

MARCELO DO AMARAL BERALDO

Estudo dos efeitos da posição prona na distribuição regional da aeração e da perfusão pulmonar através da tomografia de impedância elétrica e da tomografia computadorizada multislice

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

Programa de: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Britto Passos Amato

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Beraldo, Marcelo do Amaral

Estudo dos efeitos da posição prona na distribuição regional da aeração e da perfusão pulmonar através da tomografia de impedância elétrica e da tomografia computadorizada multislice / Marcelo do Amaral Beraldo. -- São Paulo, 2011.

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

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Impedância elétrica 2.Lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica 3.Perfusão 4.Relação ventilação-perfusão 5.Síndrome do desconforto respiratório agudo 6.Tomografia computadorizada por raios X 7.Ventilação pulmonar

USP/FM/DBD-229/11

Dedicatória

Para Maria Elisa e José Luciano,

por 35 anos de amor incondicional

Agradecimentos

Talvez aqui a tarefa mais difícil,

Gostaria de agradecer a Susi, por em 2003, ter me recebido de braços abertos, ou melhor, de carteira aberta, me pagando um almoço FMUSP onde então tudo começou. Ao Joba, companheiro de cervejas, que me encheu os olhos com suas aulas repletas de carisma e fisiologia e me ingressou no campo da filosofia. A Neidoca, que não media esforços para resolver minhas coisas. Ao Maurão, que além de ser meu fiador, estava sempre disposto a ajudar e discutir os mais diversos assuntos, inclusive a Teoria dos jogos. As “meninas superpoderosas” - Raquel, Dri e Roberta – incansáveis companheiras de protocolo. Ao prof. Carlos Carvalho, que sempre estava ao meu lado nas horas duras e difíceis com os facilitadores da ATS e sempre disposto a uma boa cerveja. Ao Edu, mente brilhante, que eu só conseguia acompanhar em raros dias de inspiração, mas que sempre me estimulou com suas discussões. A Otilia, que de tanto ouvir Emmerson Nogueira, acabou ficando fã de música mineira. Ao Guilherme, companheiro de montanhas e protocolos. Ao Pedro Caruso, que sempre, em poucas palavras, fazia a diferença com suas sugestões, E ao Marcelo, que foi muito além de orientador, foi amigo, chefe, parceiro, conselheiro, pai, médico; mas foi tudo isso sem nunca, em nenhum momento, esquecer o respeito.

□

Esta Tese esta de acordo com as seguintes normas em vigor no momento desta publicação:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina . Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentações de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periodicos de acordo com *list of journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

Introdução	1
Hipótese do Estudo.....	11
Objetivos	12
Métodos	13
Estatística	36
Resultados	37
Discussão	49
Conclusões	60
Referências.....	61

Lista de abreviaturas

FiO ₂	Fração inspirada de oxigênio
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PaCO ₂	Pressão parcial de CO ₂ no sangue arterial
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
LePIV	Lesão pulmonar induzida por ventilação mecânica
IL	Interleucina
VT	Volume corrente
PEEP	Pressão expiratória final positiva
V/Q	Relação ventilação – perfusão
TIE	Tomografia de Impedância Elétrica
TC	Tomografia Computadorizada
IrpA	Insuficiência respiratória pulmonar aguda
ROI	Região de interesse
kV	Quilovolts
mAp	Miliamperes
kHz	Kilo - hertz
MRA	Manobra de recrutamento alveolar
MTP	Manobra de titulação da PEEP
ml	Mililitros
ΔP	Delta de pressão inspiratório

Resumo

Beraldo MA. *Estudo dos efeitos da posição prona na distribuição regional da aeração e da perfusão pulmonar através da tomografia de impedância elétrica e da tomografia computadorizada multislice*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

Introdução: A utilização da posição prona melhora significativamente a oxigenação de pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Estudos prévios sugerem que o recrutamento das regiões pulmonares colapsadas e pobremente aeradas é um dos possíveis mecanismos responsáveis pela melhora da oxigenação, no entanto, os mesmos ainda não foram comprovados. **Objetivos:** Quantificar a distribuição regional da aeração e da perfusão pulmonar, em ambas as posições prona e supina, através da tomografia de impedância elétrica (TIE) e da tomografia computadorizada multislice (TC), correlacionando-as com as respectivas trocas gasosas. **Métodos:** Foram estudados 21 suínos, da raça Ladrassa anestesiados e em ventilação mecânica controlada. Os animais foram divididos em dois grupos, de acordo com o método de imagem. 13 animais foram estudados com a TIE (grupo TIE) e 8 animais foram estudados com a TC (grupo TC). Após a indução do modelo de lesão pulmonar (infusão intermitente de solução salina e ventilação lesiva por 3 horas), os animais foram submetidos a uma manobra de recrutamento alveolar máxima (MR) seguida por uma manobra de titulação da PEEP (MTP), realizada em passos decrementais de 2 em 2 cmH₂O PEEP. Onze animais (7 no grupo TIE e 4 no grupo TC) foram randomizados para iniciar o estudo na posição supina, seguida de uma segunda MR e MTP na posição prona. Dez animais (6 no grupo TIE e 4 no grupo TC) receberam as manobras na ordem inversa. Para o estudo da perfusão foram adicionados mais sete animais (2 no grupo TIE e 5 no grupo TC) que foram submetidos à injeção rápida de solução salina hipertônica e/ou de contraste iodado respectivamente. **Resultados:** Não foram encontradas diferenças significativas na quantidade de tecido pulmonar colapsado e hiperdistendido, entre as posições estudadas em ambos os grupos TIE e TC ($p= 0.06$). Entretanto, as trocas gasosas foram consistentemente melhores durante a

posição prona ($p < 0.05$), com shunt pulmonar significativamente menor ($< 55\%$, $p < 0.001$) para níveis equivalentes de PEEP entre ambas as posições. A análise da perfusão pulmonar evidenciou a presença de grande fluxo sanguíneo pulmonar (2x mais perfusão específica) nas áreas de colapso pulmonar durante a posição supina, assim como a ausência de maiores efeitos gravitacionais na distribuição da perfusão entre as posturas.

Conclusão: A análise quantitativa da TIE e da TC evidenciou que, para a mesma quantidade de tecido pulmonar colapsado, a oxigenação arterial foi sempre mais comprometida durante a posição supina, com aumento significativo do shunt pulmonar e com uma região de colapso pulmonar mais perfundida, sugerindo que a posição prona melhora a oxigenação e a relação ventilação – perfusão, mas não atenua os efeitos gravitacionais sobre o parênquima pulmonar, o que não confirma os possíveis efeitos protetores associados à posição prona.

Descritores: Impedância Elétrica; Lesão Pulmonar Induzida por Ventilação Mecânica; Perfusão; Relação Ventilação – Perfusão; Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; Tomografia Computadorizada por Raios X; Ventilação pulmonar.

Summary / Abstract

Beraldo MA. *Effects of prone position on regional distribution of lung aeration and perfusion. Analysis by electrical impedance tomography and computer tomography*. [tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011.

Introduction: Prone position has been shown to consistently improve oxygenation in patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS). Previous studies suggested some improvement in lung recruitment or a better ventilation of poorly aerated areas as possible mechanisms for such oxygenation benefits. **Objective:** To quantify the regional distribution of aeration (collapse and hyperdistend lung tissue) and lung perfusion by Computer Tomography (CT) and electrical impedance tomography in supine and prone positions and to correlate them with pulmonary gas exchange.

Methods: We studied 21 anesthetized Landrace pigs under controlled mechanical ventilation. These animals were divided in two groups: Thirteen (13) animals in the EIT group and eight (8) in the CT group. After lung injury (*saline lavage + VILI during 3 hours*), animals were recruited and submitted to two sequential PEEP trials, both consisting of decremental PEEP steps (2 cmH₂O steps). Seven (n=7) animals in the EIT group and four (4) in the CT group were allocated to a PEEP trial under supine position, followed by a second PEEP trial in prone. Six (6) animals in the EIT group and four (4) in the CT group received PEEP trials in reverse order. Seven (7) additional animals were studied for lung perfusion distribution, by analyzing the first pass kinetics of hypertonic solution (2 animals - EIT group) and iodine contrast (5 animals - CT group). **Results:** No differences in the amount of collapsed and hyperdistended lung tissue were found between both postures (p= 0.12 vs. p = 0.41 respectively) in both the EIT and CT groups. However, the gas exchange was consistently better (p <0.05), with much lower (55% lower) pulmonary shunt during prone position (p=0.001), at equivalent PEEP levels in both groups. The perfusion studies confirmed a higher perfusion (≥ 2 times increment in specific perfusion) of the atelectatic lung tissue in supine position, without major gravitational effects between both positions. **Conclusions:** The quantitative analysis of EIT and CT showed that for the

same amount of collapsed lung tissue, the PaO₂ was always lower in supine position, with higher pulmonary shunt and higher perfusion of the collapsed lung areas. We could not demonstrate any lung protective effect associated with prone positioning. Thus, these results suggest that prone position improves oxygenation and V/Q imbalances, but it does not attenuate the effects of gravity on the lung.

Descriptors: Acute Respiratory Distress Syndrome; Electrical impedance; Perfusion; Pulmonary Ventilation; Ventilation – Perfusion Ratio; Ventilator – Induced Lung Injury; X-Ray Computed Tomography

Toda a filosofia baseia-se em apenas duas coisas: curiosidade e visao limitada... O problema é que queremos saber mais do que podemos ver.

Bernard le Bovier de Fontenelle (1686)

O que sabemos da natureza depende do que podemos medir

Marcelo Gleiser (2011)

1. Introdução

Os últimos 20 anos de pesquisa na área de ventilação pulmonar mecânica proporcionaram grandes avanços no entendimento da fisiopatologia da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). Inúmeros estudos clínicos¹ e experimentais²⁻⁵ sinalizavam que o manejo clínico “inadequado” de pacientes com SDRA sob ventilação mecânica causava efeitos deletérios e assustadores ao parênquima pulmonar, culminando com uma mortalidade superior a 60 %, neste grupo de pacientes.

Entretanto, “inadequado” significa tão somente a aplicação daquilo que se consagrou como a “*ventilação mecânica convencional*”, utilizada em todos os grandes centros de referência mundiais, onde o ventilador mecânico fornecia um volume inspiratório pouco acima do volume corrente normal (≥ 10 ml/kg), de forma a manter a pressão parcial de gás carbônico no sangue (PaCO_2) em níveis normais e para se combater a hipoxemia, aumentava-se a fração inspirada de oxigênio (FiO_2) fornecida pelo ventilador e as pressões em vias aéreas^{6, 7}. Uma estratégia de ventilação totalmente voltada à homeostase dos gases arteriais.

1.1. Estratégias Protetoras de VM

Porém, todo este cenário culminou no que chamamos de lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica^{8, 9} (LePIV), onde, em resposta ao excessivo estiramento mecânico do parênquima pelo uso de altos volumes correntes e pelo aumento das pressões das vias aéreas, tínhamos o aumento significativo de mediadores inflamatórios (IL 1, IL6, IL8, TNF, ...) no tecido pulmonar (biotrauma), o que contribuiu significativamente para a disfunção orgânica diminuindo a sobrevida desses pacientes⁹.

Baseados em todos esses conceitos, para alguns pesquisadores, a homeostase dos gases arteriais passou a ser um fator de menor relevância no tratamento da SDRA, enquanto que o estresse mecânico imposto ao parênquima pulmonar tornou-se uma prioridade^{10,11-13} dos estudos nos quais a ventilação mecânica poderia ser encarada como uma estratégia de “proteção pulmonar”^{14-19, 10}.

Deste modo, novas estratégias de VM foram propostas, onde os objetivos eram diminuir a distensão cíclica causada pelos altos VT e pelas altas pressões de vias aéreas, assim como, a diminuição do colapso cíclico das unidades alveolares. Para alcançar estes objetivos, utilizavam-se baixos volumes correntes e níveis individualizados e mais elevados de pressão expiratória final positiva (PEEP “ideal”), procurando evitar respectivamente a hiperdistensão pulmonar e o colapso cíclico das unidades alveolares.

1.2. O “Santo Graal” da VM

Em 1998 o pioneiro estudo brasileiro ¹⁹, publicado no The New England Journal of Medicine, mostrou que essa nova proposta era responsável pela diminuição de aproximadamente 20% da mortalidade dos pacientes com SDRA ao longo de 28 dias

A utilização de níveis individualizados e elevados de PEEP é motivo de grande debate no que diz respeito à sua aplicação e aos seus efeitos. Inúmeros pesquisadores advogam que a sua utilização não altera o prognóstico dos pacientes com SDRA, e que ao contrário, pode estar associado a inúmeros efeitos deletérios (instabilidade hemodinâmica, barotrauma, hiperdistensão, ...). Do outro lado, estão aqueles que acreditam que a sua utilização possa ser o principal mecanismo responsável pelo efeito protetor das estratégias protetoras de VM.

Deste modo, permeados por este cenário repleto de prós e contras, a busca por estratégias (*surfactante, perfluorcarbono, ventilação de alta frequência, recrutamento alveolar, ...*) ²⁰⁻²⁷ que permitam o uso de um menor nível de PEEP, **capaz de manter o pulmão aberto com o mínimo de estresse aplicado ao parênquima pulmonar e com uma boa troca gasosa**, tornou – se o “Santo Graal” da ventilação mecânica, levando dezenas de pesquisadores a investir nessa empreitada.

Neste contexto, podemos acompanhar a evolução da ventilação em posição prona (ou simplesmente posição prona) como potencial

estratégia de proteção pulmonar. Diversos estudos clínicos e experimentais ²⁸⁻³³ evidenciaram que a utilização da posição prona, per si, diminui o estresse aplicado ao parênquima pulmonar, promovendo uma significativa proteção ao parênquima pulmonar.

1.3. Prona vs. Ventilação pulmonar

A utilização da posição prona promove um aumento drástico da oxigenação arterial em pacientes com SDRA. Várias evidências têm relacionado esta melhora na oxigenação com um complexo mecanismo fisiológico, que incluiu a redistribuição da ventilação e da perfusão pulmonar, mudanças na conformação do pulmão e do diafragma, diminuição do gradiente gravitacional das pressões pleurais.

Liu et al. ³⁴ demonstrou pela primeira vez as deformações sofridas pelo parênquima pulmonar dentro da caixa torácica durante a posição prona, o que proporcionava alterações regionais nas pressões pleurais, impondo um gradiente ao longo do eixo gravitacional do pulmão. No entanto, os autores observaram, que para cada posição, este gradiente apresenta comportamentos distintos, sendo este mais homogêneo durante a posição prona (Figura 1).

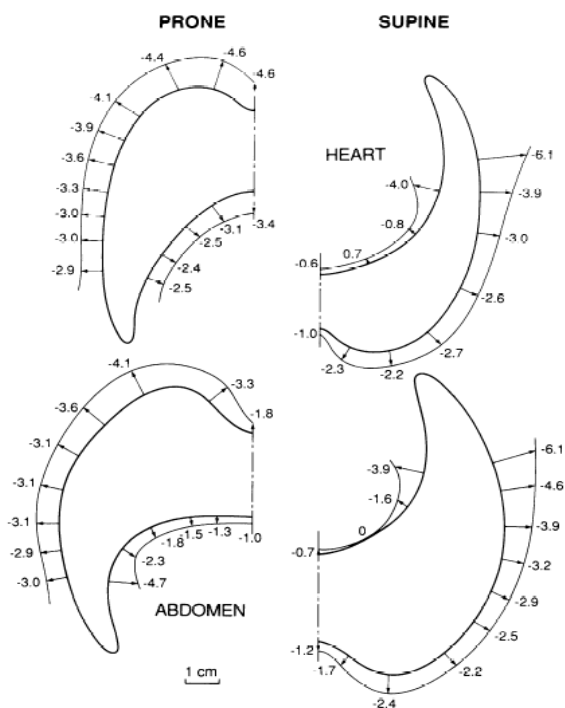


Figura 1: Distribuição regional das pressões pleurais em supina e prona, resultante das deformações sofridas pelo parênquima pulmonar dentro da caixa torácica. Note a distribuição mais homogênea das pressões pleurais durante a posição prona. Adaptado de Liu, S; Margules, SS and Wilson, TA. JAP, 1990; 68: 1979-1987.

