidade de colapso pulmonar distintas.

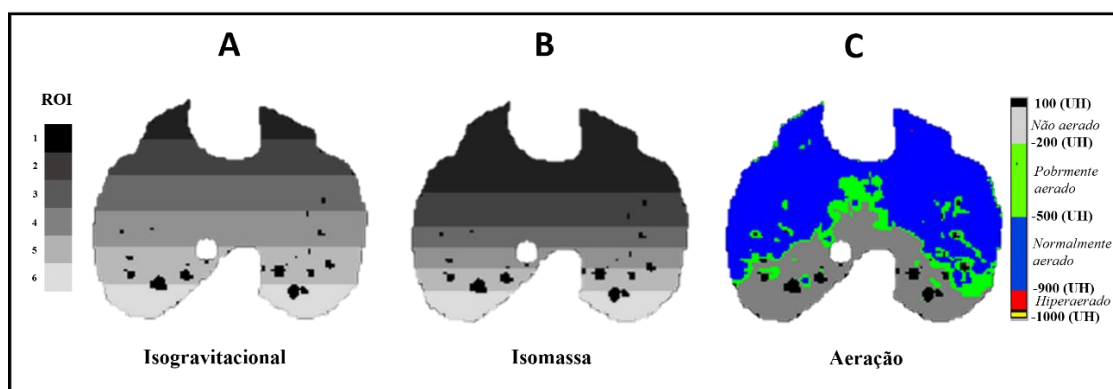


Figura 13. Representação da divisão em ROIs usado para a análise dos dados de perfusão. Em A temos a divisão *isogravitacional*, sendo todas as regiões de interesse (ROI) divididas com o mesmo tamanho (em altura no eixo anterior-posterior), independentemente do tecido contido em cada ROI. Em B temos a divisão *isomassa*, nesta a divisão das ROIs se dá pela proporção de massa pulmonar contida, sendo elas todas iguais quanto à presença de massa pulmonar contida em cada uma. Nota-se a diferença de tamanho das ROIs entre as duas divisões, levando em conta a presença de tecido colapsado representando pela figura C.

4.5.4 Análise da perfusão pela TC no grupo Oclusão

Na análise dos dados do grupo *Oclusão* foi feita uma comparação entre os dois pulmões (direito e esquerdo), sendo o direito ventilado e o esquerdo não ventilado. Não foi realizada comparações em ROIs isogravitacionais. Para isso, foram construídas duas (02) *máscaras*, sendo uma para cada pulmão para evitar qualquer interferência que possa acontecer devido a sobreposição entre eles causada pela variação do volume nas diferentes fases (figura 14).

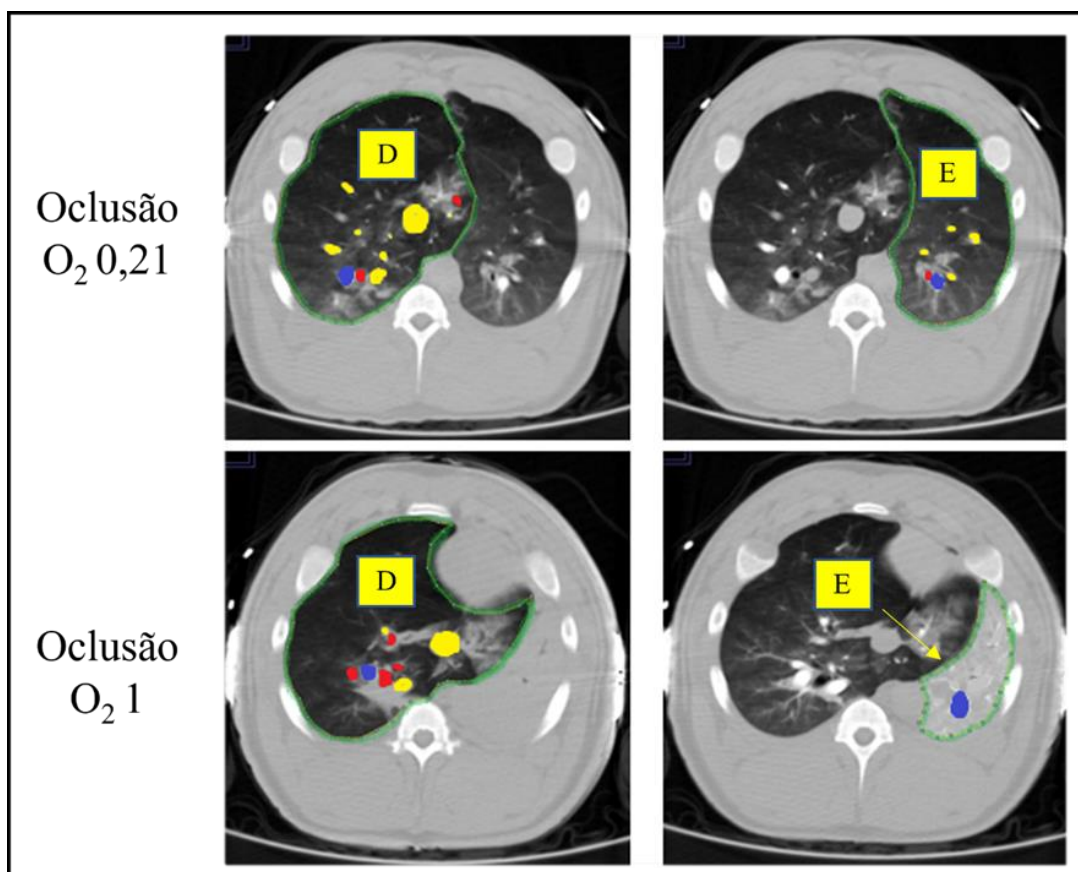


Figura 14. Demonstração da construção das *máscaras* para cada pulmão nas duas fases do grupo Oclusão. Neste caso também foram removidos da máscara artefatos que pudessem causar interferências nos dados, tal como no grupo *Gravitacional*. Em verde a delimitação da *máscara*, sendo uma para cada pulmão. Em amarelo artérias e veias e em vermelho vias aéreas. Na cor azul a artéria pulmonar referente a cada pulmão analisado, a qual não foi retirada para tornar possível a análise. D: pulmão direito; E pulmão esquerdo.

Para esta análise, a perfusão estimada foi normalizada: fluxo normalizado pela densidade (ml/min/100g).

4.5.5 Análise da perfusão pela TIE

Para análise da perfusão por TIE foi utilizado o software *EIT Perfusion*, desenvolvido em linguagem *LabVIEW* (*National Instruments, USA*), para a análise neste software não é necessária a construção de uma *máscara*, como na análise da TC. Os dados de perfusão da TIE foram extraídos de forma bruta, sem qualquer tipo de uso de filtros ou normalizações.

Para analisar a distribuição da perfusão, dividimos em 06 (seis) ROIs isogravitacionais para comparação das 3 fases do grupo *Gravitacional* (figura 15).

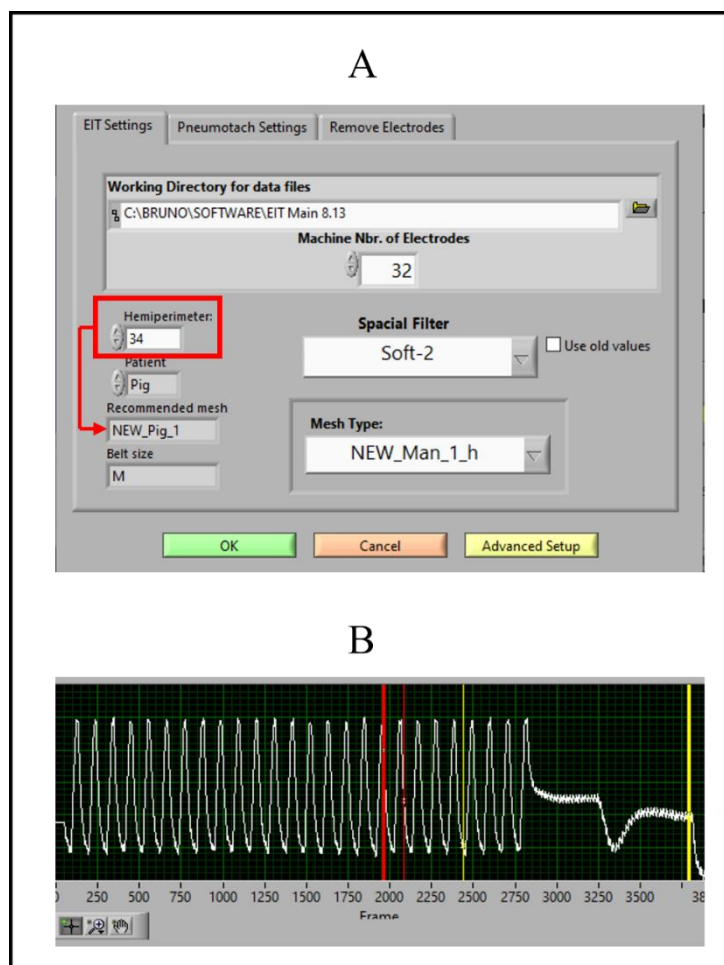


Figura 15. Exemplo da configuração usada em um caso para a análise da perfusão pela TIE, no software *EIT Perfusion* (A). Em B temos o posicionamento da faixa de aquisição da análise da perfusão no pletismógrafo, delimitado pelas linhas amarelas. Todas estas configurações foram usadas na análise de todos os casos, somente a “malha” (mesh) foi individualizada para cada animal respeitando a recomendação do software, conforme o hemiperímetro torácico do animal.

4.5.6 Análise da ventilação pulmonar por TIE

A ventilação pulmonar foi monitorada durante todo o experimento por meio da TIE e os dados analisados são representativos da média da ventilação pulmonar referente a 15 ciclos ventilatórios antes da coleta dos dados de perfusão pulmonar (figura 16). A análise da ventilação pela TIE, no grupo *Gravitacional*, foi dividida em 06 ROIs *isogravitacionais* e mostradas de forma “bruta” sem qualquer normalização ou filtro. No grupo *Oclusão* usamos uma divisão em duas (02) ROIs, direita e esquerda, seguindo a mesma metodologia na análise da perfusão pela TIE.

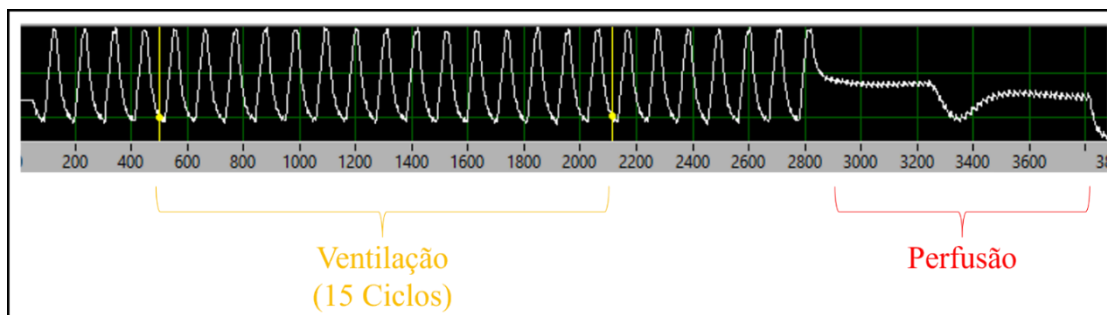


Figura 16. Imagem do pletismograma mostrando o período de aquisição da ventilação pulmonar, referente a 15 ciclos, pouco antes do período de coleta da perfusão.