Hubmayr et al.³⁵ utilizando marcadores de parênquima pulmonar, demonstraram que a distribuição regional do volume pulmonar era mais homogênea durante a posição prona, evidenciando os efeitos positivos da posição prona sob a ventilação pulmonar regional.

Da mesma forma, Bar-Yishay et al.³⁶, e Albert et al.³⁷ procurando entender o comportamento do parênquima pulmonar durante a posição prona, mostraram que o coração “descansava” sobre o parênquima pulmonar durante a posição supina, diminuindo as pressões transpulmonares nas regiões logo abaixo do mediastino. O que não se

via durante a posição prona, uma vez que esta permitia o “repouso” do coração sobre a região esternal.

Contudo, foram os trabalhos por imagem que nos forneceram novas ideias sobre a dinâmica da posição prona. Hoffman et al. ³⁸⁻⁴⁰, através da tomografia computadorizada, estudou a insuflação pulmonar em modelos experimentais, em ambas as posições supina e prona, evidenciando uma diminuição do gradiente ventro-dorsal de densidades pulmonares, bem como nas pressões transpulmonares necessárias para insuflar o pulmão durante a posição prona (Figura 2).

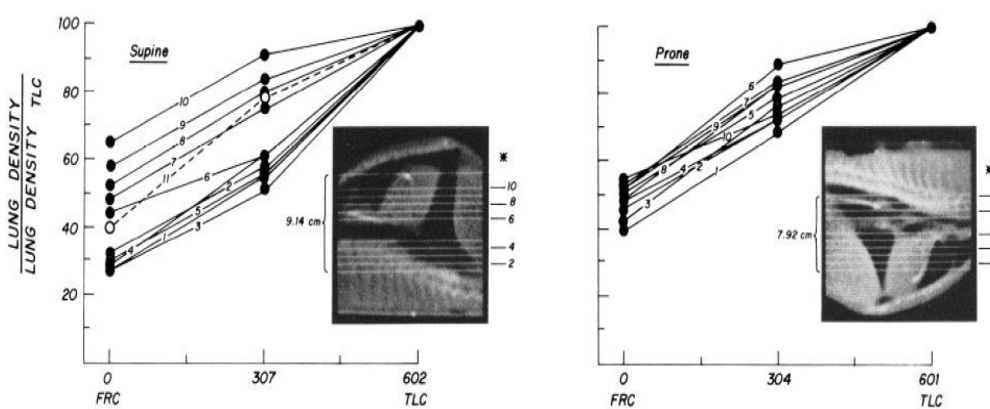


Figura 2. Distribuição do gradiente ventro-dorsal das densidades pulmonares em ambas as posições supina e prona. Note a distribuição mais homogênea (menor dispersão) durante a posição prona.

Desde modo, todas essas evidências e muitas outras claramente demonstravam os efeitos benéficos da posição prona na distribuição da ventilação pulmonar, o que a tornava sua aplicação cada vez mais sedutora.

1.4. Prona vs. Perfusão pulmonar. O que falta?

Fascinados pelos efeitos da posição prona na distribuição da ventilação pulmonar, centenas de pesquisadores mergulharam nos estudos dos seus efeitos sobre a distribuição da perfusão pulmonar. Cabe aqui lembrar os estudos pioneiros do renomado fisiologista John Burnard West, que descreveu a distribuição da perfusão pulmonar como sendo dependente da ação gravitacional sobre o tecido pulmonar.

Mure et al.⁴¹ estudando porcos ventilados mecanicamente, evidenciaram uma distribuição mais homogênea da perfusão pulmonar durante a posição prona, sugerindo uma melhora V/Q.

Musch et al. , Richter et al em estudos com Tomografia por emissão de pósitrons, encontraram uma melhor distribuição da perfusão e da ventilação pulmonar, em humanos e em modelo experimental respectivamente, mostrando uma diminuição do shunt pulmonar e uma melhora da PaO₂ durante a posição prona.

Desde modo, dezenas de estudos avaliaram os efeitos da posição prona na distribuição da perfusão pulmonar, evidenciando, assim como na ventilação, uma melhor distribuição da perfusão e evidentemente um melhor “*acoplamento*” da relação ventilação / perfusão (V/Q) pulmonar, o que por sua vez, tornava o uso da posição prona algo extremamente consistente e de considerável potencial para o tratamento dos pacientes com IrpA e SDRA.

Peterson et al. , em diferenciado trabalho, descreveram pela primeira vez, os efeitos da prona na distribuição específica da perfusão pulmonar. Diferenciado porque os autores separaram os efeitos da postura sobre o parênquima pulmonar (deformação tecidual) dos efeitos sobre a perfusão pulmonar, evidenciando assim (algo adormecido por entre os fisiologistas), o pequeno efeito da posição prona sobre a perfusão pulmonar.

1.5. Posição prona na SDRA

Douglas et al. em 1977 publicam o primeiro estudo clínico sobre o uso da posição prona em pacientes com IrpA. Numa série de 6 pacientes, os autores observaram um aumento médio de 70 mmHg na PaO₂ dos pacientes simplesmente ventilando-os na posição prona por um período de 2 horas, o que também permitiu aos autores diminuir os parâmetros do ventilador mecânico.

Dez anos mais tarde, Langer et al. evidenciaram os mesmos efeitos, agora numa série maior de 13 pacientes com SDRA, que após 2 horas ventilados na posição prona, tinham um aumento de aproximadamente 50 % na PaO₂.

Entretanto, foi o estudo Italiano de Gattinoni et al.⁴², que forneceu a primeira evidência de um possível efeito protetor da posição prona em pacientes com SDRA. Utilizando TC, os autores observaram uma redução significativa do colapso pulmonar com um aumento da PaO₂ (P<0.01) durante a posição prona. (Figura 3).

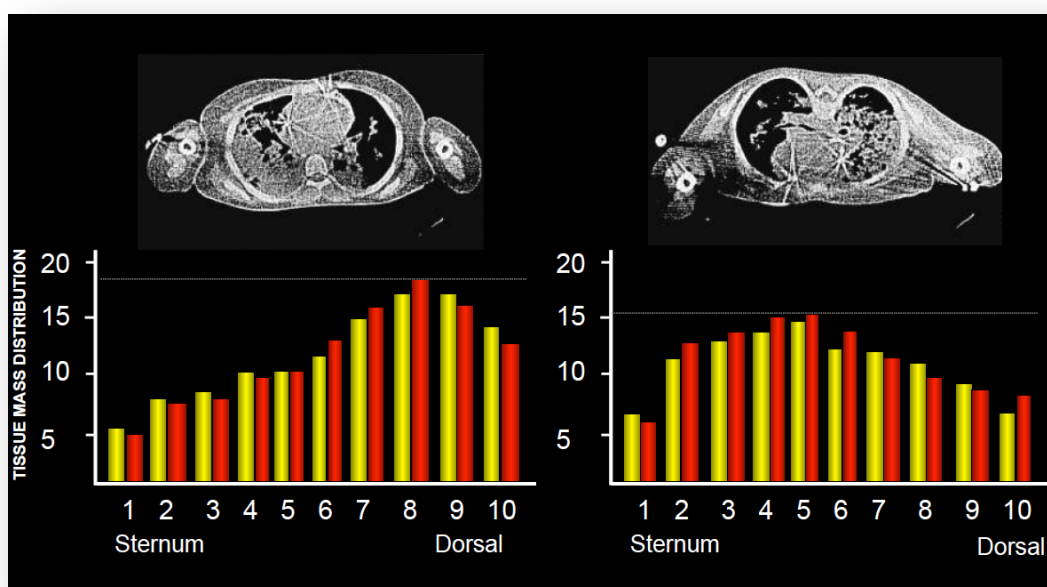


Figura 3. Distribuição do colapso pulmonar medida pelo TC durante a posição supina e posição prona. Note a discreta diminuição das densidades e a redistribuição do colapso pulmonar. Adaptado de Gattinoni, L et al. *Anesthesiology* 1991; 74⁴³.

Anos depois, Broccard et al.⁴⁴, estudaram os efeitos da posição prona na evolução da lesão pulmonar por ácido oleico em cães e demonstraram que nos animais ventilados nesta posição evoluíram com uma lesão menos grave apresentando uma distribuição mais homogênea.

Em 2006, Galiatsou et al.⁴⁵, utilizando TC, mostraram uma diminuição dos principais mecanismos da LePIV (colapso e hiperdistensão), durante a posição prona. Foram avaliados 21 pacientes com SDRA, submetidos a uma manobra de recrutamento alveolar em ambas as posições, prona e supina, seguida de uma aquisição completa de TC pulmonar. Os autores demonstraram uma diminuição do colapso e da hiperdistensão pulmonar, durante a posição prona.

No entanto, mesmo após 35 anos de estudos (incluindo 10 estudos randomizados, mais de 150 revisões e 10 meta-análises) sugerindo os efeitos protetores da posição prona, tal hipótese nunca foi conclusivamente comprovada, seja pela falta de desfechos clínicos positivos e/ou por limitações metodológicas, a única coisa que podemos concluir é que a posição prona aumenta significativamente a PaO₂.

Desde modo, o estudo dos efeitos da posição prona na distribuição regional da aeração e da perfusão pulmonar através de métodos de imagem funcional como a tomografia computadorizada e a tomografia de impedância elétrica, podem ajudar a esclarecer os seus reais efeitos sobre o função pulmonar de pacientes com IrpA e SDRA.

2. Hipótese do estudo

A melhora significativa das trocas gasosas durante a posição prona pode ser atribuída a seguinte hipótese (H_A);

Durante a posição prona ocorre uma diminuição das unidades alveolares colapsadas e hiperdistendidas, proporcionando um “efeito protetor” ao parênquima pulmonar, que em conjunto com o melhor acoplamento regional da relação V / Q , melhora drasticamente as trocas gasosas.

Deste modo, esta tese deseja estudar os efeitos da posição prona na distribuição regional da aeração e da perfusão pulmonar, afim de verificar a H_A proposta, estabelecendo um risco máximo de erro para a amostra envolvida no estudo.

3. Objetivos

Em modelo experimental de lesão pulmonar aguda monitorizado continuamente através da TIE e da TC;

1. Mensurar e quantificar a distribuição regional de aeração (colapso e hiperdistensão) pulmonar, durante a titulação da PEEP, nas posições prona e supina,
2. Mensurar e quantificar a distribuição regional da perfusão pulmonar, durante a titulação da PEEP, nas posições prona e supina,
3. Correlacionar a distribuição regional de aeração e perfusão pulmonar com as trocas gasosas em ambas as posições.

4. Métodos

4.1. Comissão de Ética

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão no dia 14/03/2007, sob o protocolo de pesquisa nº 1392/06 .

4.2. População estudada

Foram estudados 28 suínos, da raça Ladrassa (30 – 34 Kg) anestesiados e em ventilação mecânica controlada. Destes, 21 animais foram submetidos ao modelo de lesão pulmonar e divididos em dois grupos de acordo com o método de imagem empregado (Figura 4). Treze (13) animais foram estudados com a TIE (grupo TIE) e oito (8) animais foram estudados com a TC (grupo TC).

Os demais animais (TIE = 2 e TC = 5) foram submetidos a um protocolo de injeção rápida de solução salina hipertônica ou de contraste iodado, respectivamente, para o estudo da distribuição da perfusão pulmonar em condições de pulmão “normal”.

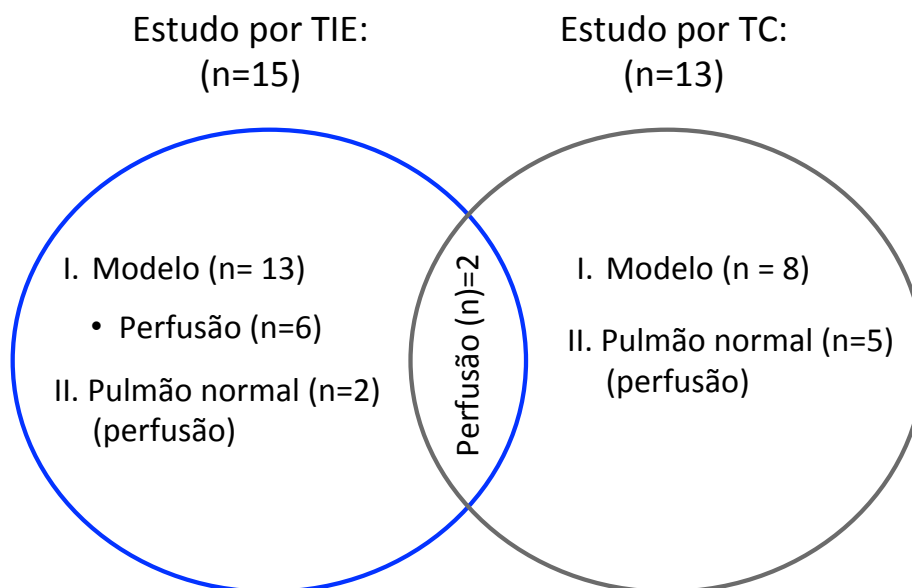


Figura 4: Diagrama representando a distribuição dos animais em 2 grupos de acordo com o método de imagem empregado, bem como, a composição dos grupos de acordo com o procedimento realizado ao longo dos experimentos.

4.3. Local do estudo

O estudo foi realizado no laboratório de Investigação Médica – LIM 09, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e no Instituto de Radiologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.4. Preparo dos animais

Os animais foram anestesiados e sedados durante todo o protocolo. Após a indução anestésica, os animais eram intubados com cânula endotraqueal nº 7.5 e conectados ao ventilador mecânico. Foram realizados 2 acessos venosos periféricos através das veias auriculares direita e esquerda, seguidos pelos acessos centrais através da punção das veias jugulares direita e esquerda, onde foram inseridos os cateteres de duplo lúmen e de artéria pulmonar. A artéria femoral direita foi puncionada e um cateter periférico instalado para o acesso invasivo da pressão arterial.

4.5. Ventilação Mecânica basal

Os animais foram ventilados artificialmente ao longo de todo o preparo através do ventilador E 500® (Newport Medical, CA, Estados Unidos), na modalidade pressão controla, sendo utilizados os seguintes parâmetros: delta de pressão fixo (ΔP) para manter um $VT = 10 \text{ ml /Kg}$, $PEEP = 5 \text{ cmH}_2\text{O}$, $FR = 20 \text{ irpm}$, $Ti = 1.0 \text{ s}$, $FiO_2 = 1.0$.

4.6. Modelo de lesão pulmonar

Ao final do preparo cirúrgico e seguida a estabilização dos parâmetros hemodinâmicos e respiratórios, os animais eram submetidos ao modelo de lesão pulmonar por depleção de surfactante. O modelo era realizado através da infusão intermitente de solução salina (0.9%, 37°, 30 ml/kg), onde tínhamos por objetivo alcançar uma PO_2 arterial ≤ 100 mmHg, estável por pelo menos 10 minutos.

Em seguida era realizado um protocolo de LePiV, onde os animais eram ventilados continuamente ao longo de 3 horas, com um ΔP de distensão de 35 cmH₂O e com uma PEEP = 1 – 13 cmH₂O, onde o objetivo era induzir um processo inflamatório (por colapso e hiperdistensão cíclica) e manter uma PO_2 arterial ≤ 100 mmHg.

4.7. Randomização

Após a caracterização do modelo de lesão, os animais eram randomizados para 2 grupos distintos, independente do método de imagem empregado.

No grupo supina – prona (grupo 1), os animais iniciavam a MR e a MTP na posição supina, seguida de uma segunda manobra na posição prona. No grupo prona – supina (grupo 2) os animais iniciavam o estudo na ordem inversa (Figura 5).

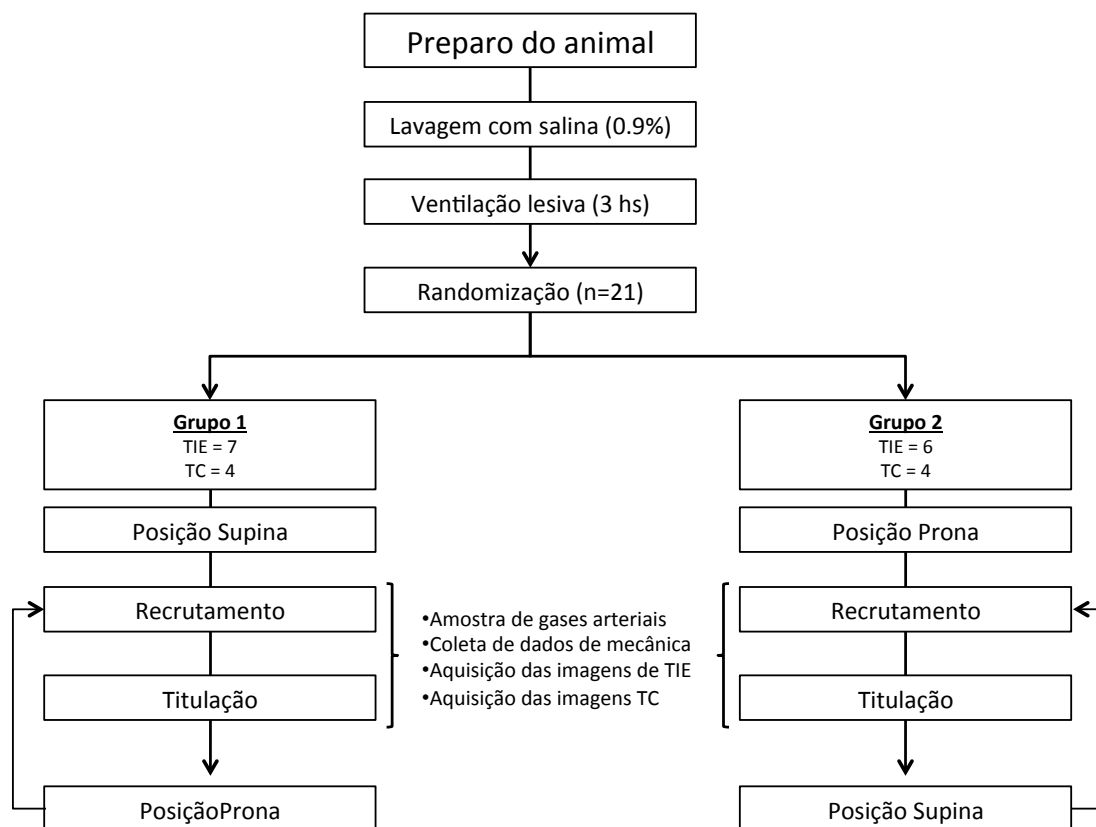


Figura 5: Desenho do estudo

4.8. Recrutamento alveolar e titulação da PEEP

Após a randomização, os animais eram submetidos a uma manobra de recrutamento alveolar (MRA) utilizando valores crescentes de PEEP, iniciando em de 25 cmH₂O até 45 cmH₂O (passos de 5 cmH₂O aplicados por 2 minutos), com uma pressão fixa (ΔP) de 15 cmH₂O (Figura 6).

Após o recrutamento máximo (definido pela presença de uma PO₂ arterial \geq 400 mmHg ou após o uso de PEEP = 45 cmH₂O), foi realizada a MTP em passos decrescentes de 2 cmH₂O, com delta de pressão de

distensão fixo de 6 cmH₂O aplicados por um período de 4 minutos. Ao final de cada passo eram obtidas as amostras de sangue arterial e venoso misto e as imagens de TC e TIE (Figura 6).

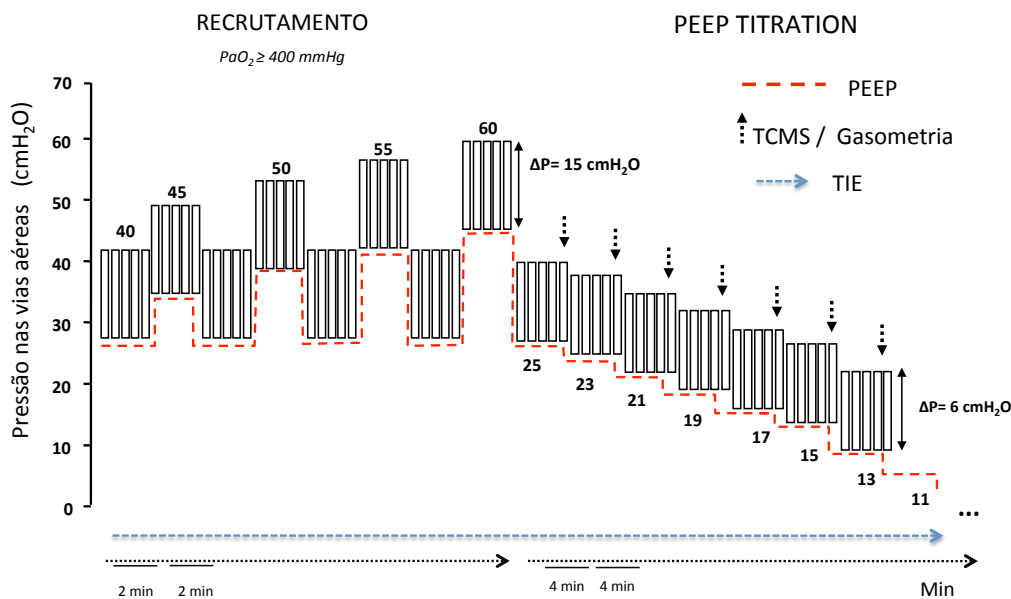


Figura 6: Manobra de Recrutamento alveolar (MR) e manobra de titulação da PEEP (MTP)

4.9. Monitorização Respiratória, Hemodinâmica

Todos os animais foram monitorizados continuamente ao longo do protocolo através do oxímetro de pulso, da capnografia volumétrica, da pressão arterial invasiva, da pressão de artéria pulmonar e do eletrocardiograma.

Em todos os animais, foi realizada a análise de mecânica do sistema respiratório, adquirida pela aquisição contínua dos dados de

mecânica pulmonar através do monitor NICO[®] (Repironics[™], Inc, Murrysville, Estados Unidos).

4.10. Monitorização gasométrica

A monitorização gasométrica foi realizada a partir de amostras de sangue arterial e venoso misto (aproximadamente 0.5 ml, apresentados em seringa heparinizada). As amostras foram analisadas através do gasômetro por co-oximetria ABL800FLEX[™] (Radiometer © Medical Aps, Dinamarca), onde foram medidos a PO₂, PCO₂ arteriais e venosos mistos, SaO₂, SvO₂, pH e base excess e o shunt pulmonar (calculado através da equação de Siggaard – Andersen, incorporada ao algoritmo do ABL800FLEX[™])

4.11. Métodos de Imagem

4.11.1. Tomografia de Impedância Elétrica (TIE)

Os dados da TIE foram adquiridos usando o protótipo ENLIGHT, desenvolvido pelo Laboratório de Pneumologia Experimental – LIM 09 da FMUSP, pelo Instituto Politécnico de Engenharia da Universidade de São Paulo em parceria com a Dixtal Biomédica Ltda. (São Paulo, Brasil).

O protótipo produzia 50 imagens por segundo, amostradas em tempo real. Após a medida do perímetro torácico, 32 eletrodos adesivos equidistantes eram colocados ao redor do tórax, logo abaixo das axilas dos animais (Figura 7).



Figura 7: Distribuição dos eletrodos da TIE ao redor do tórax, posicionados logo abaixo das axilas do animal. Vista AP (esquerda) e perfil (direita).

Pequenas quantidades de corrente elétrica (5-10 mA; 125 kHz) eram injetadas em uma sequência rotacional, através de pares de eletrodos. Neste protótipo, o padrão de injeção era definido por um eletrodo não injetor, situado entre outros dois eletrodos injetores, que mensurava 29 diferentes voltagens entre os pares de eletrodos intervalados.

Um ciclo completo de aquisição dos 32 padrões de corrente, produziam 928 medidas de voltagem, o que constituía um “frame de voltagens” usado como input para a construção das imagens relativas.

Estas imagens relativas eram geradas pelo algoritmo de reconstrução, que era baseado em uma matriz de sensibilidade derivada

de um modelo de elementos finitos em 3 dimensões da área de secção transversa do tórax (Figura 8).

Este modelo tinha aproximadamente 6000 elementos e com espessura de 6 cm, gerando uma matriz de 1024 pixels (32 x 32), sendo 860 válidos. Assim, cada pixel tinha aproximadamente 0.7 x 0.7 cm de dimensão.

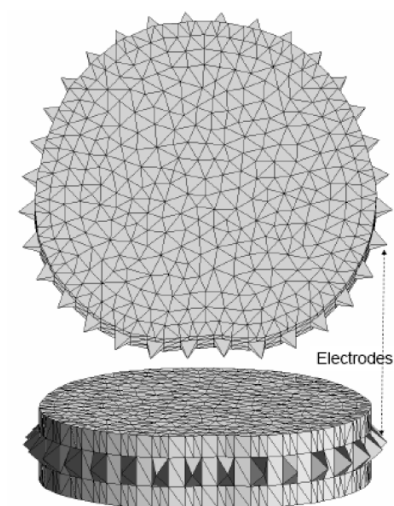


Figura 8: Malha de elementos finitos em 3 dimensões da área de secção transversa do tórax.

A partir da diferença entre as imagens relativas referentes a cada passo da MTP, o algoritmo da TIE calculava o montante de pixels que “perdiam aeração”, bem como aqueles que “ganhavam” aeração ao longo da MTP. Desde modo, conseguíamos calcular o colapso e a hiperdistensão acumulada ao longo da MTP.

4.11.1.1. Estimando a perfusão pulmonar pela TIE

Devido a sua alta condutividade, a solução salina hipertônica (NaCl 20%), atua como um contraste para TIE. Isto nos permite injetar uma pequena quantidade de solução no átrio direito dos animais, durante um período de apneia, que ao passar pela circulação pulmonar, produz uma curva de diluição típica, onde analisamos a cinética de primeira passagem do contraste pela circulação pulmonar.

Durante um período de apneia de 30 segundos, foram injetados 6ml de NaCl 20%, através de um cateter central localizado no átrio direito do animal (Figura 9)

As curvas regionais de variação da impedância no tempo eram então analisadas para avaliar quantitativamente a perfusão regional.

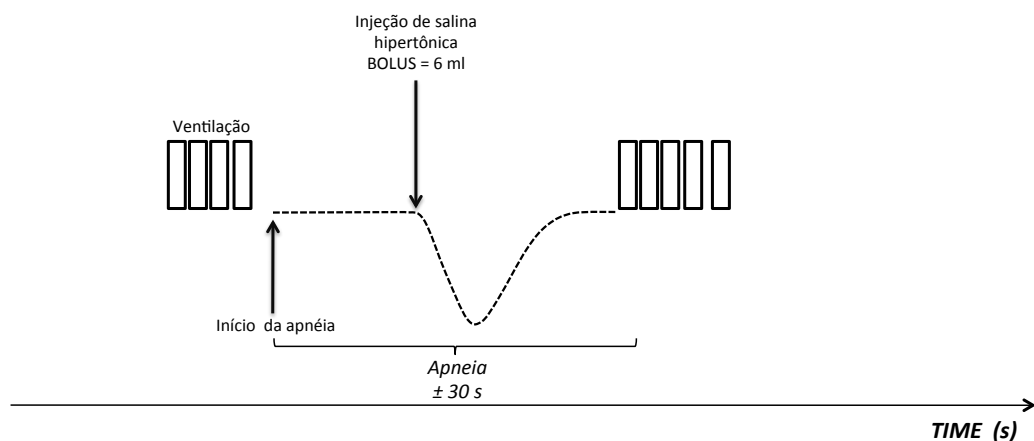


Figura 9: Fase de aquisição dos dados de perfusão pulmonar pela TIE durante uma fase de apneia de aproximadamente 30 segundos.

Após extrairmos a curva de contraste de cada pixel da imagem, os seguintes parâmetros eram obtidos através da função gamma: Valor de pico, área abaixo da curva (gamma área), e o máximo slope (máxima inclinação da porção inicial da curva gamma).

4.11.1.2. Calculando o fluxo regional

O método mais utilizado para o cálculo do fluxo sanguíneo regional nas análises de TC e RNM é baseado da Teoria do Volume Central, na qual a perfusão regional do tecido é expressa pela seguinte formula:

$$\text{Fluxo Sanguíneo Relativo}_{(pixel)} = \frac{\text{Volume de sangue relativo}_{(pixel)}}{\text{Tempo de transito médio}_{(pixel)}}$$

Onde, Volume de sangue relativo $_{(pixel)}$ é estimado diretamente da gamma área de cada pixel.

Entretanto, em nossos cálculos, a estimativa precisa do tempo de transito médio exigiria não apenas a remoção do sinal dos componentes relacionados com a recirculação do contraste e a fase cardíaca esquerda, mas também da medida simultânea das curvas de impedância no tempo da artéria pulmonar (utilizadas em processos de deconvolução).

Devido a dificuldades práticas, optamos por um outro método, menos aplicado, utilizado para medir a perfusão pulmonar, chamado de

“*maximal slope method*” ou método da inclinação máxima ^{46, 47}. Este método é baseado no princípio de Fick da conservação da massa para uma determinada região de interesse.

Assumindo que não há drenagem venosa do contraste antes do pico da função de entrada da artéria pulmonar, a massa acumulada do contraste dentro de um pixel pode ser calculada como o produto do fluxo sanguíneo regional e do tempo integral da concentração do contraste na artéria pulmonar:

$$\text{massa}(t)_{\text{pixel}} = \text{fluxo de sangue}_{\text{pixel}} \times \int_0^t \text{concent. art. pulmonar}(\tau) \times d\tau \quad (1)$$

A equação diferencial (1) leva a expressão do slope ou $dm(t)/dt$:

$$\frac{dm(t)}{dt} = \text{fluxo sanguíneo}_{\text{pixel}} \cdot \text{concent. art. pulmonar}(t) \quad (2)$$

Consequentemente, o slope será máximo quando a concentração na artéria pulmonar for máxima. Deste modo, o fluxo sanguíneo regional pode ser calculado como:

$$\text{fluxo sanguíneo}_{\text{pixel}} = \frac{\left[\frac{dm(t)}{dt} \right]_{\text{max}}}{\text{concent. art. pulmonar}} \quad (3)$$

O método de inclinação máxima é, portanto, baseado no conceito de que a velocidade de acúmulo de contraste dentro de um pixel, representada pela inclinação inicial da curva gamma, reflete a perfusão como o fluxo de sangue para o pixel (Figura 10).

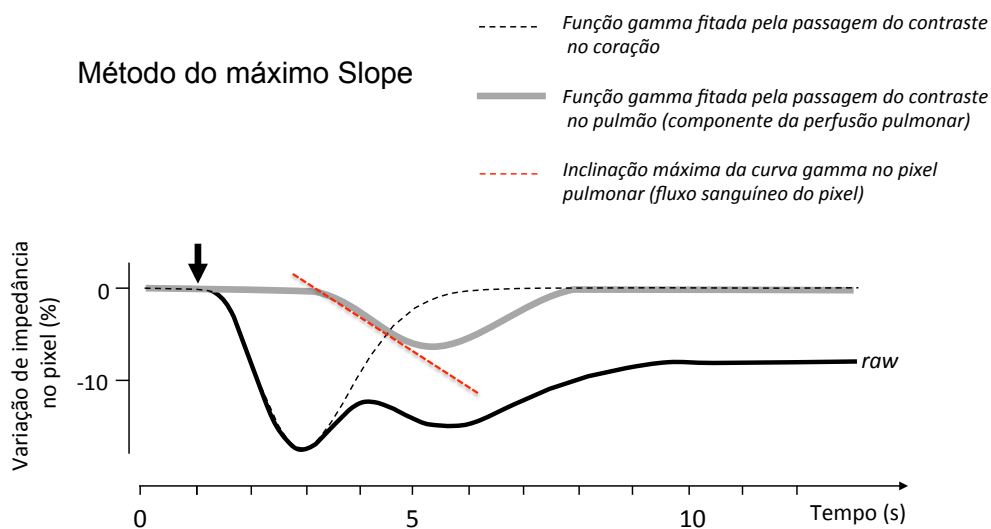


Figura 10: Método do máximo slope para a cálculo do fluxo sanguíneo pulmonar.