4.5.7 Análise do volume, massa e aeração pulmonares por TC

Avaliamos os cortes da TC helicoidal usando o software *Osiris* para Windows versão 4.19. Por meio do software foram feitas as *máscaras* correspondentes a área pulmonar de forma manual, tal como na análise da perfusão pelo programa *ImageJ*, em 10 cortes selecionados e que eram extrapolados para todo o pulmão ⁽⁴³⁾. Os cortes de TC com as *máscaras* desenhadas foram analisados por meio do software *Luva versão 1.0*. Com esta análise foi possível estimar os dados referentes a massa, volume e densidades pulmonares.

Com relação às densidades pulmonares usamos as seguintes marcações para delimitar a aeração, sendo elas: não aerada (> -200 UH), pobremente aerada (-201 a -500 UH), normalmente aerada (-500 a -900 UH) e hiperaerada (-900 a -1000 UH).

4.6 Análise estatística

Neste estudo fisiológico estamos fazendo uma análise exploratória da perfusão pulmonar. Sendo assim usamos uma amostra de conveniência de 13 animais para permitir que cada condição tivesse pelo menos 5 animais estudados. Os dados serão apresentados como média e erro padrão (EP) ou desvio padrão (DP) e mediana e intervalo interquartil. Para todas as variáveis foi realizado o teste de normalidade de *Shapiro-Wilk*.

Utilizamos a análise de variância ANOVA one-way para comparação entre os grupos das variáveis fisiológicas (pressões, oxigenação etc.). Para comparação da distribuição da perfusão e ventilação entre as fases do estudo e entre as ROIs, usamos o modelo ANOVA two-way. Para as comparações entre as fases e entre as ROIs, para as diversas variáveis foi usada a correção de *Sidak*. Para a análise dos dados e criação dos gráficos foi utilizado o software *GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA)*. O nível de significância foi $P < 0,05$.

5. Resultados

Um total de 13 animais foi estudado. Foram excluídos 04 animais, sendo 02 animais que apresentavam P/F < 300 e imagem compatível com pneumonia na TC de tórax, 01 animal por pneumotórax durante a fase inicial do protocolo e 01 por apresentar arritmia (FV) fatal ao chegar à sala de tomografia. Em 09 animais foram realizadas as medidas fisiológicas (gasometria arterial e venosa central, DC etc.) e as aquisições de TC (helicoidal e dinâmica, para avaliação de perfusão) e TIE. Dois animais foram estudados nos dois grupos, *Gravitacional* e *Oclusão*, 4 animais foram estudados somente no grupo *Gravitacional* e 3 animais somente no grupo *Oclusão* (figura 17).

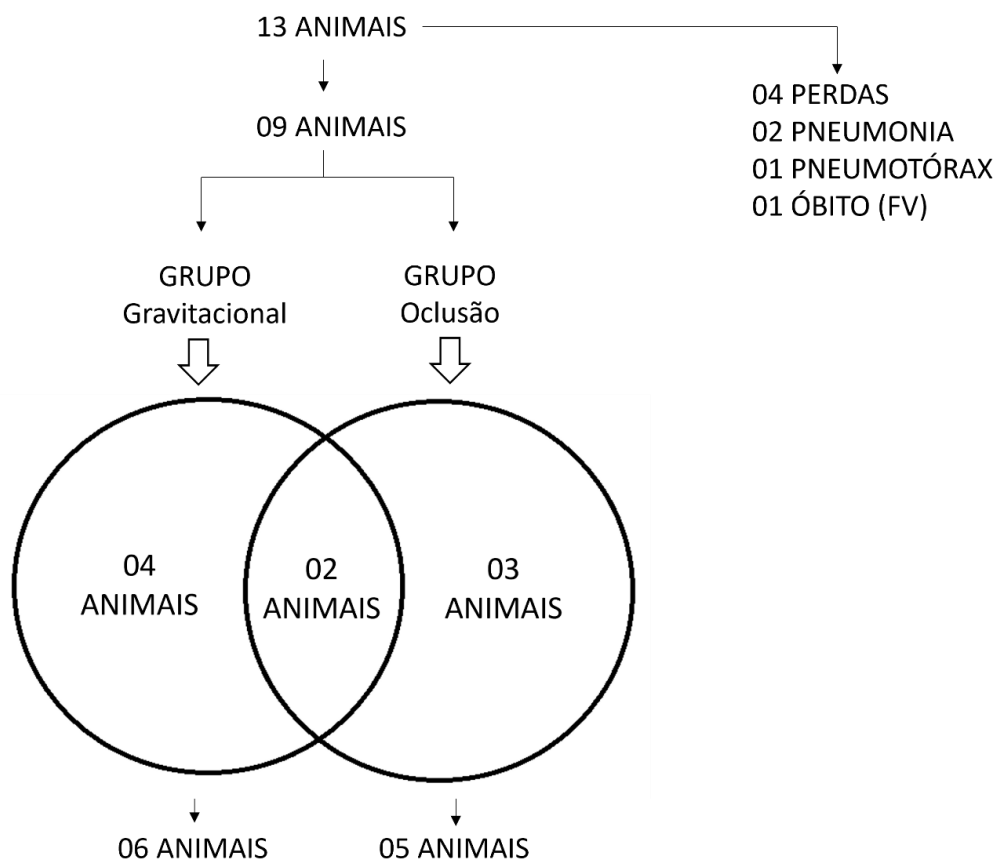


Figura 17. Diagrama mostrando a divisão dos animais quanto aos grupos e participação de cada um referente a cada grupo. Nota-se que dois animais participaram dos dois grupos.

5.1 Repercussões pulmonares causadas pela atelectasia gravitacional

Nos 06 animais do grupo *Gravitacional*, com peso médio de $32,3 \pm 3,4$ kg, a média da PEEP titulada pela TIE foi de $11 \pm 1,8$ cmH₂O, que foi a PEEP utilizada na fase 1. Na tabela 1 são mostrados os dados fisiológicos referentes às coletas ao final de cada fase do estudo, logo antes da coleta dos dados de perfusão.

Tabela 1. Dados Fisiológicos (grupo gravitacional).

	PEEP titulada FiO₂ 0,4	PEEP 0 FiO₂ 0,4	PEEP 0 FiO₂ 1	P valor
pH	7,34 ± 0,09	7,31 ± 0,07	7,35 ± 0,04	0,40
PaO₂/FiO₂	366 ± 64	263 ± 68 *	222 ± 99 *	0,02
PCO₂ (mmHg)	39,5 ± 6,2	40,8 ± 6,5	40 ± 7	0,91
SpO₂ (%)	99 ± 1	97 ± 5	98 ± 3	0,36
FC (bpm)	140 ± 35	120 ± 24	103 ± 23	0,07
DC (L/min)	4,59 ± 1,11	6,01 ± 2,39	4,65 ± 1,30	0,22
PAM (mmHg)	89,2 ± 23,4	97,8 ± 13,9	100,2 ± 15,2	0,33
Temperatura(°C)	35,1 ± 1,8	34,9 ± 1,7	35,2 ± 1,6	0,31

Valores são média ± desvio padrão. P valor referente a comparação entre PEEP titulada e PEEPs 0.

* P < 0,05 para diferenças entre PEEP titulada e PEEP 0.

Após a redução da PEEP para 0, mantendo a FiO₂ inicial de 0,4 (fase 2), observamos formação de colapso gravitacional identificado na TC de tórax (figura 18A), tendo a massa de tecido pulmonar colapsado aumentado de $2,6 \pm 2,5\%$ para $18,6 \pm 7,6\%$ do total da massa pulmonar (figura 18B) ($P < 0,01$) e o volume pulmonar total avaliado pela TC helicoidal reduzido em 682ml (IC 95 % 372-992ml) (figura 18C). Houve redução significativa da aeração pulmonar ($P < 0,01$), sendo maior nas regiões dependentes, dorsais (ROIs 5 e 6) (figura 19).

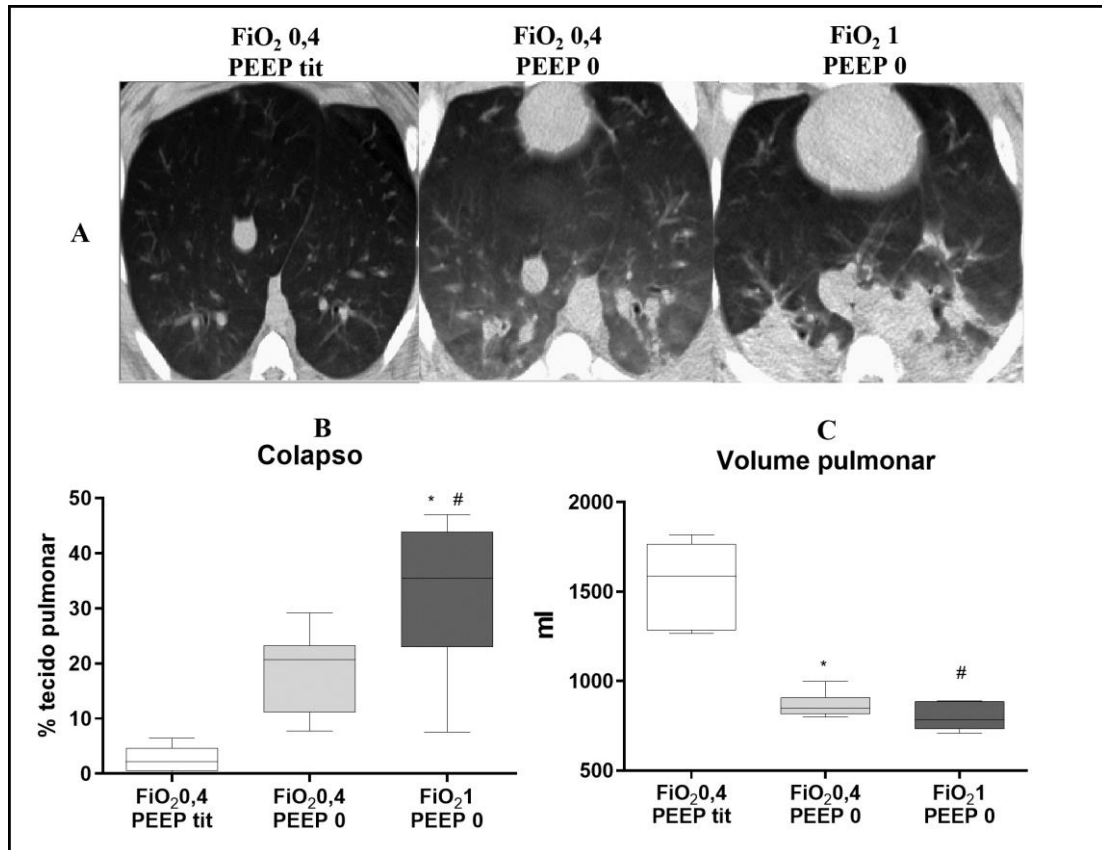


Figura 18. Colapso e volume pulmonar no grupo gravitacional. Em **A** temos cortes de TC de 5mm de espessura na região acima do diafragma nas 3 fases. Em **B** a porcentagem de tecido pulmonar colapsado (em relação a todo o pulmão) nas 3 fases do estudo. Em **C** temos o volume pulmonar estimado a partir da TC volumétrica, referente a todo o pulmão. Valores são medianas \pm intervalo interquartil.

* $P < 0,05$ para diferenças entre PEEP titulada e PEEP 0.

$P < 0,05$ para diferenças em PEEP 0 entre FiO₂ de 0,4 e 1.