Logo, baseados em todos estes princípios, utilizamos a TIE para estudar a distribuição da perfusão em 6 animais com lesão pulmonar (Figura 5) e outro 2 animais com pulmão “normal” (Figura 14).

4.11.2. Tomografia Computadorizada (TC)

As imagens de TC foram obtidas com um equipamento Multislice de 16 cortes (Philips Brilliance CT40; Philips Medical Systems®, Cleveland, Estados Unidos). Ao final de cada passo da titulação da PEEP era realizada uma aquisição em pausa expiratória durante aproximadamente 40s, com os seguintes parâmetros; colimação 8 x 3, incremento 1.6 mm, tempo de rotação 0.75s, voltagem 120 kV, amperagem 150, mA / imagem, espessura de 3 mm com reconstrução de 7.5 mm com incremento de 7.5 mm.

Ao final de cada aquisição eram obtidas aproximadamente 210 imagens com espessura de 3 mm (total de 63 cm) e as mesmas eram reconstruídas em cortes de 7.5 mm, totalizando 53 imagens.

4.11.2.1. Análise quantitativa das imagens de TC

As imagens foram analisadas quantitativamente através do software Osiris® (Hospital Universitário de Genova, Suíça). Foram analisados 6 cortes de 7.5 mm de espessura cada um, para cada nível de passo da MTP.

Os cortes analisados foram definidos utilizando 3 cortes principais; o corte mais cranial e o mais caudal (que continham tecido pulmonar em pelo menos 1/3 da ROI) e o corte onde a Carina era evidente. Entre o corte mais cranial e a Carina, era selecionado mais um corte equidistante aos dois, e entre a Carina e o mais caudal, eram escolhidos outros 2 cortes equidistantes (figura 11A).

As regiões de interesse (ROI) foram divididas em duas; pulmão direito (ROI 1) e pulmão esquerdo (ROI 2) (Figura 11B).

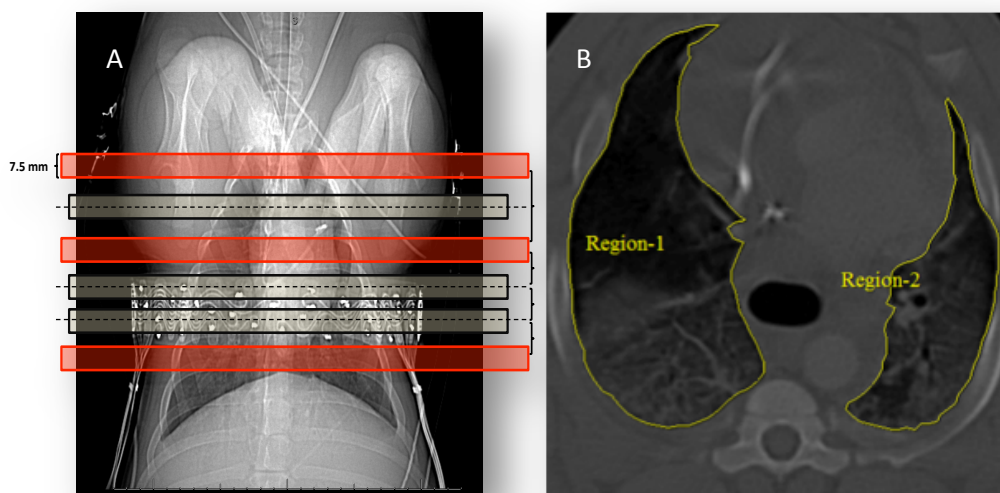


Figura 11 :Na figura A podemos observar os 6 cortes definidos para o estudo da TC. Em vermelho estão os cortes principais e em cinza os cortes adicionais. Na figura B, estão as regiões de interesse (ROIs).

Os limites de aeração foram definidos da seguinte maneira; não aerado (-200 a +100 UH), pobremente aerado (-201 a - 499 UH) , normalmente aerado (-500 a - 800 UH) e hiperaerado ou hiperdistendido (-801 a -1000 UH).

As densidades de cada uma das ROIs foram quantificadas e analisadas pelo software LabView®, onde quantificamos a massa relativa (gramas) dos diferentes compartimentos de aeração normalizada para a massa total do pulmão, em cada passo de PEEP.

4.11.2.2. Estimativa da perfusão pela TC

Assim como na TIE, a estimativa da perfusão pela TC requer uma série de modelagens matemáticas, que baseadas no princípio da conservação das massas, permite através da injeção de um contraste iodado não iônico (baixa osmolaridade) a análise da cinética de primeira passagem deste contraste pela circulação pulmonar (curva de diluição do contraste).

Durante uma apneia de 40 segundos, foram injetados 30 ml (1 ml / kg) de contraste iodado não iônico no átrio direito do animal, com um fluxo de 10 ml/s, com um tempo total de injeção de 3s. Durante todo o período de apneia e injeção do contraste, o tomógrafo adquiria 2 blocos fixos de imagens, com um tempo de rotação de 0.7 segundos, com espessura de 7.5 mm, incremento de 7.5 mm, colimação 8 x 3, 120 kV, 150 mA / corte. Ao final da aquisição cada bloco tinha 40 imagens, totalizando 80 imagens para cada fase do estudo (Figura 12).

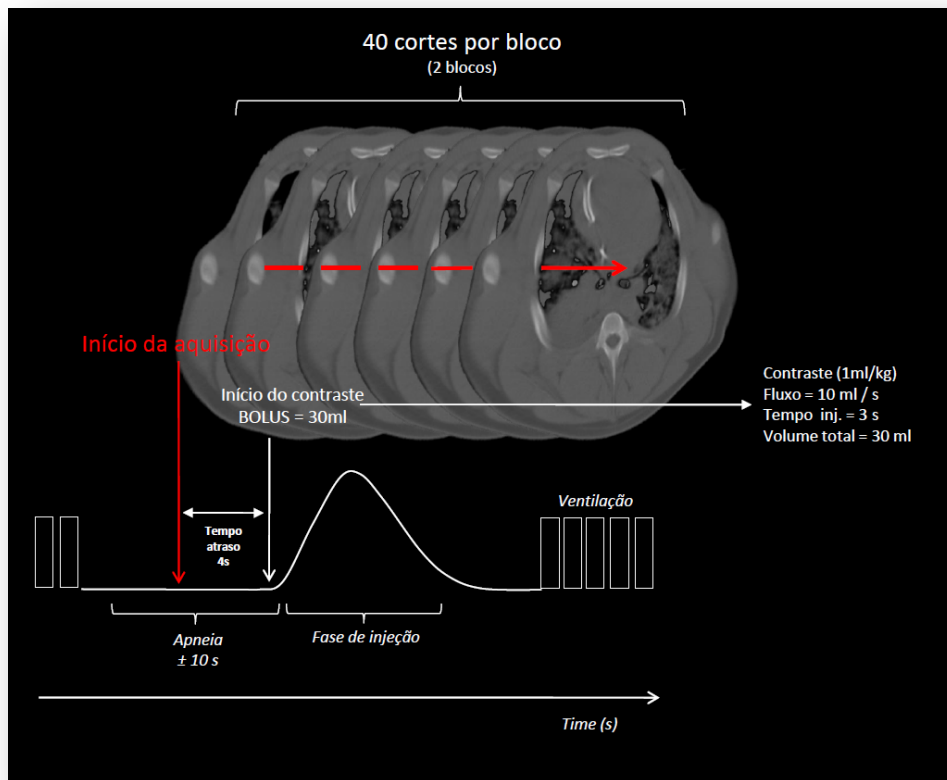


Figura 12: Protocolo de estudo da perfusão pulmonar na TC utilizando a injeção de contraste iodado não iônico.

4.11.2.3. Cálculo do fluxo sanguíneo regional

As curvas regionais de variação das densidades pulmonares no tempo eram então analisadas para avaliar quantitativamente a perfusão regional.

Os princípios físicos apresentados no item 4.11.1.2 são praticamente os mesmos para o cálculo do fluxo sanguíneo regional pela TC. Desde modo, optamos por utilizar o método do máximo slope, inserido no algoritmo da workstation Philips Brilliance - CT *perfusion general mode*; Philips Medical Systems®, Cleveland, Estados Unidos).

Assim, para o cálculo do fluxo sanguíneo regional nas análises de TC a qual a perfusão regional do tecido é expressa pela seguinte fórmula:

$$\text{Fluxo Sanguíneo Relativo}_{(ROI)} = \frac{\text{Volume de sangue relativo}_{(ROI)}}{\text{Tempo de transito médio}_{(ROI)}} .$$

Desde modo, assumindo que não há drenagem venosa do contraste antes do pico da função de entrada da artéria pulmonar, a massa acumulada do contraste dentro de uma ROI foi calculada pelo produto do fluxo sanguíneo regional e no tempo integral da concentração do contraste na artéria pulmonar:

$$\text{massa}(t)_{\text{pixel}} = \text{fluxo de sangue}_{\text{ROI}} \times \int_0^t \text{concent. art. pulmonar}(\tau) \times d\tau \quad (1)$$

A equação diferencial (1) leva a expressão do slope ou $dm(t) / dt$:

$$\frac{dm(t)}{dt} = \text{fluxo sanguíneo}_{\text{ROI}} \cdot \text{concent. art. pulmonar}(t) \quad (2)$$

Consequentemente, o slope será máximo quando a concentração na artéria pulmonar for máxima. Deste modo, o fluxo sanguíneo regional pode ser calculado como:

$$\text{fluxo sanguíneo}_{\text{ROI}} = \frac{\left[\frac{dm(t)}{dt} \right]_{\text{max}}}{\text{concent. art. pulmonar}} \quad (3)$$

Novamente, o método de inclinação máxima é baseado no conceito de que a velocidade de acúmulo de contraste dentro de um pixel ou uma ROI, representada pela inclinação inicial da curva gamma, reflete a perfusão como o fluxo de sangue para aquela ROI (Figura 13).

Assim, realizamos o estudo da distribuição da perfusão pulmonar pela TC em 5 animais sem lesão pulmonar, em passos de PEEP de 45, 25,15 e 5 cmH_2O , durante as posições prona e supina (Figura 14).

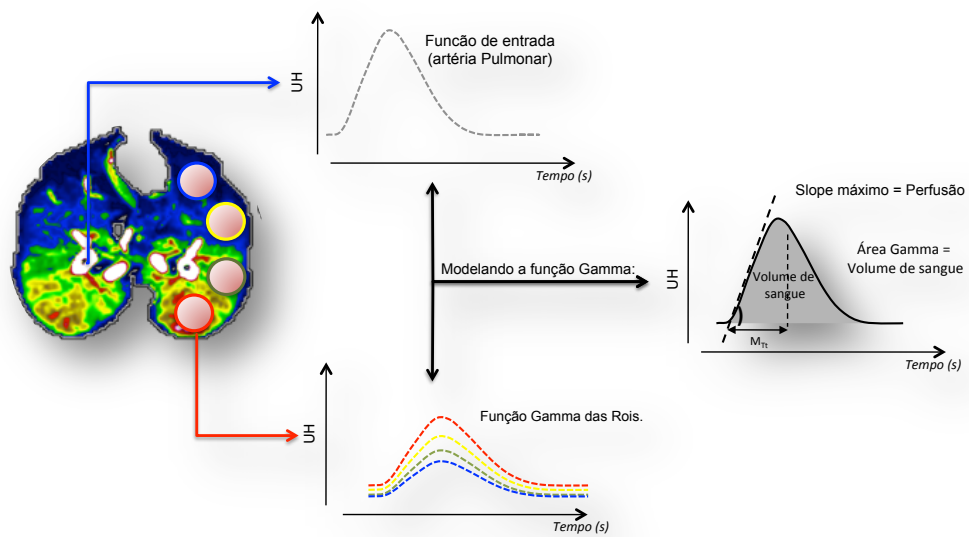


Figura 13: Análise da cinética de primeira passagem do contraste pela circulação pulmonar, utilizando o método do máximo slope da função gamma.

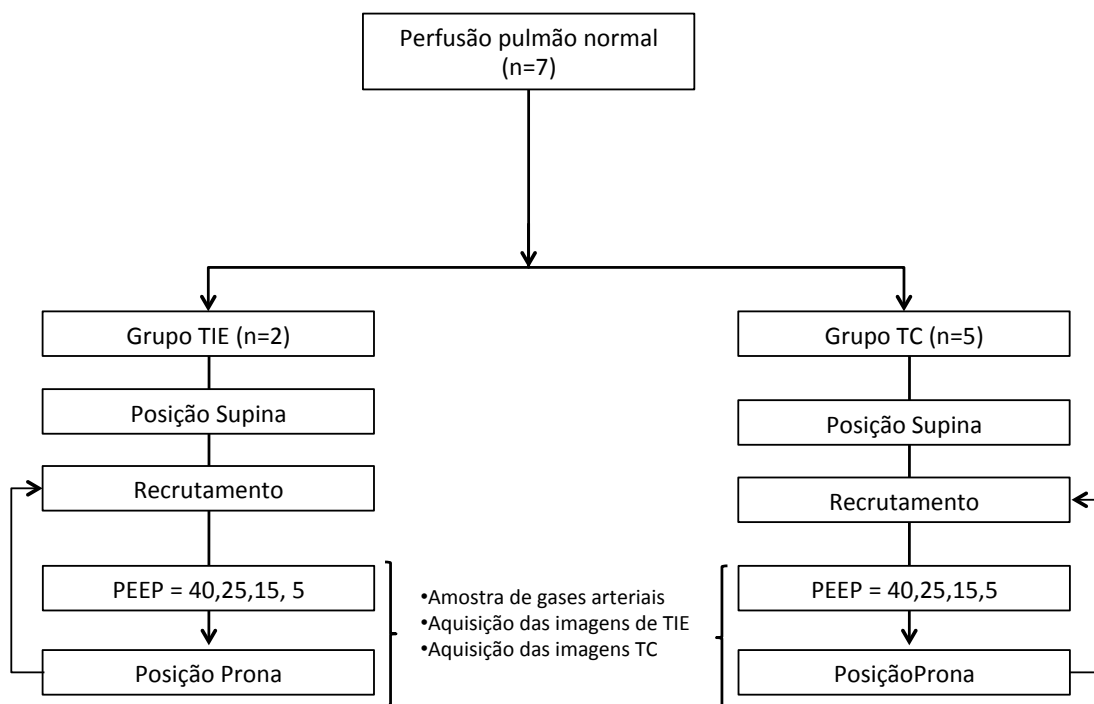


Figura14: Protocolo de estudo da perfusão pulmonar em uma série de animais (n=7) sem lesão pulmonar.

4.11.3. Definindo as ROIs no estudo da perfusão

Foram definidas oito (8) regiões de interesse (ROIs) para o estudo da perfusão pulmonar. Independente do método de imagem (CT ou TIE), as ROIs eram divididas entre os pulmões direito (n=4) e esquerdo (n=4), ao longo do eixo ventro – dorsal (Figuras 15 e 16).

No estudo pela TIE, a localização das ROIs foi feita através da malha de elementos finitos (figura 15 A), onde as regiões 1 e 2 localizavam-se na região ventral da imagem e as regiões 3 e 4 ficavam nas regiões dorsais da imagem e incluíam a artéria pulmonar direita e esquerda. Este padrão era fixo para ambas as posições estudadas (figura 15 B).

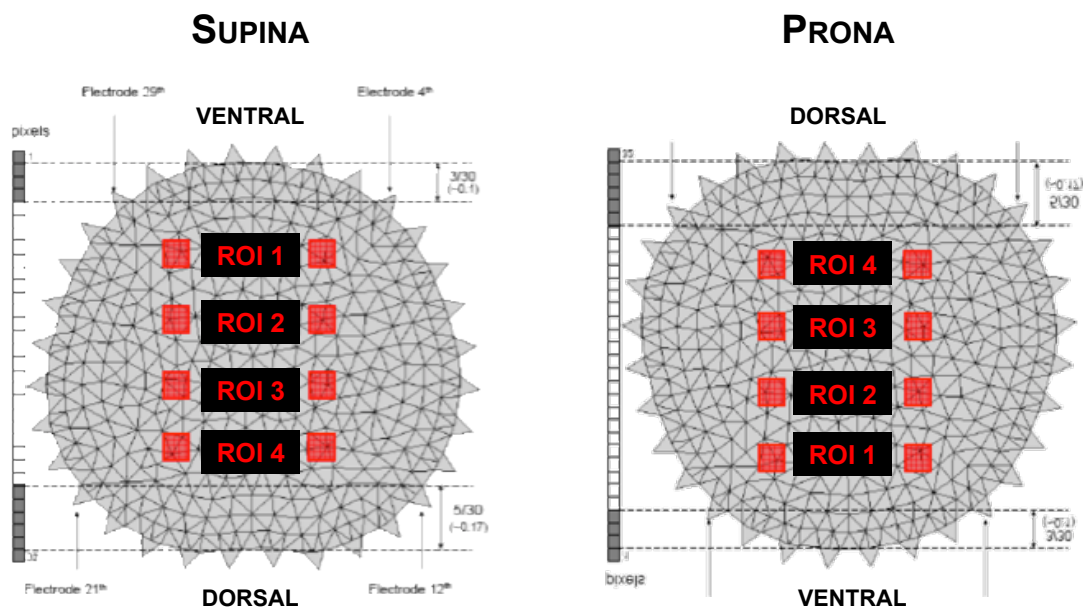


Figura 15: Malha de elementos finitos e o padrão de definição da ROIs pulmonares no estudo da perfusão pulmonar pela TIE.

No estudo pela TC, a distribuição das ROIs seguiu o mesmo padrão da TIE, sendo a sua localização definida pelos limites anatômicos de cada corte estudado. Entretanto, fizemos uma segunda distribuição das ROIs, onde procurávamos excluir a artéria pulmonar, deslocando periféricamente as ROIS 2 e 3 em ambos os pulmões (Figura 16).

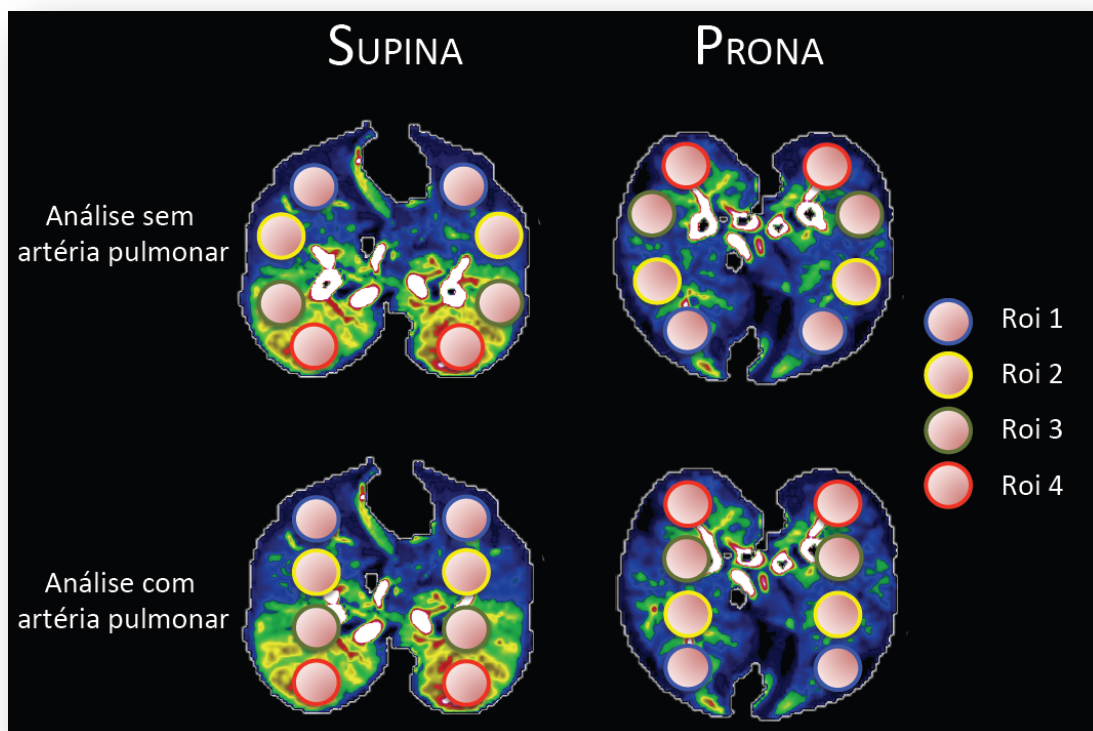


Figura 16: Padrão de definição da ROIs pulmonares no estudo da perfusão pulmonar pela TC. Na região superior, a artéria pulmonar foi excluída das ROIs enquanto que na região inferior, as ROIs 2 e 3 incluíam a artéria pulmonar.

5. Estatística

A análise dos dados foi realizada pelo software SPSS (SPSS 17, Chicago, IL) e para a confecção e apresentação dos gráficos utilizamos o software SigmaPlot (Systat Software 10, Estados Unidos)

Para todas as variáveis foi realizado o teste de normalidade de *Kolmogorov – Smirnov*, bem como a análise dos gráficos normal P-P e Q-Q plots.

A correlação entre o shunt pulmonar (variável dependente) e o colapso pulmonar (variável independente) foi feita através de regressão linear, onde mensuramos o coeficiente de correlação de Pearson (r), o coeficiente de determinação (r^2) e o slope das retas de regressão entre as diferentes posturas.

Wilcoxon signed-ranks teste foi utilizado para verificar a significância das diferenças encontradas entre as posturas.

A hipótese nula (ausência de efeito postural) foi rejeitada para um $p < 0.05$, sendo este considerado estatisticamente significativamente.

Os dados serão apresentados como média \pm erro padrão ⁴⁹.

6. RESULTADOS

6.1. Shunt pulmonar

Os dados do shunt pulmonar foram obtidos numa série de 16 animais (grupo TIE = 9 , Grupo TC = 7), uma vez que nos cinco primeiros experimentos no grupo TIE não foram coletadas as amostras de sangue venoso misto.

A tabela 1 mostra os dados do shunt pulmonar durante a titulação da PEEP, onde foi observado uma diferença significativa ($p < 0.05$) entre as posturas estudadas em ambos os grupos TIE e TC, sendo este sistematicamente menor na posição prona.

Tabela 1 – Shunt pulmonar

Fase da MTP	Grupo TIE ($n = 9$)			Grupo TC ($n = 7$)		
	Supina	Prona	Valor P	Supina	Prona	Valor P
PEEP 25	7,76 ± 1,37	8,30 ± 0,75	0,76	8,24 ± 1,10	8,68 ± 0,53	0,49
PEEP 23	8,72 ± 1,13	7,84 ± 0,75	0,20	8,64 ± 0,79	8,98 ± 0,54	0,49
PEEP 21	9,67 ± 1,43	8,30 ± 0,67	0,31	9,42 ± 1,15	9,31 ± 1,06	0,93
PEEP 19	13,00 ± 2,59	9,18 ± 0,90*	0,03	9,97 ± 1,18	8,78 ± 0,55	0,27
PEEP 17	17,15 ± 4,23	10,57 ± 1,35*	0,04	11,32 ± 1,61	9,28 ± 0,70	0,06
PEEP 15	22,96 ± 6,19	12,62 ± 2,22*	0,03	14,83 ± 2,73	9,94 ± 0,67*	0,05
PEEP 13	32,00 ± 7,48	15,31 ± 3,81*	0,008	18,29 ± 3,64	10,41 ± 0,85*	0,02
PEEP 11	38,53 ± 7,66	19,68 ± 5,11*	0,01	25,34 ± 5,16	11,24 ± 1,07*	0,01
PEEP 9	44,42 ± 7,12	23,75 ± 5,98*	0,01	34,54 ± 7,17	12,22 ± 0,71*	0,02

6.2. Colapso pulmonar

Os dados de colapso pulmonar foram obtidos numa série de 21 animais (grupo TIE = 13 , Grupo TC = 8), sendo apresentados em percentagem (grupo TIE) e em percentagem de sua massa em gramas de tecido (grupo TC).

Apesar do aumento progressivo do colapso pulmonar durante a MTP, não foram observadas diferenças significativas entre as posturas estudadas em ambos os grupos TIE e TC (Tabela 2).

As figuras 17 e 18 ilustram os resultados obtidos durante a MTP em um dos animais no grupo TIE (Figura 17) e no grupo TC (Figura 18).

Tabela 2 – Colapso pulmonar

Fase da MTP	Grupo TIE (<i>n</i> = 13)			Grupo TC (<i>n</i> = 8)		
	Supina	Prona	Valor <i>P</i>	Supina	Prona	Valor <i>P</i>
PEEP 25	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	1	7,00 ± 1,77	9,12 ± 0,89	0,16
PEEP 23	0,73 ± 0,34	0,36 ± 0,26	0,34	9,50 ± 2,29	10,68 ± 1,10	0,39
PEEP 21	1,55 ± 0,53	0,69 ± 0,30	0,11	12,87 ± 3,22	13,62 ± 1,92	0,49
PEEP 19	3,88 ± 1,23	2,66 ± 0,93	0,24	18,56 ± 4,13	20,50 ± 3,12	0,52
PEEP 17	7,14 ± 2,18	5,16 ± 1,66	0,19	25,12 ± 4,88	27,37 ± 4,34	0,67
PEEP 15	11,55 ± 2,76	8,62 ± 2,48	0,10	31,43 ± 6,28	35,00 ± 4,92	0,48
PEEP 13	19,37 ± 3,17	14,59 ± 3,90	0,11	41,50 ± 7,49	41,50 ± 4,98	1
PEEP 11	29,12 ± 3,45	22,94 ± 4,92	0,06	54,37 ± 9,05	49,50 ± 4,66	0,29
PEEP 9	35,01 ± 2,72	30,60 ± 4,45	0,22	63,87 ± 6,66	53,68 ± 4,50	0,06

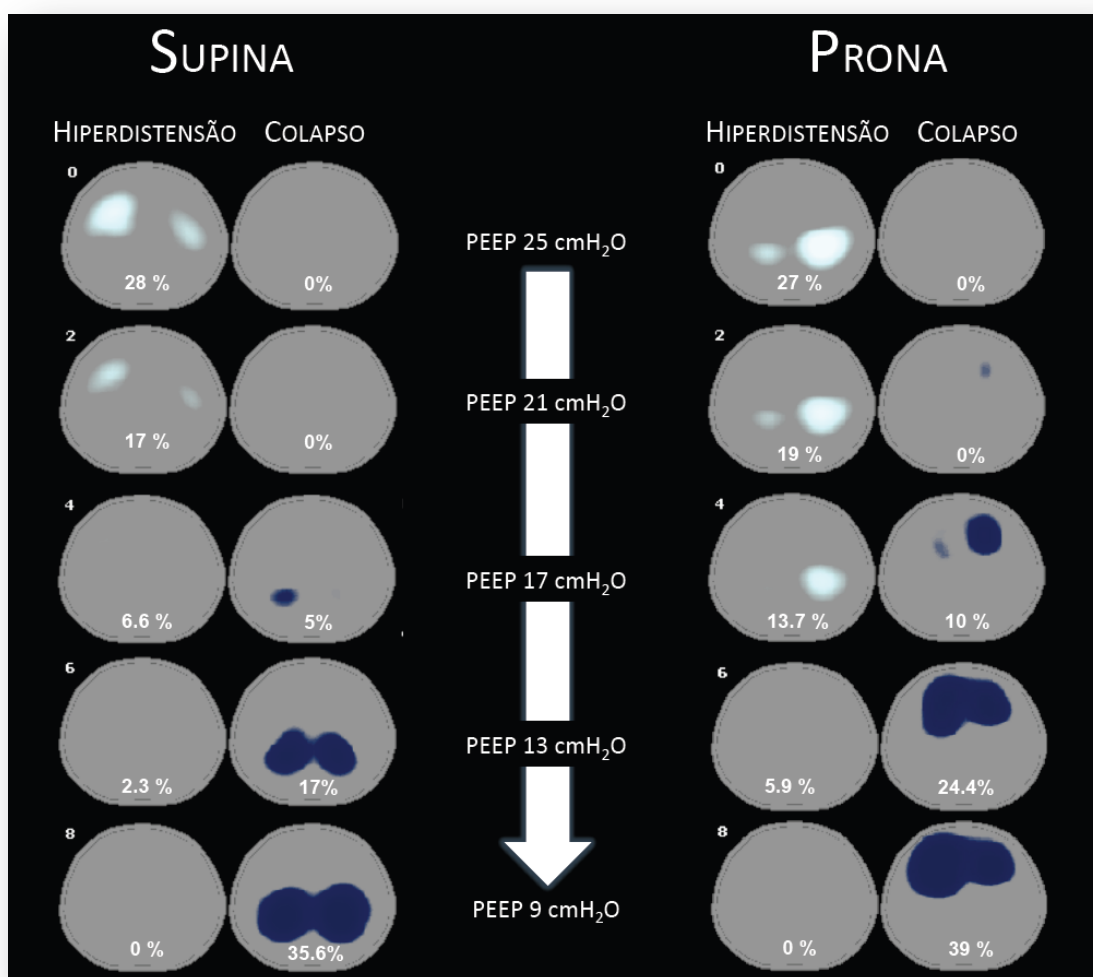


Figura 17: Exemplo de titulação da PEEP no grupo TIE. Neste exemplo podemos observar o comportamento da aeração pulmonar. Note a redistribuição regional do colapso e da hiperdistensão entre as posturas. Na posição supina o colapso localiza-se na região dorsal do pulmão, enquanto que na posição prona o colapso é simplesmente deslocado para a região ventral, sem reduções quantitativas. O mesmo acontece com hiperdistensão pulmonar, que migra da região ventral em supina para a região dorsal em prona.