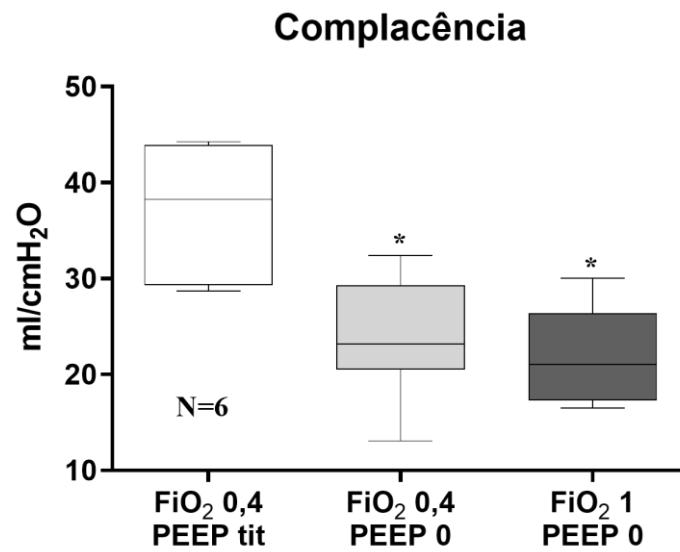


Figura 20. Complacência do sistema respiratório no grupo gravitacional ao final de cada passo ($P < 0,01$). Valores são medianas \pm intervalo interquartil.

* $P < 0,05$ para diferenças entre PEEP titulada e PEEP 0.

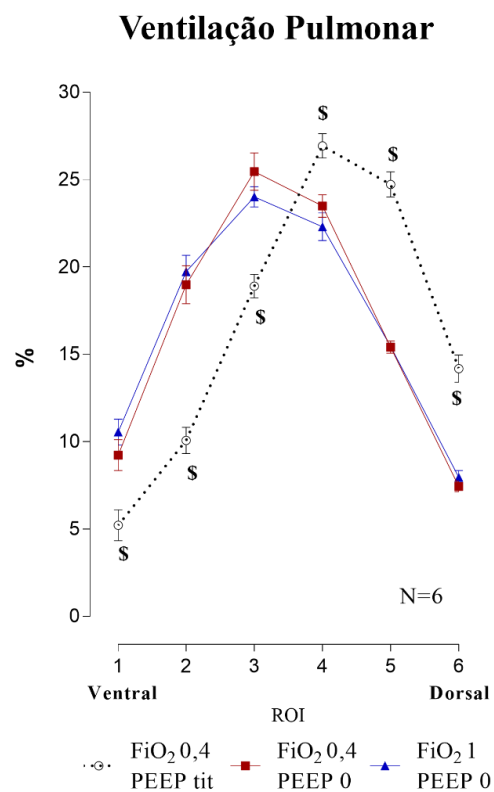


Figura 21. Ventilação pulmonar estimada pela TIE no grupo gravitacional dividida em 6 ROIs isogravitacionais. Observa-se diferença de padrão de ventilação entre as fases com PEEP titulada (fase 1) e PEEP 0 (fases 2 e 3) ($P < 0,01$). Valores são médias \pm erro padrão.

\$ $P < 0,05$ para diferenças entre PEEP titulada e PEEP 0 em cada ROI.

Na fase 1 com o pulmão totalmente aerado (PEEP titulada e FiO_2 0,4) observamos uma distribuição típica da perfusão com predomínio na região dorsal. Com redução da PEEP para 0, houve diminuição da perfusão nas regiões mais dorsais, onde há presença de colapso (atelectasia) e redução de ventilação (figura 22). Estes achados são significantes principalmente na região dorsal (ROIs 5 e 6) onde reside maior parte do colapso pulmonar (figura 23).

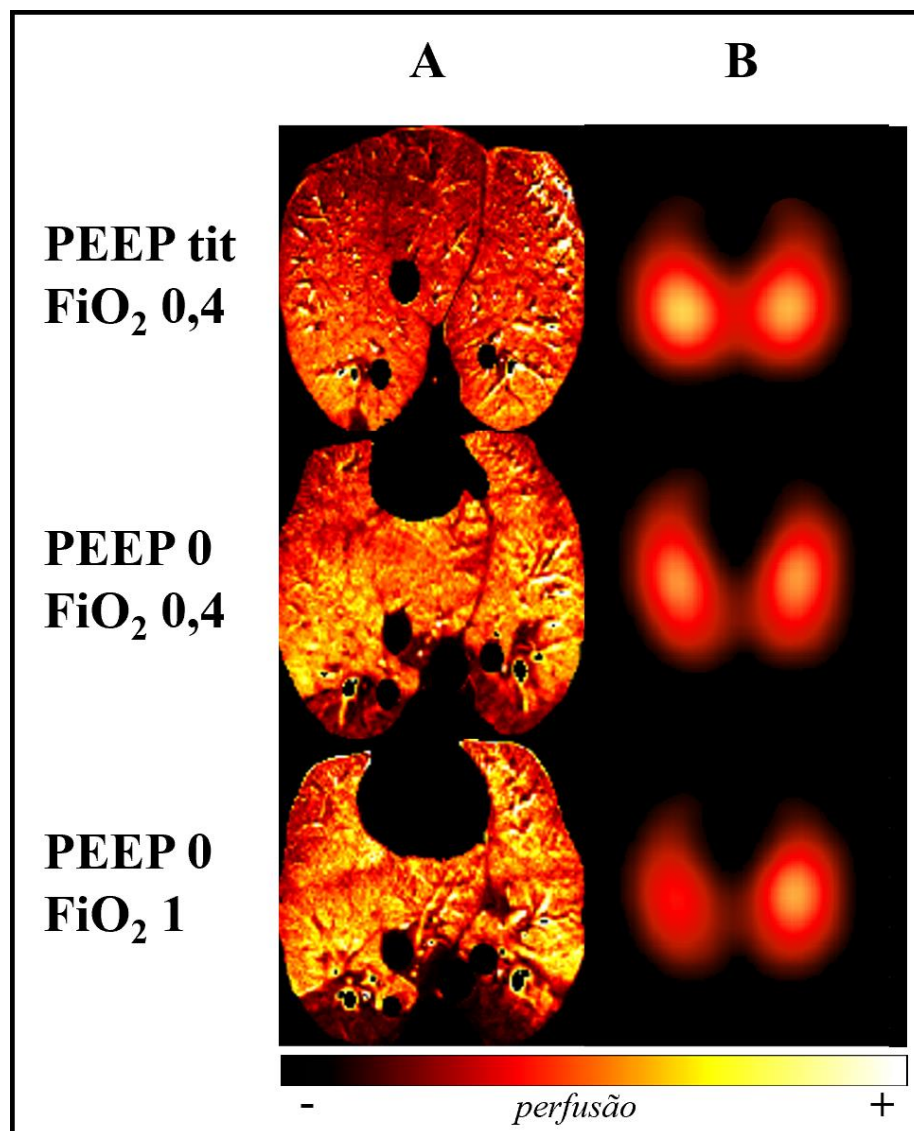


Figura 22. Mapas de perfusão obtidos por TC (A) e TIE (B) com representação qualitativa de um caso. As áreas com maior perfusão são representadas em amarelo claro e de menor em vermelho escuro. Em A temos a perfusão pela TC normalizada pela densidade pulmonar (ml/min/100g), em B o mapa de distribuição da perfusão obtido por TIE. Nas fases com formação de atelectasia gravitacional na região dorsal (PEEP 0), observa-se a diminuição da perfusão nesta região em comparação com a fase 1 (PEEP titulada).

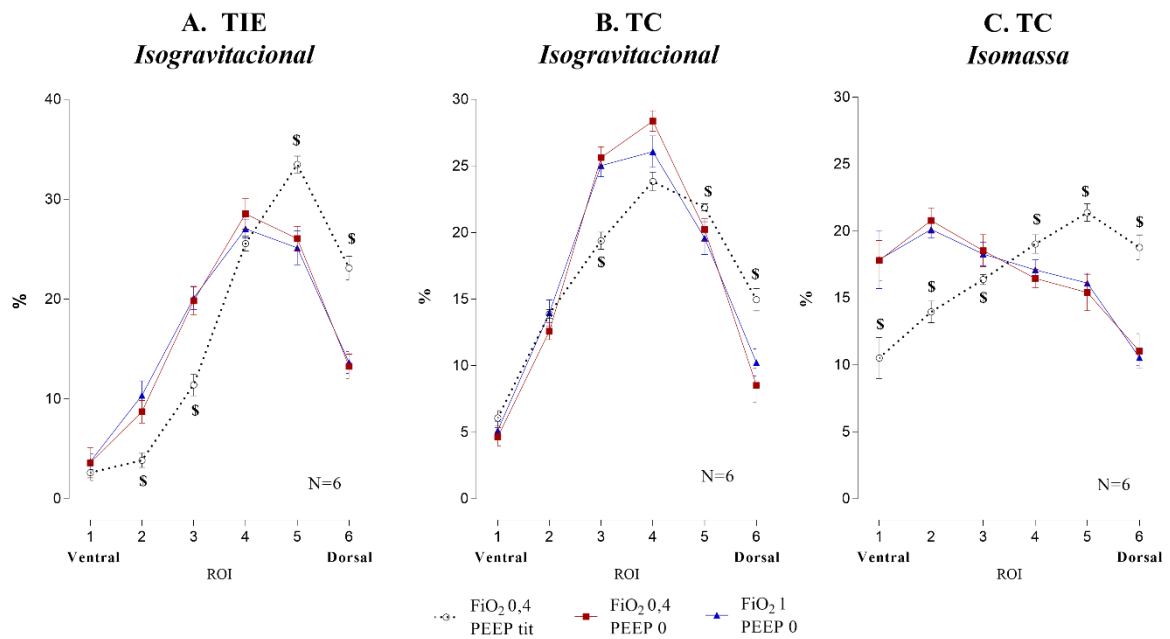


Figura 23. Distribuição da perfusão no grupo gravitacional. Em **A** temos a perfusão pulmonar adquirida por meio da TIE, sem nenhuma normalização, com divisão *isogravitacional* das ROIs. Na figura **B** temos a perfusão pela TC com normalização pela densidade de tecido (ml/min/100g) com divisão *isogravitacional*. Em **C** o fluxo bruto da perfusão pulmonar (ml/min), sem normalização, mas com divisão de ROIs por *isomassa*. Podemos notar o deslocamento da perfusão da região dorsal para a ventral, nas fases com PEEP 0, em comparação com a PEEP titulada, sendo este efeito mais evidente no gráfico TC *isomassa* (figura C). Perfusão mostrada em porcentagem de distribuição (%). Valores são médias \pm erro padrão. \$ P < 0,05 para diferenças entre PEEP titulada e PEEP 0 em cada ROI.

A redução da PEEP ocasionou um aumento significativo do shunt/mistura venosa, de $5,9 \pm 4,1\%$ com a PEEP titulada para $22,6 \pm 11,1\%$ ($P < 0,01$) nas fases 2 e 3 conjuntamente, porém quando comparadas isoladamente as fases 2 e 3 com a fase 1, esta diferença foi somente significativa com a fase 3 (PEEP 0 e FiO₂ de 1). Não houve diferença significativa na PMAP ($P=0,14$) (figura 24) após a redução da PEEP.