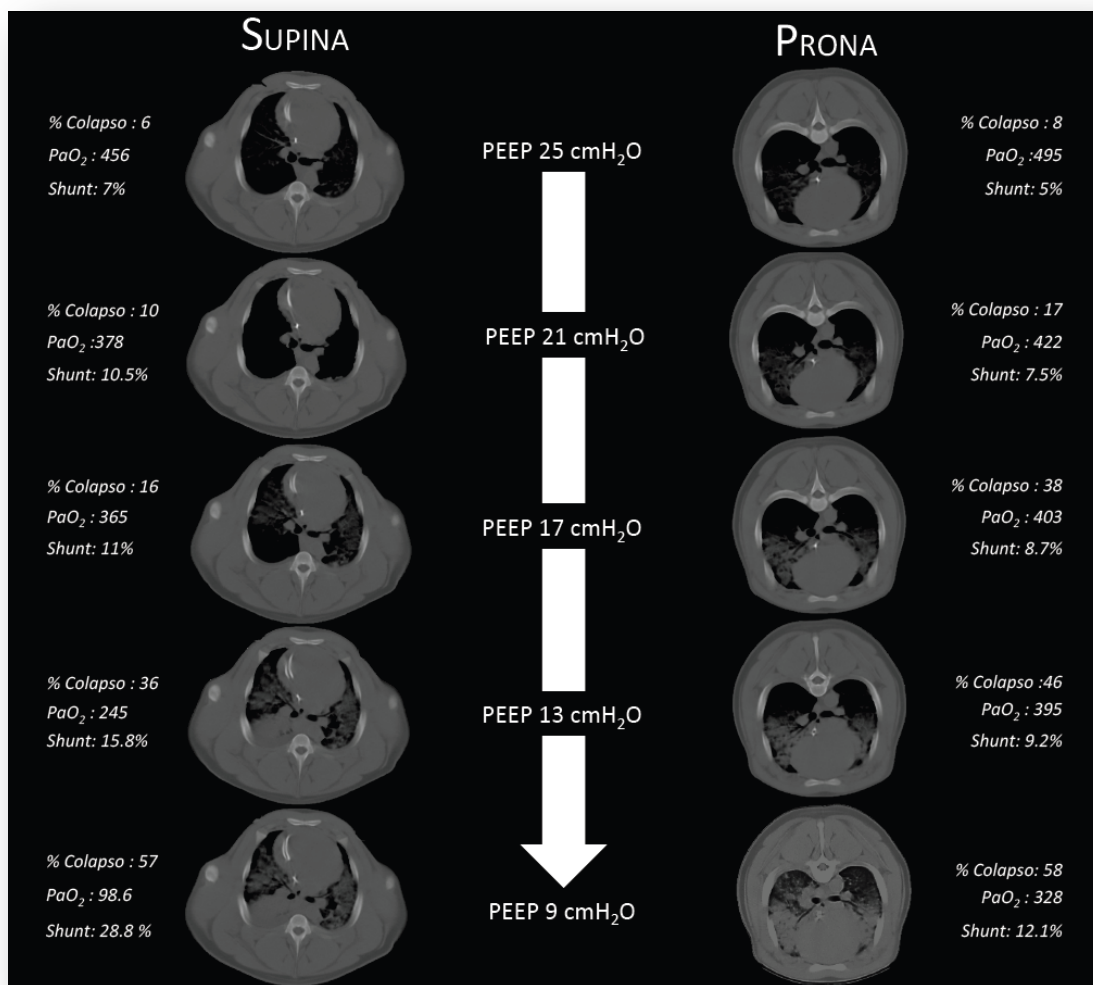


Figura 18: Exemplo de titulação da PEEP no grupo TC. Neste exemplo, podemos observar o comportamento do colapso pulmonar. Note a sua redistribuição entre as posturas. Na posição supina o colapso localiza-se na região dorsal do pulmão, enquanto que na posição prona o colapso é simplesmente deslocado para a região ventral, sem reduções quantitativas. No entanto, podemos observamos que para uma mesmo quantidade de colapso (ex. PEEP 9), temos uma melhor troca gasosa (PO₂ arterial e shunt pulmonar) durante a posição prona.

6.3. Hiperdistensão pulmonar

Os dados de hiperdistensão pulmonar foram obtidos numa série de 21 animais (grupo TIE = 13 , Grupo TC = 8), sendo apresentados em porcentagem (grupo TIE) e em porcentagem de sua massa em gramas de tecido (grupo TC).

Assim como na quantificação do colapso pulmonar, observamos uma significativa (diminuição) da quantidade de tecido pulmonar hiperdistendido ao longo da MTP. Entretanto, não foram observadas diferenças significativas ($p > 0.05$) entre as diferentes posturas estudadas em ambos os grupos TIE e TC (Tabela 3).

Tabela 3 – Hiperdistensão pulmonar

Fase da MTP	Grupo TIE ($n = 13$)			Grupo TC ($n = 8$)		
	Supino	Prona	Valor P	Supino	Prona	Valor P
PEEP 25	32,7± 3,32	37,80± 5,14	0,15	3,40 ± 0,74	3,20 ± 0,66	0,56
PEEP 23	27,4 ± 2,82	33,14 ± 4,86	0,15	2,60 ± 0,74	2,80 ± 0,66	1
PEEP 21	21,60±2,22	26,63 ± 4,36	0,22	2,20 ± 0,58	1,80 ± 0,58	0,41
PEEP 19	16,73±1,97	22,11 ± 4,23	0,50	1,80 ± 0,58	1,20 ± 0,48	0,08
PEEP 17	10,41±1,62	16,90 ± 3,20	0,38	1,40 ± 0,40	1,00 ± 0,31	0,15
PEEP 15	6,29 ± 1,34	12,64 ± 2,48	0,06	1,00 ± 0,31	0,60 ± 0,40	0,15
PEEP 13	3,20 ± 0,99	7,36 ± 1,48	0,06	0,60 ± 0,24	0,20 ± 0,20	0,15
PEEP 11	1,47 ± 0,63	2,23 ± 0,76	0,24	0,80 ± 0,20	0,13 ± 0,31	0,18
PEEP 9	0,36 ± 0,35	0,31 ± 0,28	0,59	0,66 ± 0,31	0,09 ± 0,032	0,71

6.4. Relação entre o colapso e o shunt pulmonar

Ao analisarmos a correlação entre o shunt pulmonar (variável dependente) e o colapso pulmonar, podemos observar uma forte correlação entre estas variáveis em ambas as posturas estudadas.

No grupo TIE o coeficiente de correlação de Pearson (r) foi de 0.90 (IC 95% = 0.85 – 0.93) vs. 0.79 (IC 95 % = 0.70 – 0.86) em supina e prona respectivamente (Figura 19).

No grupo TC o coeficiente de correlação (r) foi de 0.90 (IC 95% = 0.80 – 0.95) vs. 0.65 (IC 95% = 0.48 – 0.78) em supina e prona respectivamente (Figura 19).

Entretanto, apesar da boa correlação entre as variáveis, observamos uma diferença significativa na variação atribuída (coeficiente de determinação - r^2), entre as posturas estudadas em ambos os grupos. No grupo TIE observamos um $r^2 = 0.81$ vs. $r^2 = 0.63$, supina e prona respectivamente. No grupo TC os coeficientes eram, $r^2 = 0.80$ vs. $r^2 = 0.43$, supina e prona respectivamente.

Ao calcular o slope das retas de regressão, observamos uma variação pelo menos duas vezes maior para o shunt pulmonar durante a posição supina. No grupo TIE, o slope foi de 1.14 ± 0.07 vs. 0.57 ± 0.06 , supina e prona respectivamente, enquanto que no grupo TC, o slope foi 0.63 ± 0.03 vs. 0.07 ± 0.77 , supina e prona respectivamente. (Figura 19)

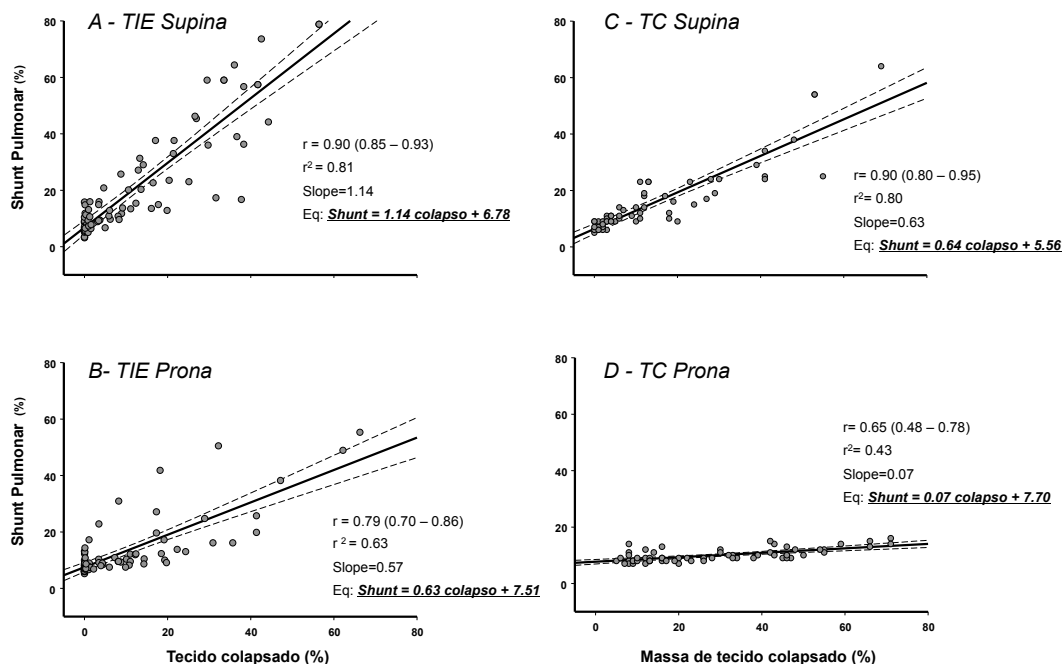


Figura 19: Regressão linear entre o shunt (variável dependente) o colapso pulmonar. Note que para uma mesma quantidade de colapso pulmonar (em ambos os grupos TIE e CT) o shunt pulmonar era significativamente menor na posição prona, com slope pelo menos 2 vezes menor do que o slope da posição supina.

6.5. Distribuição da Perfusão pulmonar

Os dados de perfusão pulmonar foram obtidos em duas série de animais. A primeira série era composta por animais do grupo TIE (n=6) que foram submetidos ao modelo de lesão e que ao longo da MTP estudamos a distribuição da perfusão nos passos de PEEP de 25, 21, 17, 13 e 9 cmH₂O.

A segunda série foi composta por animais no grupo TC (n=5) que não foram submetidos a lesão pulmonar. Nesta série de animais, estudamos a distribuição da perfusão em passos de PEEP de 40, 25, 15 e 5 cmH₂O, que ao final totalizaram 7 medidas completas em ambas as posições prona e supina e que foram analisadas em conjunto. Aqui também analisamos o efeito da artéria pulmonar na distribuição da perfusão pulmonar.

Na primeira série de animais (TIE com lesão), observamos uma distribuição regional de perfusão pulmonar fortemente concentrada (> 60%) nas ROIs 2 e 3 em ambas as posturas. Esta distribuição se manteve em todos os níveis de PEEP estudados (Figuras 20 e 21).

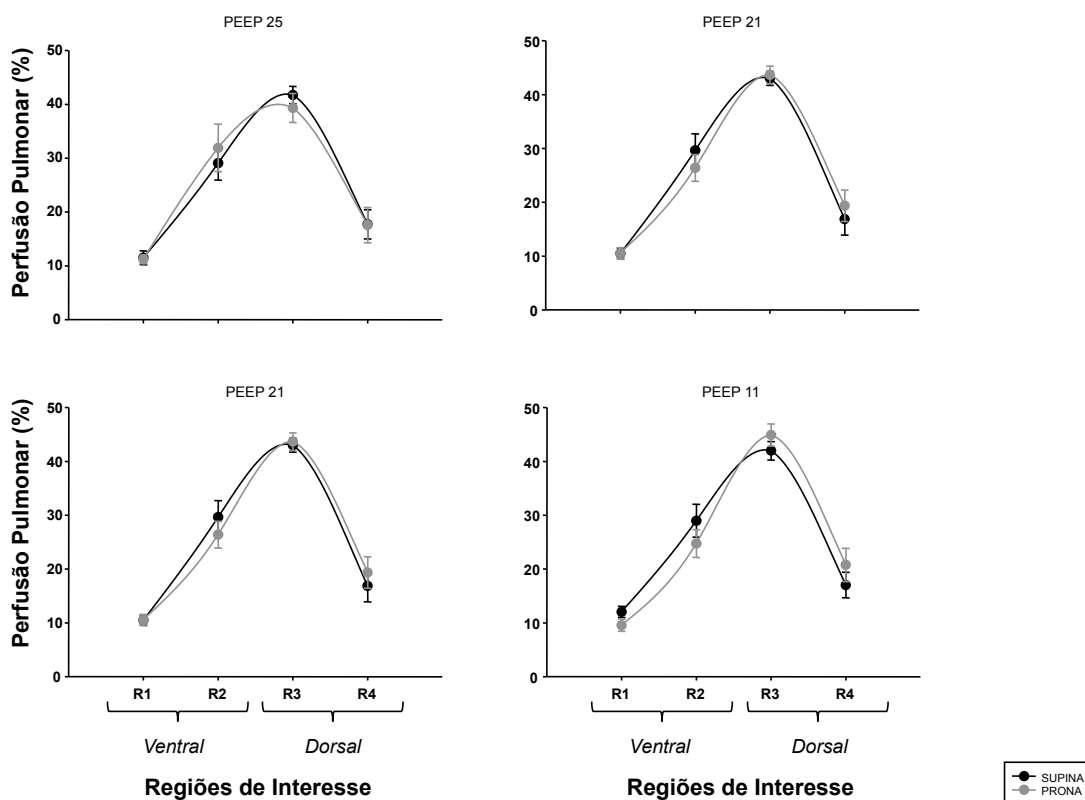


Figura 20: Gráficos da distribuição da perfusão pulmonar pela TIE. Observe a distribuição regional de perfusão pulmonar fortemente concentrada (> 60%) nas ROIs 2 e 3 em ambas as posturas. Esta distribuição se manteve em todos os níveis de PEEP estudados, evidenciando a ausência do componente gravitacional na distribuição da perfusão.

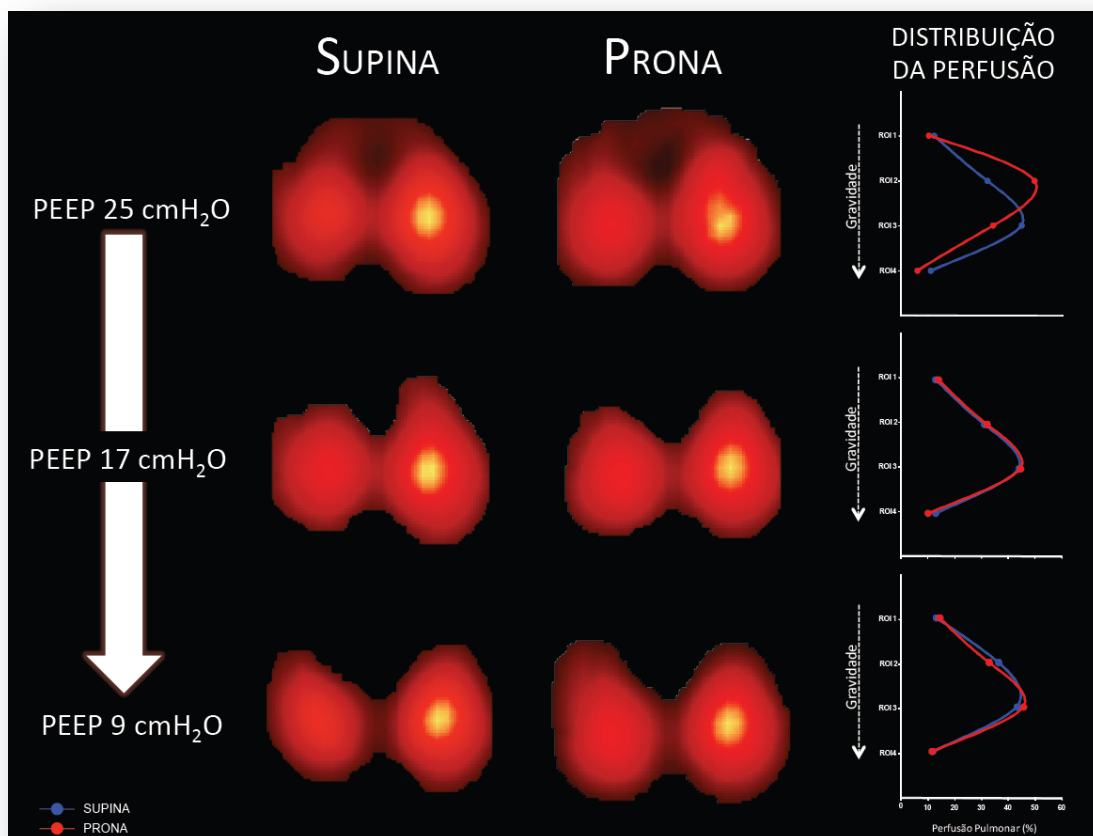


Figura 21: Estudo da perfusão pulmonar pela TIE, em um animal com pulmão lesado, durante a MTP. Note a concentração da perfusão na região dorsal do pulmão independente da postura estudada. Observe que este comportamento é mantido nos diferentes níveis de PEEP.

Um padrão similar foi observado na segunda série de animais (TC sem lesão). Na análise que incluía a artéria pulmonar (figura 22A), podemos observar uma distribuição da perfusão pulmonar, que na posição supina, fica concentra nas regiões 3 e 4 (>75%) do pulmão enquanto que na posição prona, esta se concentra nas regiões 2 e 3 (> 65%), com um aumento significativo ($p = 0,01$) de perfusão pulmonar para a ROI 4 na posição supina.

Na análise que excluía a artéria pulmonar das ROIs (Figura 22 B), podemos observar uma redistribuição significativa da perfusão pulmonar para a região 4 na posição supina, e para a regiões 2 e 4 em prona ($p = 0,02$). Entretanto, mesmo após a exclusão da artéria pulmonar, a distribuição da perfusão concentrava-se na região dorsal do pulmão, com uma perfusão relativa de 76 % na posição supina e de 57 % na posição prona (Figuras 22B e 23)

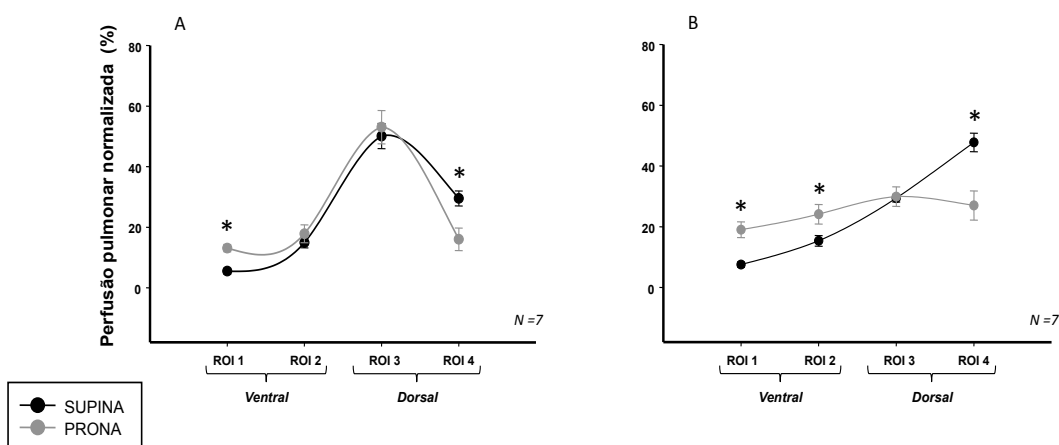


Figura 22: Gráficos da distribuição da perfusão pulmonar pela TC.

Na figura 24A podemos observar uma distribuição da perfusão pulmonar, que na posição supina, fica concentra nas regiões 3 e 4 (>75%) do pulmão enquanto que na posição prona, esta se concentra nas regiões 2 e 3 (> 65%), com um aumento significativo de perfusão pulmonar para a ROI 4 na posição supina. Na figura 24B a artéria pulmonar foi excluída das ROIs. Note uma redistribuição significativa da perfusão pulmonar para a região 4 na posição supina, e para a regiões 2 e 4 em prona. Entretanto, mesmo após a exclusão da artéria pulmonar, a distribuição da perfusão concentrava-se na região dorsal do pulmão, com uma perfusão relativa de 76 % na posição supina e de 57 % na posição prona.

* ($p < 0,05$)

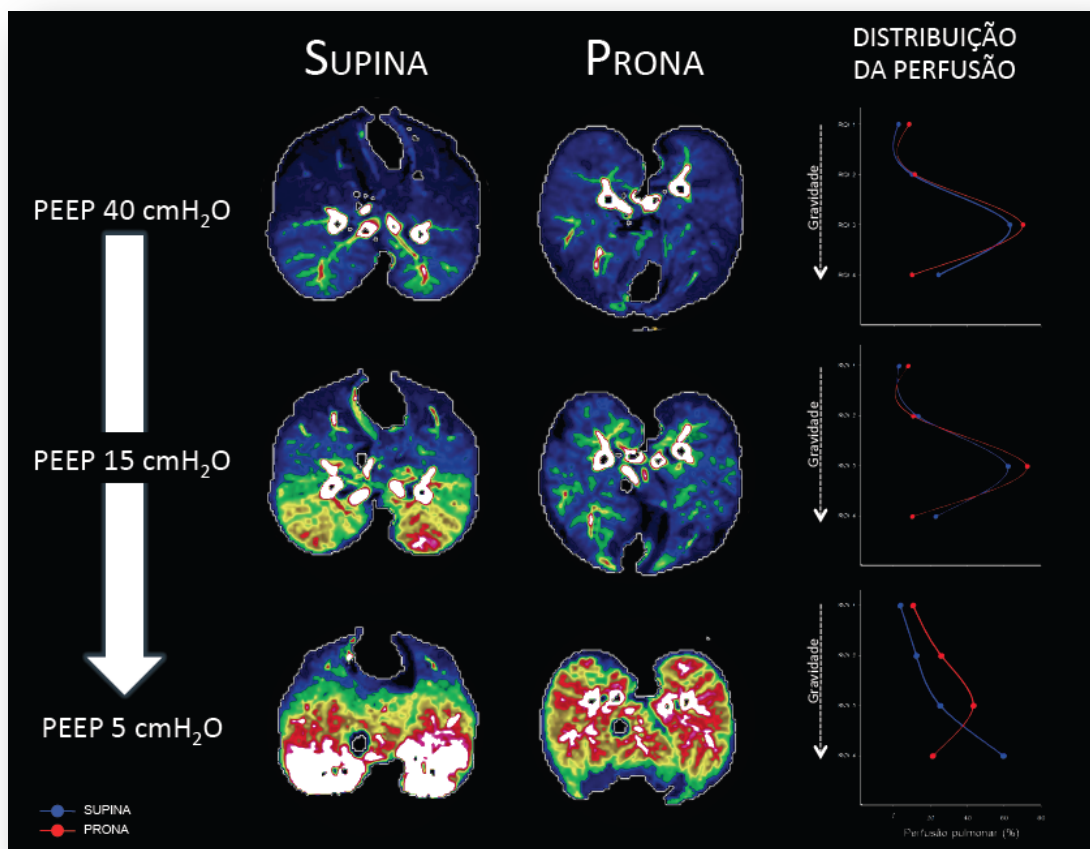


Figura 23: Estudo da perfusão pulmonar pela TC, em um animal com pulmão normal, durante a MTP. Note a concentração da perfusão na região dorsal do pulmão independente da postura estudada. Este comportamento foi mantido nos diferentes níveis de PEEP estudados.

7. Discussão

O principais resultados apresentados nesta tese foram a constatação de que, em um modelo experimental de lesão pulmonar aguda; a mudança da posição supina para a posição prona causou mudanças significativas na oxigenação e nas trocas gasosas, (2) no entanto, produziu mínimas alterações no colapso, na hiperdistensão e na perfusão pulmonar. A Figura 24 ilustra de maneira clara e objetiva estes achados.

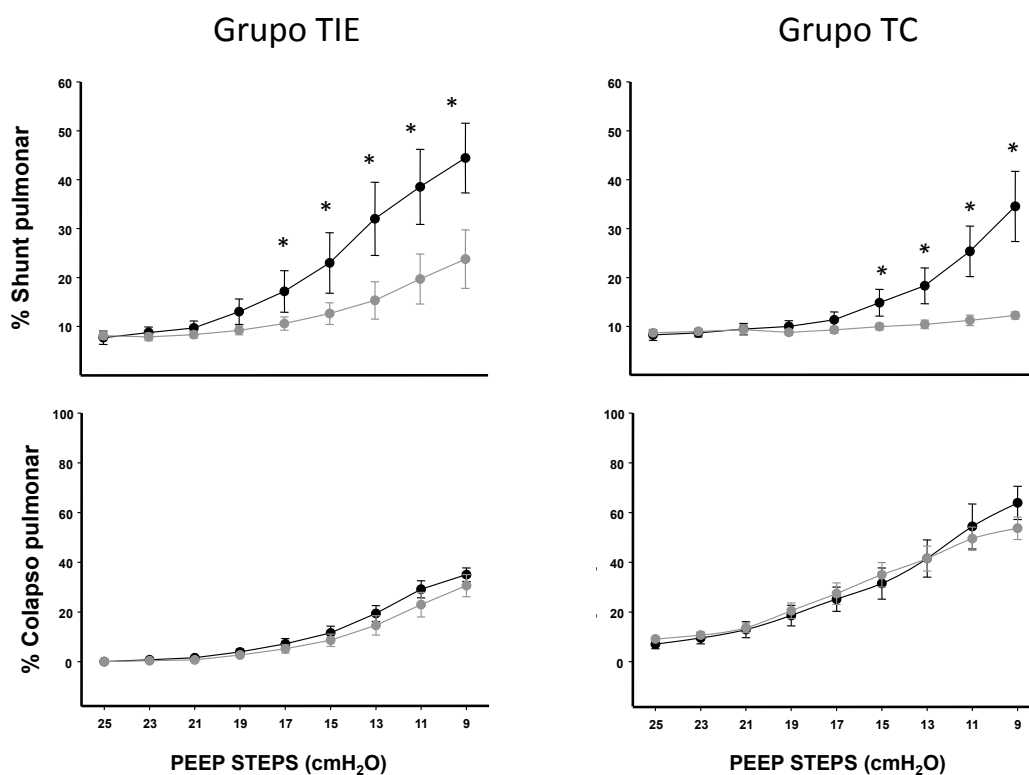


Figura 24: Shunt vs. Colapso pulmonar durante a titulação da PEEP.

Em ambos os métodos utilizados, observou-se uma menor quantidade de shunt pulmonar (melhor troca gasosa) na posição prona, que não era acompanhada de por uma diminuição do colapso pulmonar, que praticamente manteve-se o mesmo, simplesmente sendo redistribuído para região ventral do pulmão.

7.1. Efeitos da posição prona no colapso

Os resultados desta tese suportam a hipótese de que a posição prona não diminui a quantidade de colapso pulmonar, apenas redistribui este para a região ventral do parênquima pulmonar.

Gattinoni et al. 1991⁴², Galiatsou et al. 2006⁴⁵ também utilizaram a TC para quantificar os efeitos da prona no colapso pulmonar. Entretanto, ao contrário do apresentado aqui, os autores evidenciaram uma diminuição significativa do colapso pulmonar. Esta disparidade de resultados pode ser explicada por três diferenças metodológicas; (1) em nosso estudo, para quantificarmos o colapso pulmonar estudados 6 cortes tomográficos de 7.5 mm de espessura, definidos à priori, para ambas as posições, independente do nível de PEEP estudado. No estudo de Gattinoni et al. os autores utilizaram apenas um único corte de TC (com voxel de 1.5 x1.5 x 0.9 mm) localizados 1-2 cm acima do diafragma.

(2) Galiatsou et al., na sua análise quantitativa do colapso pulmonar, dividiu o parênquima pulmonar em 3 ROIs, ventral, média e dorsal, e comparou as diferentes ROIs entre as posturas (ex. dorsal em supina vs. ventral em prona), o que não levou em consideração as diferenças regionais de densidades, novamente subestimando o colapso pulmonar na região ventral do pulmão em prona. Em nosso estudo, analisamos o total de tecido pulmonar em 2 ROIs (direita e esquerda) em ambas as posturas e as comparamos, o que não sofre influências das

diferenças regionais de densidades pulmonares, uma vez que estamos incluindo todas as regiões numa única grande região.

(3) Em nosso estudo realizamos uma análise quantitativa dos diferentes aerações do parênquima pulmonar, baseados na variação de massa do tecido das pulmonares, enquanto que Galiatsou et al. realizou uma análise quantitativa volumétrica, ou seja, baseada na variação do volume pulmonar, o que novamente subestima a real quantidade de tecido.

Vejamos o seguinte exemplo:

Vamos assumir que em um paciente com SDRA o volume de tecido normalmente aerado dentro de um Voxel (unidade de volume da TC) localizado na região dependente do pulmão, com uma PEEP = 10 cmH₂O, é de 90 ml, com uma densidade absoluta de 0,13 e uma tomográfica de - 867 UH (*logo, a sua massa é de 12 gramas*). Ao diminuirmos a PEEP para 5 cmH₂O, o volume de tecido normalmente aerado dentro deste voxel foi para 70 ml (*com uma densidade absoluta de 0,17 e uma tomográfica de - 830 UH*). Por observação direta do comportamento volumétrico do tecido, podemos concluir que o quantidade de tecido normalmente aerado diminuiu com a mudança da PEEP.

No entanto, se analisarmos o comportamento da massa do tecido normalmente aerado podemos verificar que sua massa continua sendo de 12 gramas, o que agora nos permite concluir de fato que a quantidade de tecido normalmente aerado no interior do voxel não mudou com a diminuição da PEEP.

Fernandez-Bustamante et al. ⁵⁰, em um modelo de lesão pulmonar por endotoxina, encontraram um resultado muito semelhante, na distribuição do colapso pulmonar durante a posição prona.

Tawhai et al. 2009 ⁵¹, evidenciaram os efeitos da gravidade na distribuição da pressão pleural ⁴⁸ ao longo do eixo ventro – dorsal do parênquima pulmonar, utilizando modelagem por elementos finitos. Os autores observaram uma diminuição significativa do gradiente de PL na posição prona (- 4.96% / cm vs. - 4.33% / cm), prona e supina respectivamente. Entretanto, os autores confirmaram que a PL na região dependente do pulmão, tanto em supina quanto em prona, era de aproximadamente - 2 cmH₂O (Figura 25).

Desde modo, mesmo com uma diminuição do gradiente de pressões pleurais ao longo do eixo gravitacional do pulmão, a posição prona promove uma **mesma pressão transpulmonar** na região dependente do pulmão, o que explica, com elegância, os achados do nosso estudo.

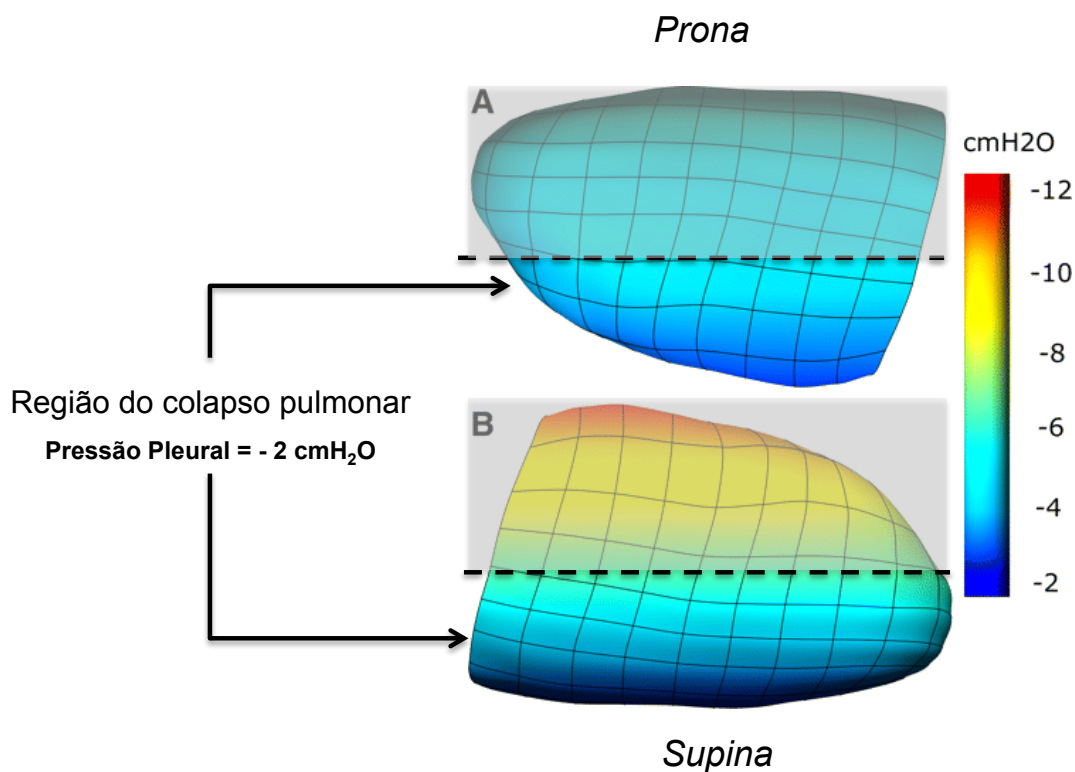


Figura 25: Pressão pleural em modelo de elementos finitos em pulmão normal, evidenciando o gradiente de PL na posição prona (A) e supina (B). Note que para as regiões dependentes do pulmão, o valor médio da PL é - 2 cmH₂O.