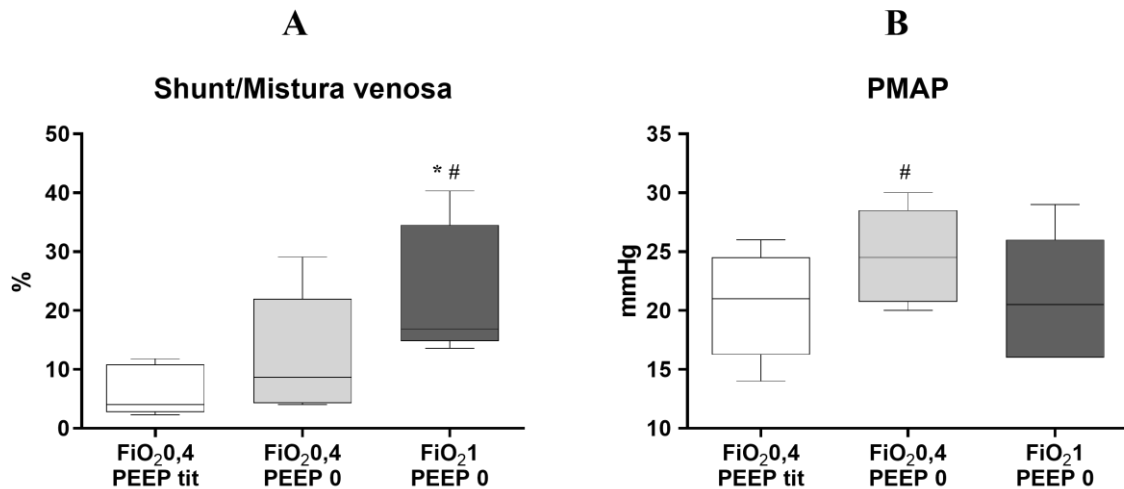


Figura 24. Aumento do efeito shunt após a queda da PEEP para 0 (A). Elevação da PMAP após a queda da PEEP para 0 e queda com FiO₂ 1 (B). Observa-se a concomitante queda na PMAP na fase 3 (PEEP 0 e FiO₂ 1) e aumento do efeito shunt. Valores são medianas ± intervalo interquartil.

* P < 0,05 para diferenças entre PEEP titulada e PEEP 0.

P < 0,05 para diferenças em PEEP 0 entre FiO₂ 0.4 e 1.

5.1.1 Comparação das duas FiO₂ (0,4 e 1) no colapso gravitacional

Ao ser aumentada a FiO₂ para 1 (fase 3) observamos um aumento do colapso de 18,6±7,6% para 32,7±14,5% (P=0,02), que corresponde a um aumento absoluto de 14,1% (IC95%: 4,1 a 24,1; P=0,02) da massa pulmonar total e redução do volume pulmonar estimado pela TC helicoidal de 68 ml (IC 95%: 3,3 a 132,7; P < 0,01) (figura 25).

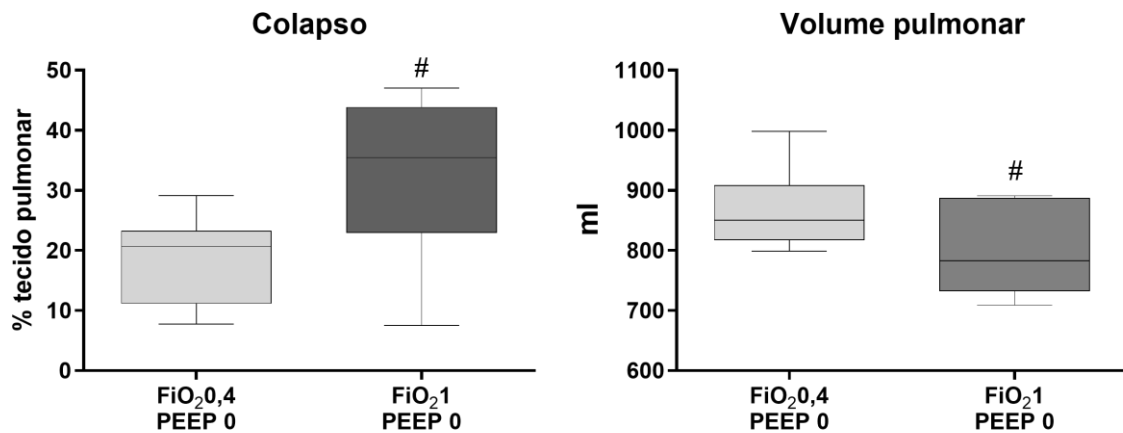


Figura 25. Colapso e volume pulmonar no grupo gravitacional (fases 2 e 3). O aumento no colapso pulmonar (à esquerda) foi causado pela reabsorção de O₂ devido ao aumento da FiO₂ para 1, levando a diminuição do volume pulmonar (P=0,02). Valores são medianas ± intervalo interquartil.

P <0,05 para diferenças em PEEP 0 entre FiO₂ 0,4 e 1.

Não foi observada diferença significativa na complacência quando aumentada a FiO₂ de 0,4 para 1 durante o uso de PEEP 0 (P=0,18) (figura 26).

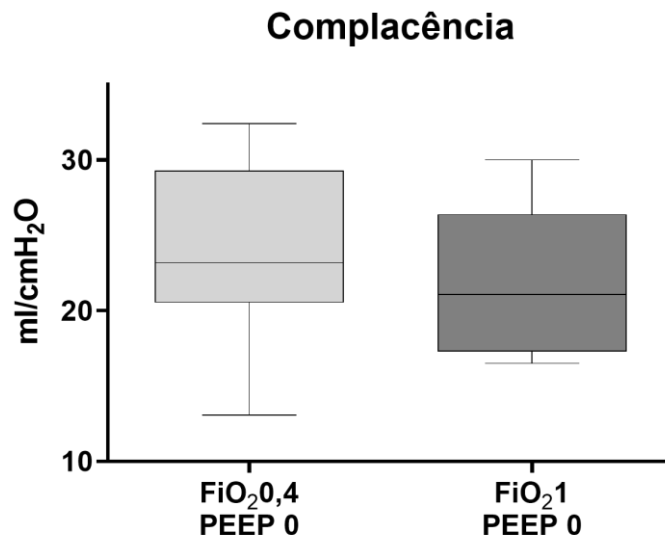


Figura 26. Comparação da complacência no grupo gravitacional entre as fases com diferentes FiO₂ (fases 2 e 3). Apesar de serem diferentes quanto ao volume e quantidade de colapso parecem ter pulmões funcionalmente iguais quanto à mecânica pulmonar (P=0,18). Valores são medianas ± intervalo interquartil.

Quando observamos a aeração entre as situações de PEEP 0, FiO₂ 0,4 e 1, identificamos uma diferença somente nas duas regiões mais dorsais (ROIs 5 e 6) ($P < 0,01$). Na ventilação regional pulmonar não foi observada diferença entre as fases 2 e 3 (FiO₂ 0,4 e FiO₂ 1) ($P=0,90$) (figura 27) que usavam PEEP igual a 0 cmH₂O.

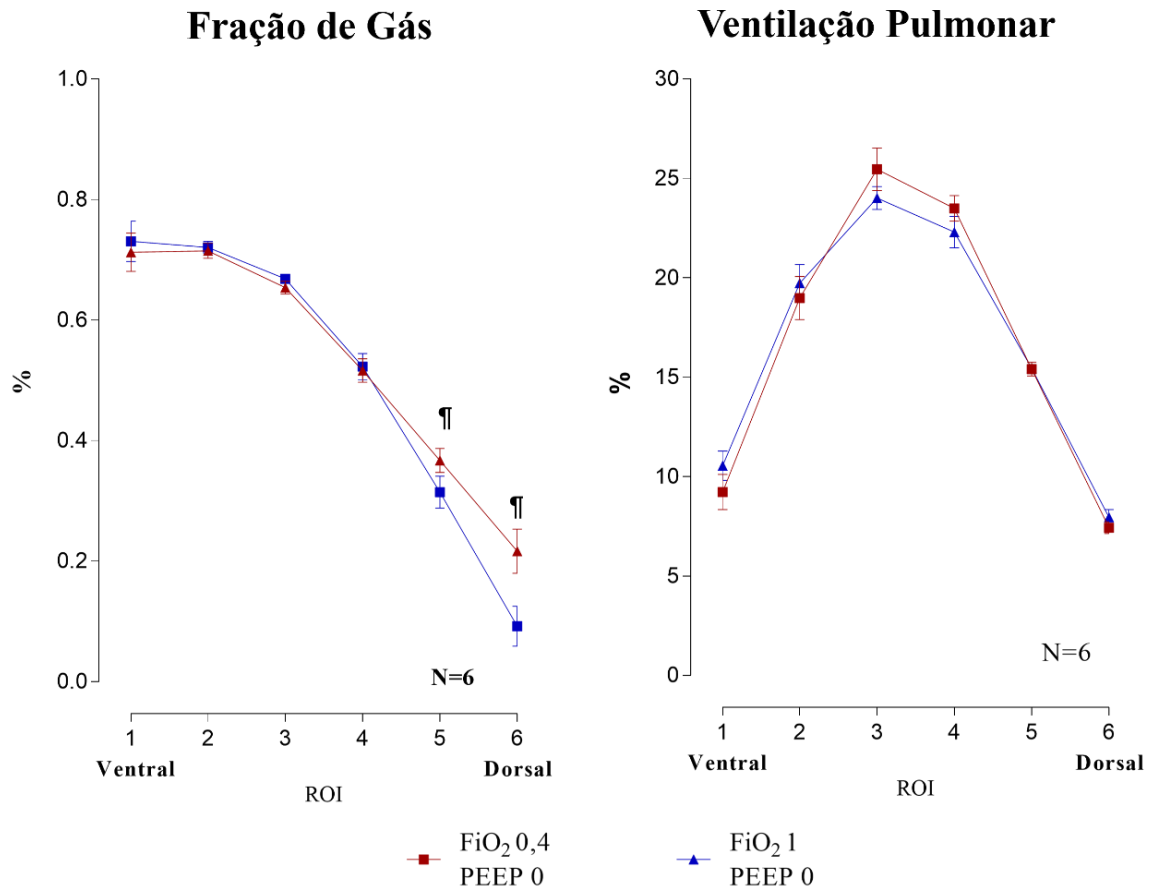


Figura 27. Diferenças de fração de gás e ventilação pulmonar no grupo gravitacional entre as duas FiO₂ na PEEP 0. À esquerda temos a aeração avaliada por TC de Tórax em fração de gás, mostrando diferenças significantes nas ROIs 5 e 6 ($P < 0,01$). À direita temos a distribuição de ventilação avaliada por TIE, não mostrando diferença significativa nas ROIs dorsais ($P=0,90$), sugerindo que na FiO₂ 0,4 as áreas mais aeradas em relação à FiO₂ de 1 também não estão ventiladas. Valores são médias \pm erro padrão.

¶ $P < 0,05$ para diferenças entre as duas FiO₂ na PEEP 0 em cada ROI.

Em relação à distribuição da perfusão nas fases 2 e 3 (FiO₂ 0,4 e 1) não foram observadas diferenças (figura 28).

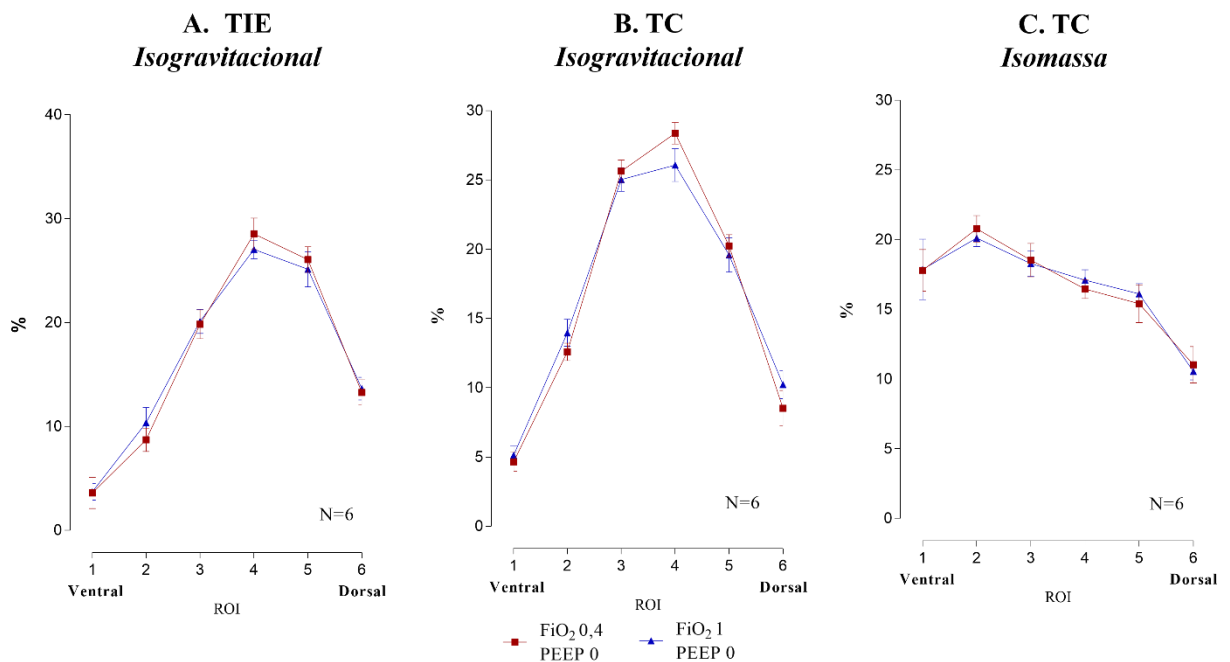


Figura 28. Perfusão pulmonar medida pela TIE (A) e TC (B e C). A distribuição da perfusão pulmonar, apesar de diferentes métodos (TC e TIE) e normalizações (ml/min/100g e ml/min), se apresenta de forma similar ($P=0,90$) entre as fases com PEEP 0 e FiO_2 diferentes (FiO_2 de 0,4 e 1). Perfusão mostrada em porcentagem de distribuição (%). Valores são médias \pm erro padrão.

Observamos uma redução significativa na pressão média de artéria pulmonar quando a FiO_2 foi aumentada para 1 ($P=0,01$) (figura 29) e um aumento significativo na mistura venosa ($P < 0,01$) (figura 29). A elevação da FiO_2 para 1 não determinou aumento da PvO_2 ($P=0,90$), não sendo encontrada diferença com relação à PEEP titulada (figura 30) em que os animais eram ventilados com FiO_2 0,4.

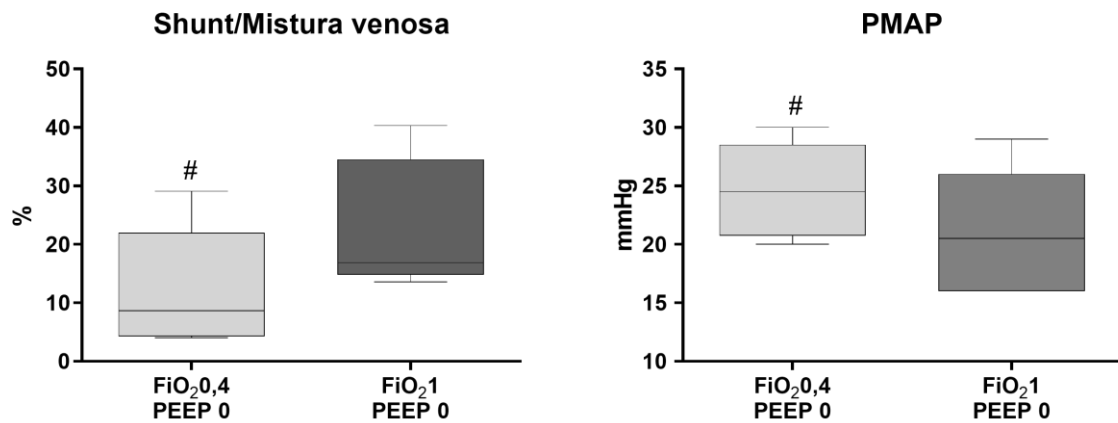


Figura 29. Shunt e PMAP no grupo gravitacional (fases 2 e 3). À esquerda, aumento do efeito shunt após o aumento da FiO₂ para 1 (P < 0,01). À direita, redução da PMAP após o aumento da FiO₂ para 1 (P=0,01). Valores são medianas ± intervalo interquartil.

P < 0,05 para diferenças entre FiO₂ 0.4 e 1 na PEEP 0.

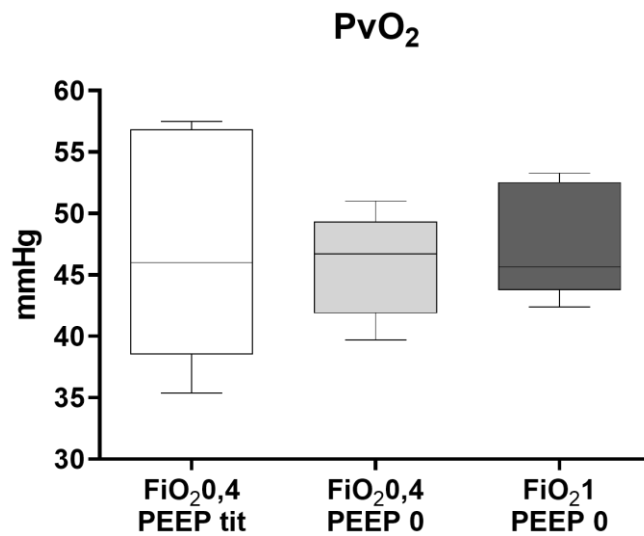


Figura 30. Valores de PvO₂ no grupo gravitacional medidos a partir de análise de gasometria venosa central mista. Não se observa diferença entre as diferentes fases (P=0,65). Valores são medianas ± intervalo interquartil.

5.2 Alteração da perfusão com volumes pulmonares diferentes

Os cinco animais estudados no grupo *oclusão*, tinham peso médio de $31,6 \pm 2,6$ kg, a média da PEEP titulada foi de $11,4 \pm 0,9$. Na tabela 2, são mostrados os dados fisiológicos referentes à coleta em cada fase do estudo, logo antes da coleta dos dados de perfusão.

Tabela 2. Dados Fisiológicos (grupo oclusão)

	Ventilação Bilateral	Oclusão FiO ₂ 0,21	Oclusão FiO ₂ 1	P valor
pH	7,36 ± 0,06	7,35 ± 0,05	7,32 ± 0,08	0,61
PaO ₂ /FiO ₂	406 ± 19	156 ± 70*	205 ± 98*	<0,01
PCO ₂ (mmHg)	38 ± 3,7	41,2 ± 3,8	42,3 ± 5,6	0,10
SPO ₂ (%)	100 ± 0	98 ± 3	100 ± 0	0,17
FC (bpm)	154 ± 26	146 ± 20	132 ± 25	0,30
DC (L/min)	4,34 ± 1,46	4,52 ± 1,28	3,58 ± 0,76	0,34
PAM (mmHg)	69 ± 8,3	73,8 ± 17,1	83,2 ± 17,5	0,22
Temperatura (°C)	35,2 ± 1,3	35,2 ± 1,4	35,2 ± 1,3	0,75

Valores são média ± desvio padrão. P valor referente a comparação entre ventilação bilateral e oclusão.

* P <0,05 para diferenças entre ventilação bilateral e oclusão.

Os animais foram inicialmente submetidos à ventilação bilateral com PEEP titulada e FiO₂ de 1 (fase 1). Após a oclusão do brônquio fonte esquerdo, foi observada uma redução significativa no volume pulmonar entre as fases 2 e 3 de oclusão (FiO₂ de 0,21 e 1, respectivamente), de -62 ml (IC95%: -48,5 a -76,1, P < 0,01) na região de aquisição da TC com espessura de 19,2 mm (figuras 31 e 32).

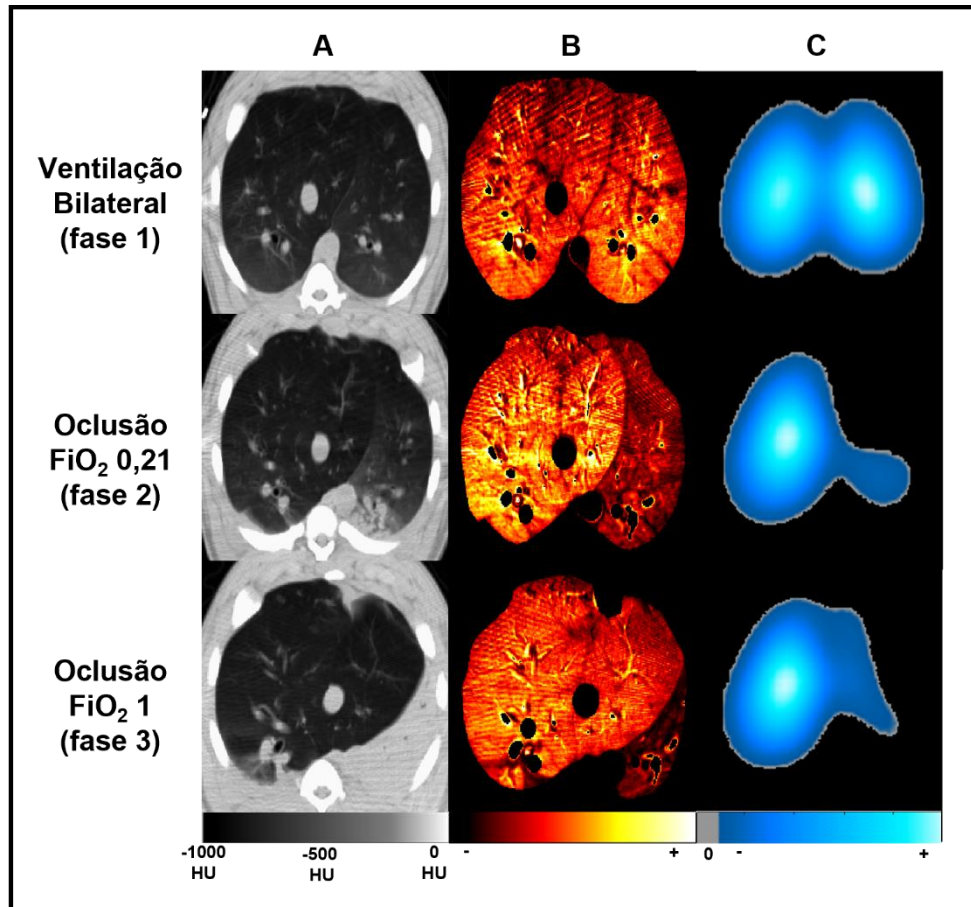


Figura 31- Imagens adquiridas por TC helicoidal na região supra diafragmática (A). Mapas de perfusão adquiridos por TC, com representação qualitativa, sendo representado em amarelo claro com maior perfusão e vermelho escuro com menor perfusão (B). Mapas de ventilação adquiridos por TIE mostrando em azul a distribuição regional da ventilação e em cinza a sua ausência (C). Observa-se a diferença entre os volumes pulmonares, dependendo da FiO₂ preenchida no pulmão esquerdo (fases 2 e 3) e consequente diminuição da perfusão no pulmão ocluído, sendo confirmada a oclusão pelos mapas de ventilação fornecidos pela TIE, mostrando a ausência de ventilação no pulmão esquerdo (pulmão ocluído).

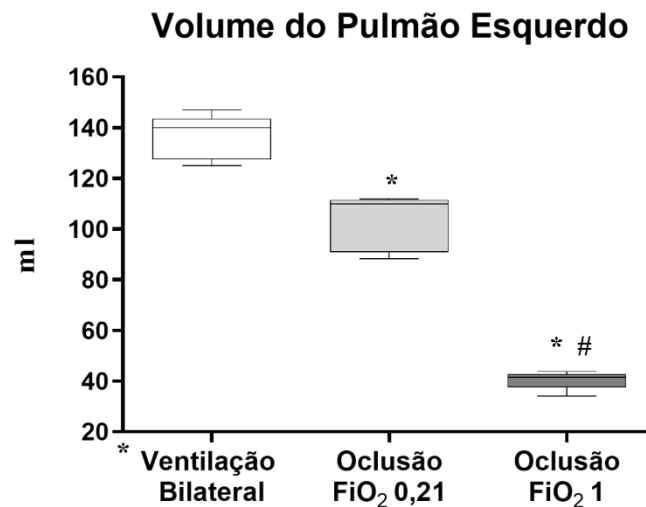


Figura 32. Alterações no volume de pulmão esquerdo na região supra diafragmática (4 cortes de TC com espessura total de 19,2 mm) submetido à oclusão com diferentes FiO₂ (0,21 e 1). A fase 3 (oclusão com FiO₂ de 1) ocasionou a maior perda de volume pulmonar, comparado com a fase 2 (oclusão com FiO₂ 0,21) (P < 0,05). Medidas referentes a 4 cortes de TC (total 19,2 mm). Valores são medianas ± intervalo interquartil.

* P < 0,05 para diferenças entre Ventilação Bilateral e Oclusão.

P < 0,05 para diferenças entre Oclusão FiO₂ 0,21 e FiO₂ 1.

Houve diferença significativa na perfusão do pulmão esquerdo da fase de ventilação bilateral (fase) para as fases com oclusão do pulmão esquerdo (fases 2 e 3), tanto na perfusão bruta (P < 0,01) quanto na normalizada pela densidade (P < 0,01). No entanto, na comparação entre as duas FiO₂ (0,21 e 1) com o pulmão esquerdo ocluído, a análise da perfusão bruta (ml/min) não mostrou diferença entre as duas FiO₂ (5,27%; IC 95% -0,31 a 10,86; P=0,06), sendo a diferença somente significativa na perfusão normalizada pela densidade (-15%; IC 95% -6,41 a -23,58; P < 0,01) (figura 33).

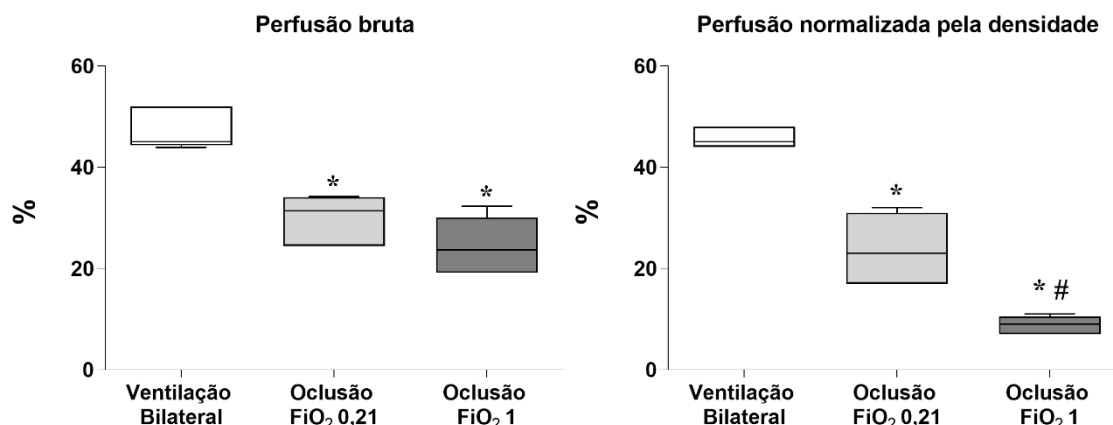


Figura 33. Distribuição da perfusão pulmonar durante a ventilação bilateral (fase 1) e nas fases com oclusão de FiO_2 0,21 e FiO_2 de 1 (fases 2 e 3) mostrando redução da perfusão após a oclusão do pulmão esquerdo nas duas situações (bruta e normalizada) ($P < 0,01$). Quando comparado as duas fases com pulmão esquerdo ocluído foi observada redução significativa na perfusão normalizada pela densidade pulmonar no grupo com FiO_2 de 1 ($P < 0,01$), porém não significativa na perfusão bruta ($P=0,06$). Dados mostrados em porcentagem do total da perfusão bruta (ml/min) e em porcentagem da perfusão total normalizada pela densidade pulmonar (ml/min/100g). Perfusão mostrada em porcentagem de distribuição (%). Valores são medianas \pm intervalo interquartil.

* $P < 0,05$ para diferenças entre Ventilação Bilateral e Oclusão.

$P < 0,05$ para diferenças entre Oclusão FiO_2 0,21 e FiO_2 1.

Apesar de não haver diferença significativa entre as fases de oclusão, a PMAP apresentou aumento crescente partindo de $18,2 \pm 3,6$ mmHg, na ventilação bilateral (fase 1), para $21,4 \pm 2,7$ mmHg na oclusão com FiO_2 de 0,21 (fase 2) ($P=0,62$) e finalmente para $21,6 \pm 2,7$ mmHg na oclusão com FiO_2 de 1 ($P=0,02$), porém somente foi significativa na comparação da fase 3 com a ventilação bilateral (fase 1). Já o shunt aumentou após a oclusão, partindo de $10,5 \pm 1,3\%$, na ventilação bilateral para $25,8 \pm 5,5\%$ na oclusão com FiO_2 de 0,21 ($P < 0,01$). Quando comparado as duas situações de oclusão houve diminuição do efeito shunt para $19,3 \pm 0,5\%$ com a FiO_2 de 1 ($P < 0,01$) (figura 34).

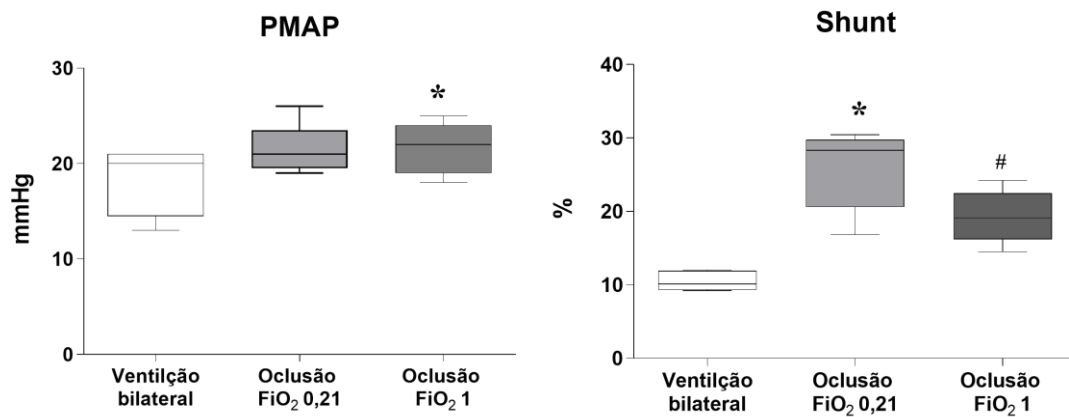


Figura 34. Valores de PMAP no grupo oclusão mostrando aumento significativo entre a ventilação bilateral e a oclusão com FiO₂ 1 ($P < 0.02$). Houve aumento do shunt pulmonar após a oclusão, sendo maior na FiO₂ de 0,21 (fase 2). Valores são medianas \pm intervalo interquartil.

* $P < 0,05$ para diferenças entre Ventilação Bilateral e Oclusão.

$P < 0,05$ para diferenças entre Oclusão FiO₂ 0,21 e FiO₂ 1.

Não foi observada diferença na PvO₂ entre as 3 fases ($P=0,12$) (figura 35).

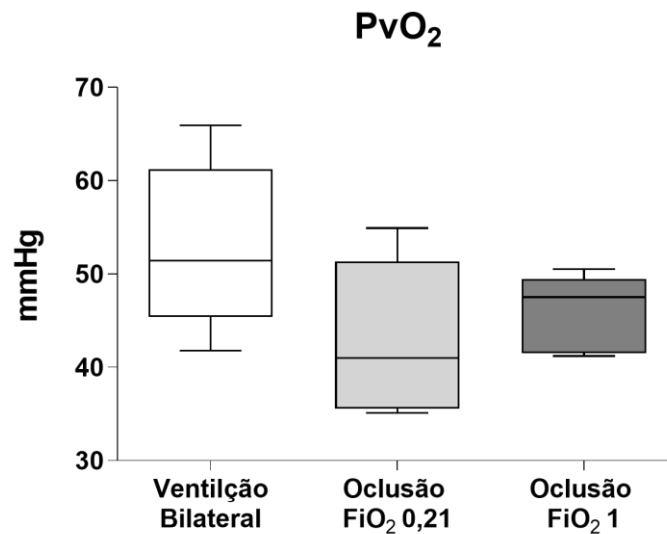


Figura 35. PvO₂ no grupo oclusão. Não foi observada diferença entre as 3 fases ($P=0,12$). Valores são medianas \pm intervalo interquartil.

6. Discussão

Os principais achados deste estudo usando curtos períodos de ventilação, após atelectasia gravitacional bilateral induzida por PEEP 0, com duas FiO_2 (0,4 e 1) e, também, durante a ventilação do pulmão direito seguida de oclusão do pulmão esquerdo (gerando volumes pulmonares diferentes) induzida por duas FiO_2 (0,21 e 1) em suínos saudáveis em posição supina, foram os seguintes: (1) no grupo gravitacional com PEEP=0, o uso de baixa FiO_2 (0,4) em comparação com FiO_2 de 1 não determinou mudanças significativas na complacência do sistema respiratório, ventilação pulmonar regional e perfusão avaliada por TIE e TC, apesar do colapso pulmonar na TC de tórax na região dependente (ROIs 5 e 6) ser significativamente maior no grupo de $FiO_2=1$; (2) após a oclusão do pulmão esquerdo, a fase com o pulmão totalmente colapsado (com FiO_2 de 1) apresentou melhor oxigenação devido a menor perfusão para o pulmão esquerdo.

Durante a anestesia geral, o uso de PEEP baixa geralmente causa atelectasia gravitacional^(5, 44). A quantidade de colapso pulmonar depende do tipo de cirurgia, anatomia e peso do paciente⁽⁴⁵⁾. Em nosso experimento, após diminuir a PEEP para 0 cm H₂O observamos um grande aumento ($22,8 \pm 18,7$ vezes) na quantidade de massa pulmonar colapsada ao comparar cada animal na *PEEP titulada* com as duas fases de PEEP 0. Esse achado já era esperado⁽⁴⁶⁾.

Temos dois mecanismos de formação de atelectasia considerados mais importantes, sendo o principal a compressão do parênquima pulmonar e, o segundo, a reabsorção de gás em áreas de baixa relação \dot{V}/\dot{Q} ou áreas de bolsões de gás formadas por colapso de vias aéreas. Neste último mecanismo, a formação do colapso é dependente da FiO_2 usada, distribuição da ventilação e do tempo⁽⁴⁷⁾. Quando o bolsão de gás é formado, o gás fica totalmente aprisionado em uma região do pulmão, e leva cerca de 4 minutos para o fluxo sanguíneo capilar adjacente reabsorver todo o oxigênio restante dentro dos alvéolos, até o momento em que a PAO_2 entra em equilíbrio com a PVO_2 (~40 mmHg)⁽¹²⁾. Esse mecanismo explica a diferença na quantidade de colapso pulmonar gravitacional com FiO_2 de 1 e 0,4. Também explica por que a oclusão do brônquio esquerdo produziu dois volumes diferentes no pulmão esquerdo, sendo um volume maior, quando preenchido com FiO_2 de 0,21 devido à baixa velocidade de absorção de nitrogênio

(12), e o outro, um volume menor (colapso total do pulmão), quando foi utilizada a FiO_2 de 1, pois o oxigênio tem reabsorção rápida (Figuras 1 e 18). A diferença no volume pulmonar entre as duas FiO_2 ocorreu em poucos minutos como mostrado anteriormente (47).

Conforme relatado, a redução da PEEP para 0 causou uma mudança na perfusão, diminuindo nas regiões dependentes (ROIs 5 e 6) e aumentando em regiões não dependentes (ROIs 2 e 3). Este efeito foi observado em ambas as técnicas analisadas (TC e TIE), sendo mais pronunciado quando olhamos para a TIE, possivelmente porque a perfusão pela TC representa apenas uma área de 19,2 mm de espessura, enquanto a TIE avalia uma espessura maior do tórax, podendo de cerca de 10 cm de espessura^(48,33). Na análise da perfusão pela TIE não é possível usar qualquer tipo de normalização dos dados de perfusão para a quantidade de tecido, mas foi observada uma distribuição de perfusão que era esperada, conforme relato de outros estudos fisiológicos (1, 13, 22, 49)

Para a análise da perfusão pulmonar pela TC, os dados foram apresentados como perfusão normalizada por tecido pulmonar (ml/min/100g de tecido) e perfusão bruta (ml/min). Na análise do grupo gravitacional, o dado de perfusão bruta foi usado com a divisão em ROI isomassa, o que de fato normalizou a perfusão para a massa de tecido pulmonar, já que cada ROI, apesar de tamanhos diferentes, continha a mesma massa de tecido na TC (Figura 23 C) (26). Na ROI isogravitacional a quantidade de tecido pulmonar contido em cada ROI, após a formação de atelectasia gravitacional, era bem distinta pois a atelectasia se concentrava em regiões dependentes. Deste modo, para uma comparação mais adequada foi necessário levar em consideração o montante de tecido pulmonar contido em cada ROI, pois quanto mais tecido pulmonar mais alvéolos e capilares a região contém, o que aumenta a perfusão pulmonar devido à maior quantidade de pulmão na região. Como nosso intuito neste estudo foi a correlação alvéolo-capilar, foi necessário levar em consideração a quantidade de tecido pulmonar na região. Sabemos que este tipo de normalização tem limitações. No entanto, ambas as análises (ROI isogravitacional e isomassa) mostraram diferenças significativas na distribuição da perfusão quando reduzida a PEEP para 0, partindo da PEEP titulada. Essas alterações de perfusão ocorreram concomitantemente com a mudança em outras variáveis fisiológicas, o que reforça que, apesar das técnicas

de perfusão utilizadas avaliarem somente parte do pulmão, essas alterações de perfusão parecem ter ocorrido de fato em todo o pulmão.

O aumento do shunt/mistura venosa, diferente do esperado, somente foi significativa na comparação entre PEEP titulada (fase 1) e a PEEP 0 com FiO_2 1 (fase 3). Se o shunt fosse semelhante nas fases 2 e 3, seria esperado que na fase 2 (PEEP=0 e FiO_2 0,4) a mistura venosa fosse maior do que o shunt na fase 3 pois não há uma relação linear entre FiO_2 menores que 1 e a mistura venosa ^(20, 50). Mas não foi o que foi observado. Sendo assim, parece provável que a VPH foi mais efetiva na fase 2, com FiO_2 0,4, o que pode ser sugerido também pelo maior valor de PMAP observada nesta fase (figura 24).

No grupo gravitacional, nas fases com a PEEP de 0, comparando a FiO_2 de 0,4 com a de 1, não foi observada diferença na distribuição regional da ventilação e ou na complacência do sistema respiratório, apesar do uso da FiO_2 de 1 ter produzido menor volume pulmonar e maior colapso pulmonar (Tabela 1 e Figura 18B). Esses resultados corroboram os achados relatados anteriormente por nosso grupo ⁽²¹⁾. A distribuição de perfusão para ambas as FiO_2 com PEEP 0 foram semelhantes (Figura 28). Isso é parcialmente explicado porque independentemente da aeração pulmonar promovida pelo bolsão de gás preenchido com nitrogênio, a VPH possivelmente é tão intensa quanto a observada com a FiO_2 de 1 onde há maior formação de colapso, pois o principal fator correlacionado com o VPH é a PO_2 alveolar, ou seja, onde há ventilação há perfusão ⁽⁵¹⁾. No entanto, conforme discutimos acima, os dados de PMAP e de shunt/mistura venosa sugerem que talvez houve uma diferença de perfusão entre as duas FiO_2 , que não conseguimos observar com a técnica utilizada.

A relação PaO_2/FiO_2 nas duas FiO_2 usando PEEP 0 não foi diferente. A relação PaO_2/FiO_2 não possui correlação linear com o aumento da FiO_2 e sua variação é dependente da fração de shunt ^(50, 52, 53). Se o shunt fosse igual nas fases 2 e 3 seria esperado uma menor relação PaO_2/FiO_2 na fase 2 ($FiO_2 = 0,4$). No entanto, aparentemente houve um aumento na fração de shunt com FiO_2 de 1 quando comparado com a mistura venosa de FiO_2 de 0,4, que se refletiu na PMAP, o que sugere uma VPH menos efetiva na FiO_2 de 1. Sabemos que a PVO_2 pode interferir na VPH, porém em nosso estudo essa variável não se mostrou diferente entre as fases 2 e 3. Embora a fração de shunt esteja correlacionada com o colapso

pulmonar ^(54, 55), em porcos com pulmões saudáveis esta correlação é fraca ⁽⁵⁴⁾, provavelmente porque os porcos têm uma VPH mais forte do que os humanos e ovinos. Isto explica as diferenças entre porcentagem de pulmão colapsado e o shunt/mistura venosa que foi observado.

Quando comparamos a FiO_2 de 0,4 e 1 com PEEP de 0 não observamos diferenças significativas na mecânica pulmonar, oxigenação e perfusão o que poderia sugerir que durante o período intraoperatório não deveríamos estar tão preocupados em manter uma FiO_2 baixa. Ensaio randomizados anteriores comparando duas FiO_2 não mostraram diferenças significativas nas complicações pós-operatórias ⁽⁴⁵⁾. No entanto, uma atelectasia causada por indução anestésica com FiO_2 de 1 pode ser mais difícil de reverter, conforme relatado em estudos com crianças ⁽⁵⁶⁾ e adultos ⁽⁵⁷⁾, o que pode aumentar o risco de complicações pós-operatórias com FiO_2 de 1.

Durante a oclusão do pulmão esquerdo houve queda significativa do volume pulmonar nas fases 2 e 3. A queda do volume pulmonar na fase 2 (oclusão pulmonar com FiO_2 de 0,21) era esperada pois o oxigênio no gás no interior do pulmão foi totalmente absorvido, o que levaria a uma queda de ao menos 21% no volume pulmonar do pulmão esquerdo. Conforme também esperado, a redução de volume foi mais pronunciada com a oclusão com FiO_2 de 1 (fase 3), deixando o pulmão totalmente colapsado. A distribuição de perfusão no pulmão esquerdo se reduziu quando comparado a ventilação bilateral (fase 1) com as oclusões (fases 2 e 3). Foi observado diferença entre as oclusões com FiO_2 diferentes quando a perfusão foi normalizada pela densidade pulmonar (ml/min/100g de tecido). O montante de tecido pulmonar contido na região analisada pela TC (19,2 mm de espessura) foi bem distinto entre as duas oclusões, sendo necessária a normalização dos dados de perfusão (figura 33). Esta diferença entre as duas FiO_2 leva a pensar que as variações de volume pulmonar podem interferir de forma significativa na distribuição de perfusão, sendo um fator adicional ao efeito da VPH ^(13, 58). A perfusão na TC normalizada pelo tecido do pulmão esquerdo diminuiu ~50% com relação a ventilação bilateral quando usado uma FiO_2 de 0,21 e ~80% com FiO_2 de 1. O shunt durante a ventilação bilateral foi de 10,5% e aumentou para $\pm 25\%$, quando o pulmão esquerdo foi preenchido FiO_2 de 0,21; com a FiO_2 de 1 houve redução para $\pm 19,3\%$. Estudos anteriores relataram um aumento de 45% para 75% da perfusão

total para o pulmão ventilado quando usando uma mistura de gases hipóxicos ($< FiO_2 0,21$)⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾. O efeito do colapso do pulmão, ou lobo, para diminuir ainda mais a perfusão para causada pela VPH tem resultados contraditórios em modelos animais, mostrando diminuição em alguns estudos⁽⁶²⁻⁶⁴⁾ ou nenhuma alteração significativa^(61 91).

6.1 Limitações do estudo

O pequeno número de animais, pode ter limitado o poder estatístico do estudo para se obter diferenças significativas em algumas variáveis. Em segundo lugar, a normalização da perfusão por tecido pulmonar foi necessária devido à quantidade diferente de tecido pulmonar nos cortes de TC de acordo com a fase do estudo, mas esta normalização pode hipercorrigir a quantidade de perfusão, isto é, reduzir a percentagem de perfusão para as áreas com elevada quantidade de pulmão colapsado. Em terceiro lugar, a análise da perfusão por TC foi feita a partir de uma imagem 3-D de cortes com uma espessura total de 19,2 mm, o que representa uma fração da perfusão pulmonar total. A análise da TIE é algo entre 2-D e 3-D (embora a malha finita seja 3-D, os eletrodos foram colocados num único plano). Embora razoavelmente grande, a espessura efetiva da fatia de TIE (~7-10 cm) varia com o tamanho e a forma do animal⁽⁴⁸⁾, e é incerto a quantidade de pulmão que está representada em cada animal. Quarto, o tempo em cada etapa foi curto e a VHP poderia aumentar com o tempo⁽²²⁾, apesar de que há estudo em cães que não evidenciou variação da VPH durante 4h de hipóxia⁽⁵⁹⁾.

7. Conclusões

- Na situação de atelectasia gravitacional, não houve diferença na distribuição da ventilação ou da perfusão normalizada entre os grupos com PEEP de zero e FiO_2 de 0,4 e 1, apesar de um aumento significativo do colapso pulmonar na TC de tórax com o uso de FiO_2 de 1. Esses dois grupos apresentaram diferenças significantes na distribuição de ventilação e perfusão em relação ao grupo com PEEP titulada;
- Na situação de oclusão do brônquio fonte esquerdo com duas FiO_2 , no grupo em que o pulmão esquerdo continha oxigênio a 100% houve colapso total do pulmão, com maior redução de volume pulmonar em relação às outras fases. Concomitantemente, a perfusão no pulmão esquerdo foi menor do que na condição de ventilação bilateral e do que na condição em que o pulmão não ventilado continha uma mistura de gás com oxigênio a 21%.

8. Referências

1. Glenny R, Robertson HT. Distribution of perfusion. *Compr Physiol*. 2011;1(1):245-62.
2. West JB, Dollery CT, Naimark A. Distribution of Blood Flow In Isolated Lung; Relation to Vascular and Alveolar Pressures. *J Appl Physiol*. 1964;19:713-24.
3. Moller JT, Johannessen NW, Berg H, Espersen K, Larsen LE. Hypoxaemia during anaesthesia--an observer study. *Br J Anaesth*. 1991;66(4):437-44.
4. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Hedenstierna G. Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anaesthesia. *Br J Anaesth*. 1998;81(5):681-6.
5. Hedenstierna G, Lundquist H, Lundh B, Tokics L, Strandberg A, Brismar B, et al. Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange. *The European respiratory journal*. 1989;2(6):528-35.
6. Lundquist H, Hedenstierna G, Strandberg A, Tokics L, Brismar B. CT-assessment of dependent lung densities in man during general anaesthesia. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 1995;36(6):626-32.
7. Duggan M, Kavanagh BP. Pulmonary Atelectasis A Pathogenic Perioperative Entity. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2005;102(4):838-54.
8. Duggan M, Kavanagh BP. Atelectasis in the perioperative patient. *Current opinion in anaesthesiology*. 2007;20(1):37-42.
9. Magnusson L, Spahn D. New concepts of atelectasis during general anaesthesia. *British journal of anaesthesia*. 2003;91(1):61-72.
10. Joyce C, Baker A. What is the role of absorption atelectasis in the genesis of perioperative pulmonary collapse? *Anaesthesia and intensive care*. 1995;23(6):691-6.
11. Wahba RW. Perioperative functional residual capacity. *Canadian journal of anaesthesia*. 1991;38(3):384-400.
12. Joyce C, Williams A. Kinetics of absorption atelectasis during anesthesia: a mathematical model. *Journal of applied physiology*. 1999;86(4):1116-25.
13. Glenny RW, Robertson HT. Determinants of pulmonary blood flow distribution. *Compr Physiol*. 2011;1(1):39-59.
14. Dantzker DR, Wagner PD, West JB. Instability of lung units with low VA/Q ratios during O₂ breathing. *Journal of Applied Physiology*. 1975;38(5):886-95.
15. Tokics L, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Hedenstierna G. Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anaesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1987;31(8):684-92.

16. Hedenstierna G, McCarthy GS. Airway closure and closing pressure during mechanical ventilation. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 1980;24(4):299-304.
17. Mansell A, Bryan C, Levison H. Airway closure in children. *J Appl Physiol*. 1972;33(6):711-4.
18. Lassen ML, Risgaard B, Baekgaard JS, Rasmussen LS. Determining a safe upper limit of oxygen supplementation for adult patients: a systematic review. *BMJ open*. 2021;11(7):e045057.
19. Hedenstierna G, Edmark L. Effects of anesthesia on the respiratory system. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*. 2015;29(3):273-84.
20. Calero Rodriguez A, de Grauw JC, van Loon J. Effect of different inspired fractions of oxygen on F-shunt and arterial partial pressure of oxygen in isoflurane-anaesthetized and mechanically ventilated Shetland ponies. *Veterinary anaesthesia and analgesia*. 2021.
21. Melo JR, Ribeiro BM, Nakamura MAM, Morais C, Beraldo MA, Gomes S, et al. Interactive effects of PEEP and FIO₂ during anesthesia: different consequences indicated by computed tomography (CT) versus electric impedance tomography (EIT) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:A4874.
22. Sylvester J, Shimoda LA, Aaronson PI, Ward JP. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Physiological reviews*. 2012;92(1):367-520.
23. Beck KC, Rehder K. Differences in regional vascular conductances in isolated dog lungs. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1986;61(2):530-8.
24. Hakim TS, Lisbona R, Dean GW. Gravity-independent inequality in pulmonary blood flow in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1987;63(3):1114-21.
25. Glenny RW, Robertson HT. Fractal properties of pulmonary blood flow: characterization of spatial heterogeneity. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1990;69(2):532-45.
26. Hopkins SR, Henderson AC, Levin DL, Yamada K, Arai T, Buxton RB, et al. Vertical gradients in regional lung density and perfusion in the supine human lung: the Slinky effect. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2007;103(1):240-8.
27. Hughes JM, Glazier JB, Maloney JE, West JB. Effect of lung volume on the distribution of pulmonary blood flow in man. *Respiration physiology*. 1968;4(1):58-72.
28. Hlastala MP, Bernard SL, Erickson HH, Fedde MR, Gaughan EM, McMurphy R, et al. Pulmonary blood flow distribution in standing horses is not dominated by gravity. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 1996;81(3):1051-61.
29. Glenny RW, Lamm WJ, Bernard SL, An D, Chornuk M, Pool SL, et al. Selected contribution: redistribution of pulmonary perfusion during weightlessness and increased gravity. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2000;89(3):1239-48.

30. Glenny RW, Bernard S, Robertson HT, Hlastala MP. Gravity is an important but secondary determinant of regional pulmonary blood flow in upright primates. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 1999;86(2):623-32.
31. Marshall B, Marshall C, Frasch H. Control of the pulmonary circulation. *Anesthesia and the Lung 1992*: Springer; 1992. p. 9-18.
32. Lumb AB, Slinger P. Hypoxic Pulmonary Vasoconstriction Physiology and Anesthetic Implications. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. 2015;122(4):932-46.
33. Hedenstierna G, White F, Mazzone R, Wagner PD. Redistribution of pulmonary blood flow in the dog with PEEP ventilation. *Journal of Applied Physiology*. 1979;46(2):278-87.
34. Petersson J, Glenny RW. Imaging regional PAO₂ and gas exchange. *Journal of applied physiology* (Bethesda, Md : 1985). 2012;113(2):340-52.
35. Hopkins SR. Ventilation/Perfusion Relationships and Gas Exchange: Measurement Approaches. *Compr Physiol*. 2020;10(3):1155-205.
36. Fuld MK, Halaweish AF, Haynes SE, Divekar AA, Guo J, Hoffman EA. Pulmonary perfused blood volume with dual-energy CT as surrogate for pulmonary perfusion assessed with dynamic multidetector CT. *Radiology*. 2013;267(3):747-56.
37. Borges JB, Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Melo A, Maripuu E, et al. Regional lung perfusion estimated by electrical impedance tomography in a piglet model of lung collapse. *Journal of applied physiology*. 2011;112(1):225-36.
38. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive care medicine*. 2009;35(6):1132-7.
39. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Caramez MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(7):791-800.
40. Reinius H, Borges JB, Fredén F, Jideus L, Camargo ED, Amato MB, et al. Real-time ventilation and perfusion distributions by electrical impedance tomography during one-lung ventilation with capnothorax. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2015;59(3):354-68.
41. Fieselmann A, Kowarschik M, Ganguly A, Hornegger J, Fahrig R. Deconvolution-based CT and MR brain perfusion measurement: theoretical model revisited and practical implementation details. *Journal of Biomedical Imaging*. 2011;2011:14.
42. Deibele JM, Luepschen H, Leonhardt S. Dynamic separation of pulmonary and cardiac changes in electrical impedance tomography. *Physiological measurement*. 2008;29(6):S1-14.

43. Reske AW, Rau A, Reske AP, Koziol M, Gottwald B, Alef M, et al. Extrapolation in the analysis of lung aeration by computed tomography: a validation study. *Critical care (London, England)*. 2011;15(6):R279.
44. Brismar B, Hedenstierna G, Lundquist H, Strandberg A, Svensson L, Tokics L. Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis. *Anesthesiology*. 1985;62(4):422-8.
45. Lagier D, Zeng C, Fernandez-Bustamante A, Vidal Melo MF. Perioperative Pulmonary Atelectasis: Part II. Clinical Implications. *Anesthesiology*. 2022;136(1):206-36.
46. Rothen HU, Sporre B, Engberg G, Wegenius G, Reber A, Hedenstierna G. Prevention of atelectasis during general anaesthesia. *Lancet*. 1995;345(8962):1387-91.
47. Edmark L, Auner U, Enlund M, Ostberg E, Hedenstierna G. Oxygen concentration and characteristics of progressive atelectasis formation during anaesthesia. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2011;55(1):75-81.
48. Costa EL, Lima RG, Amato MB. Electrical impedance tomography. Current opinion in critical care. 2009;15(1):18-24.
49. Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax*. 2017;72(1):83-93.
50. Whiteley JP, Gavaghan DJ, Hahn CE. Variation of venous admixture, SF6 shunt, PaO₂, and the PaO₂/FIO₂ ratio with FIO₂. *Br J Anaesth*. 2002;88(6):771-8.
51. Marshall C, Marshall B. Site and sensitivity for stimulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1983;55(3):711-6.
52. Karbing DS, Kjaergaard S, Smith BW, Espersen K, Allerod C, Andreassen S, et al. Variation in the PaO₂/FiO₂ ratio with FiO₂: mathematical and experimental description, and clinical relevance. *Critical care (London, England)*. 2007;11(6):R118.
53. Aboab J, Louis B, Jonson B, Brochard L. Relation between PaO₂/FIO₂ ratio and FIO₂: a mathematical description. *Intensive Care Med*. 2006;32(10):1494-7.
54. Wolf SJ, Reske AP, Hammermuller S, Costa EL, Spieth PM, Hepp P, et al. Correlation of lung collapse and gas exchange - a computer tomographic study in sheep and pigs with atelectasis in otherwise normal lungs. *PLoS one*. 2015;10(8):e0135272.
55. Tokics L, Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H. Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure. *Anesthesiology*. 1987;66(2):157-67.

56. Grandville B, Petak F, Albu G, Bayat S, Pichon I, Habre W. High inspired oxygen fraction impairs lung volume and ventilation heterogeneity in healthy children: a double-blind randomised controlled trial. *Br J Anaesth*. 2019;122(5):682-91.
57. Park M, Jung K, Sim WS, Kim DK, Chung IS, Choi JW, et al. Perioperative high inspired oxygen fraction induces atelectasis in patients undergoing abdominal surgery: A randomized controlled trial. *Journal of clinical anesthesia*. 2021;72:110285.
58. Borges JB, Cronin JN, Crockett DC, Hedenstierna G, Larsson A, Formenti F. Real-time effects of PEEP and tidal volume on regional ventilation and perfusion in experimental lung injury. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2020;8(1):10.
59. Domino KB, Chen L, Alexander CM, Williams JJ, Marshall C, Marshall BE. Time course and responses of sustained hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog. *Anesthesiology*. 1984;60(6):562-6.
60. Bindslev L, Jolin A, Hedenstierna G, Baehrendtz S, Santesson J. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the human lung: effect of repeated hypoxic challenges during anesthesia. *Anesthesiology*. 1985;62(5):621-5.
61. Miller FL, Chen L, Malmkvist G, Marshall C, Marshall BE. Mechanical factors do not influence blood flow distribution in atelectasis. *Anesthesiology*. 1989;70(3):481-8.
62. McFarlane PA, Gardaz JP, Sykes MK. CO₂ and mechanical factors reduce blood flow in a collapsed lung lobe. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1984;57(3):739-43.
63. Orchard CH, Sanchez de Leon R, Chakrabarti MK, Leme N, Sykes MK. Pulmonary lobe blood flow during ventilation hypoxia and lobar collapse in the dog. *Cardiovascular research*. 1985;19(5):264-9.
64. Quebbeman EJ, Dawson CA. Influence of inflation and atelectasis on the hypoxic pressor response in isolated dog lung lobes. *Cardiovascular research*. 1976;10(6):672-7.