7.2. Efeitos da posição prona na hiperdistensão

Nos resultados apresentados, observamos que a posição prona não diminui a quantidade de hiperdistensão pulmonar.

No estudo por TIE, observamos uma redistribuição deste tecido para a região dorsal do pulmão (Figura 17) durante a posição prona, sem uma diminuição significativa. Este comportamento, pode em parte ser pelas diferenças regionais entre as regiões ventral e dorsal, uma vez que a região dorsal possui uma quantidade maior de unidades alveolares, estas agora sujeitas a uma menor pressão pleural (Figura

25) e uma maior pressão transpulmonar, mas com complacência específica menor (pelo seu tamanho e localização anatômica) contrabalanceado, as pressões transpulmonares, o que preservou funcionalmente estes esses alvéolos, não diminuindo e nem aumentando a hiperdistensão regional.

No estudo com TC, usamos um limite de densidades alternativo (-800 a -1000 UH) ao adotado classicamente (-901 a -1000 UH) para definir a hiperdistensão pulmonar. Este limite parece ser mais coerente para o estudo da hiperdistensão em pacientes com SDRA e modelos de LPA, uma vez que o edema pulmonar difuso aumenta as densidades pulmonares e pode “mascarar” a distensão física dos alvéolos. Vieira et al. estudaram a distribuição das densidades pulmonares em pacientes com SDRA e em indivíduos normais, observando que um limite de -900 UH era o que melhor separava o tecido pulmonar normalmente aerado do hiperaerado, ou hiperdistendido, nos pacientes com SDRA, minimizando os efeitos do edema pulmonar.

Carrisa et al.⁵², avaliando os efeitos da PEEP na aeração pulmonar de ovelhas lesadas em supina e prona, também utilizaram um limite de -800 UH a -1000 UH, encontrando uma porcentagem de tecido hiperdistendido em torno de 8 – 10%. No entanto, nossas observações ficaram muito limitadas, pois adquirimos apenas imagens expiratórias durante a MTP, assim, passamos a avaliar o componente de hiperdistensão assumindo que o seu comportamento funcional pode

ser avaliado pela complacência regional do tecido ^{53, 54} (ou pelo que chamamos de delta V), calculada pela seguinte expressão:

$$\Delta V_{TC} = V_{ROI} \times (H_e - H_i) / (H_i + 1000),$$

Onde; ΔV_{TC} = variação de volume regional pela TC, V_{ROI} = volume da ROI, H_e = densidade da ROI na expiração, H_i = densidade da ROI na inspiração.

Fizemos a análise em pares de PEEP, mantendo a diferença entre eles igual ao ΔP que tínhamos durante a MTP (6 cmH₂O). Desta forma avaliamos o ΔV_{TC} em dois pares de PEEP (25 – 19 e 23 – 17 cmH₂O), assumindo que o maior valor de PEEP corresponde a TC inspiratória. Observamos uma diminuição significativa, $p= 0.043$ da complacência regional em prona (figura 26), que também observamos nos dados de complacência pulmonar (não apresentados nesta tese). Desde modo, podemos observar que a posição prona também não melhorou o comportamento funcional da hiperdistensão pulmonar.

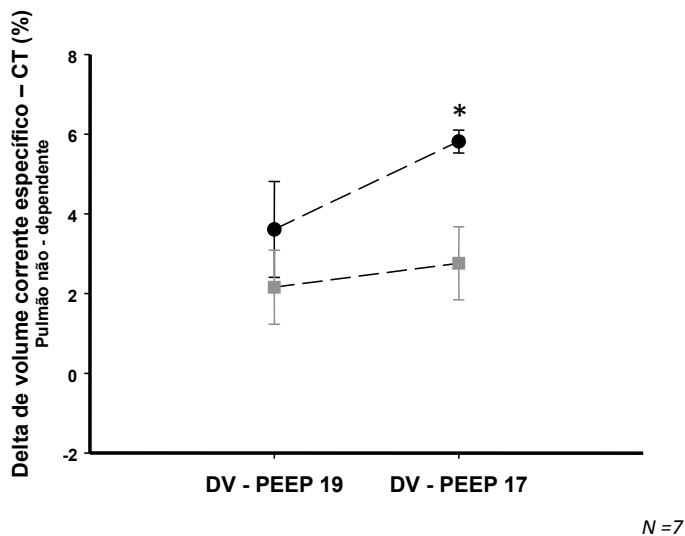


Figura 26: Delta de VT ou complacência específica medido pela TC em dois pares de PEEP. Note a diminuição significativa da complacência regional na posição prona (cinza) no par PEEP 17. * ($p = 0,043$)

7.3. Efeitos da posição prona na perfusão pulmonar

Os resultados apresentados evidenciam um efeito mínimo da posição prona sobre a distribuição da perfusão pulmonar, onde observamos uma concentração do fluxo sanguíneo na região dorsal do parênquima pulmonar em ambos os métodos (supino 76%, 73% - prona 57% , 65%) TC e TIE respectivamente.

Estudos recentes^{50, 55-60}, utilizando métodos de imagem de alta resolução espacial como a TC, RM e SPECT, evidenciaram o mesmo comportamento, onde o fluxo sanguíneo pulmonar predomina nas regiões dorsais do tecido pulmonar independente da posição corporal.

Jones, AT et al. 2001⁵⁵ evidenciou que a posição prona redistribuía a perfusão pulmonar em 27 – 41 %, suportando a ideia de

que outros fatores além da gravidade determinam a distribuição da perfusão pulmonar.

Petersson, J et al. 2007 ⁵⁸, evidenciaram que o grande efeito da posição prona ocorria no parênquima pulmonar redistribuindo ou deformando o tecido no sentido gravitacional (*Slink Effect* ⁵⁷) mas com poucos efeitos sobre a perfusão pulmonar.

Burrowes et al. 2006 ⁶¹, utilizando modelagem matemática a partir da análise tomográfica da árvore brônquica, simularam a distribuição da perfusão pulmonar com e sem gravidade, revelando também um efeito mínimo da gravidade na determinação da perfusão pulmonar e sugeriu que o grande responsável pela distribuição da perfusão pulmonar era a posição do tronco da artéria pulmonar. Em nosso estudo, realizamos duas análises; uma com e outra sem a artéria pulmonar (Figura 22) e observamos uma redistribuição significativa da perfusão pulmonar para a região 4 na posição supina, e para as regiões 2 e 4 em prona quando o vaso foi excluído das ROIs ($p = 0,03$). Entretanto, mesmo após a exclusão da artéria pulmonar, a distribuição da perfusão concentrava-se na região dorsal do pulmão, com uma perfusão relativa de 76 % na posição supina e de 57 % na posição prona.

Entretanto, outro fator importante no estudo da perfusão pulmonar é o fator de correção adotado nas análises. No grupo da TC, corrigimos a perfusão para a massa de tecido pulmonar (ml/min/100 g) e normalizamos os dados para serem expressos em porcentagem.

Chon, D. et al., 2006^{57, 62} utilizou diferentes modos de normalização do fluxo sanguíneos pulmonar, corrigindo o fluxo absoluto da ROI pelo; seu volume pulmonar, pela sua massa de tecido pulmonar, pelo seu volume total, pela fração de ar da ROI, e concluíram que o critério utilizado influencia significativamente o padrão de distribuição da perfusão ao longo das regiões pulmonares.

Logo, podemos observar que tomamos os devidos cuidados para adquirir e analisar os dados de perfusão pulmonar, bem como para interpretar os dados, mas claramente observamos que a posição prona tem um efeito muito menor sobre a perfusão pulmonar assim como observado em outros estudos.

Com esses resultados, observamos que a posição prona não oferece nenhuma vantagem no que diz respeito a proteção pulmonar apenas redistribuindo o colapso e a hiperdistensão pulmonar. A melhora significativa observada nas trocas gasosas ocorre em decorrência da melhor distribuição do colapso e da perfusão pulmonar, que na posição prona têm localizações opostas - colapso na região ventral pouco perfundida e perfusão na região dorsal bem aerada (Figura 27).

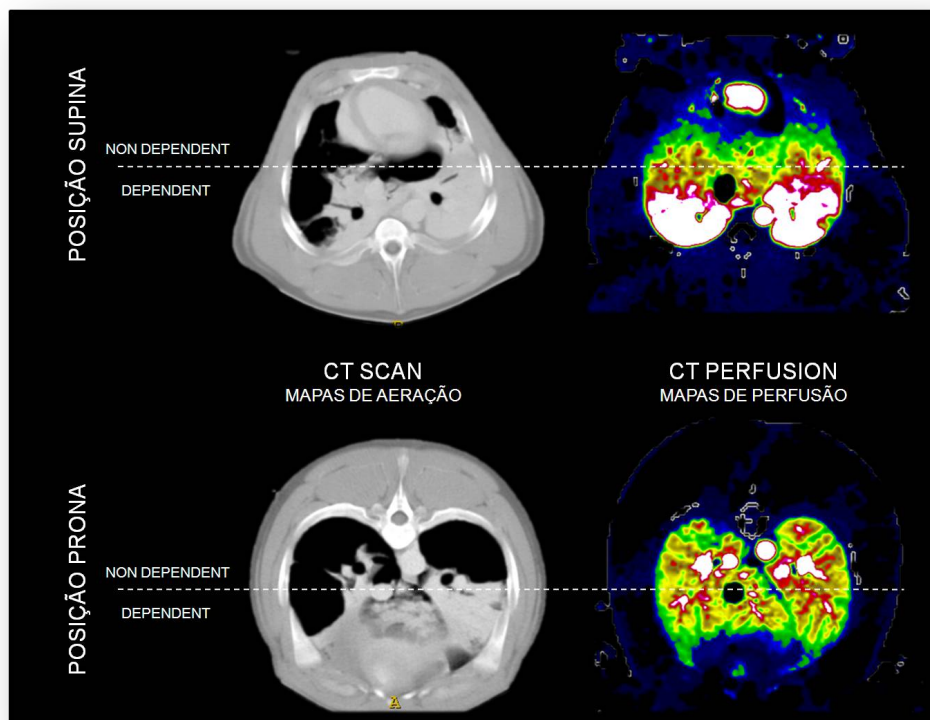


Figura 27: Mapas de aeração e de perfusão pulmonar obtidos com a TC. Observe, na posição prona, a redistribuição do colapso pulmonar para a região ventral do parênquima, que por sua vez, apresenta uma menor perfusão pulmonar.

8. Conclusão

Após o estudo dos efeitos da posição prona na distribuição regional da aeração e da perfusão pulmonar, podemos concluir que a significativa melhora das trocas gasosas durante a posição prona ocorreu por uma **“ótima” distribuição entre o colapso e a perfusão pulmonar, e não pela diminuição do colapso e da hiperdistensão pulmonar**, o que não confirma a hipótese protetora associada à posição prona.

9. Referências

1. Amato, M.B.P., et al., *Hemodynamic effects of permissive hypercapnia with high PEEP and low tidal volume in ARDS*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. 149: p. A75.
2. Egan, E.A., *Lung inflation, lung solute permeability, and alveolar edema*. J Appl Physiol, 1982. 53: p. 121-125.
3. Egan, E.A., *Response of alveolar epithelial solute permeability to changes in lung inflation*. J Appl Physiol, 1980. 49: p. 1032-1036.
4. Dreyfuss, D., P. Soler, and G. Saumon, *Mechanical ventilation-induced pulmonary edema. Interaction with previous lung alterations*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. 151(5): p. 1568-75.
5. Dreyfuss, D., P. Soler, and G. Saumon, *Spontaneous resolution of pulmonary edema caused by short periods of cyclic overinflation*. J Appl Physiol, 1992. 72(6): p. 2081-9.
6. Petty, T.L., *The use, abuse, and mystique of positive end-expiratory pressure*. Am Rev Respir Dis, 1988. 138: p. 475-478.
7. Petty, T.L., *A historical perspective of mechanical ventilation*. Crit Care Clin, 1990. 3: p. 489-504.
8. Slutsky, A.S., *Barotrauma and alveolar recruitment*. Intensive Care Med, 1993. 19: p. 369-371.

9. Slutsky, A.S. and L.N. Tremblay, *Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor?* Am J Respir Crit Care Med, 1998. 157(6 Pt 1): p. 1721-5.
10. Carvalho, C.R., et al., *Temporal hemodynamic effects of permissive hypercapnia associated with ideal PEEP in ARDS.* Am J Respir Crit Care Med, 1997. 156(5): p. 1458-66.
11. Tobin, M.J., *Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome [editorial; comment].* N Engl J Med, 2000. 342(18): p. 1360-1.
12. Snyder, J.V. and A. Froese, *The open lung approach: concept and application*, in *Oxygen Transport in the Critically Ill*, J.V. Snyder and M.R. Pinsky, Editors. 1987, Year Book Medical Publishers, Inc.: Chicago. p. 374-395.
13. Snyder, J.V., *The development of supported ventilation: a critical summary*, in *Oxygen Transport in the Critically Ill*, J.V. Snyder and M.R. Pinsky, Editors. 1987, Year Book Medical Publishers, Inc.: Chicago. p. 283-294.
14. Borges, J.B., et al., *Looking for the Best PEEP: Spiral CT Analysis, Mechanical and Physiological Parameters (abstract).* Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(3): p. A48.
15. Borges, J.B., et al., *Lung Recruitment at Airway Pressures Beyond 40 cmH₂O: Physiology, Mechanics and Spiral CT Analysis.* Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(3): p. A48.

16. Borges, J.B., et al., *Bedside detection of regional opening/closing pressures by electrical impedance vs. computed tomography (CT)*. Am. J. Respir. Crit. Care Med., 2001. 163(5): p. A755 (abstract).
17. Amato, M.B.P. and J.J. Marini, *Barotrauma, Volutrauma, and the Ventilation of Acute Lung Injury*, in *Physiological Basis of Ventilatory Support*, J.J. Marini and A.S. Slutsky, Editors. 1998, Marcel Dekker, Inc.: New York, Basel, Hong Kong. p. 1187-1245.
18. Amato, M.B.P., et al., *Mortality in 2 trials involving lung protective ventilation strategies*. Am J Respir Crit Care Med, 1999. 159(3): p. A519.
19. Amato, M.B.P., C.S.V. Barbas, and C.R.R. Carvalho, *Protective ventilation for the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 1998. 339(3): p. 196-199.
20. Cox, P.N., et al., *Fluorocarbons facilitate lung recruitment*. Intensive Care Med, 2003. 29(12): p. 2297-302.
21. Marraro, G., et al., *Perfluorocarbon broncho-alveolar lavage and liquid ventilation versus saline broncho-alveolar lavage in adult guinea pig experimental model of meconium inhalation*. Intensive Care Med, 1998. 24(5): p. 501-8.
22. Nesti, F.D., et al., *Perfluorocarbon-assisted gas exchange in gastric aspiration*. Crit Care Med, 1994. 22: p. 1445-1452.

23. Nugent, L.J., et al., *Dose maintenance for Partial Liquid Ventilation: passive heat-and-moisture exchangers*. Biomed Instrum Technol, 1999. 33(4): p. 365-72.
24. Ricard, J.D., et al., *Dose-response effect of perfluorocarbon administration on lung microvascular permeability in rats*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. 168(11): p. 1378-82.
25. Rotta, A.T. and D.M. Steinhorn, *Partial liquid ventilation reduces pulmonary neutrophil accumulation in an experimental model of systemic endotoxemia and acute lung injury*. Crit Care Med, 1998. 26(10): p. 1707-15.
26. Tütüncü, A.S., N.S. Faithfull, and B. Lachmann, *Comparison of ventilatory support with intratracheal perfluorocarbon administration and conventional mechanical ventilation in animals with acute respiratory failure*. Am Rev Respir Dis, 1993. 148: p. 785-792.
27. Wolf, S., et al., *"Ideal PEEP" is superior to high dose partial liquid ventilation with low PEEP in experimental acute lung injury*. Intensive Care Med, 2001. 27(12): p. 1937-48.
28. Broccard, A.F., et al., *Effect of position on lung injury induced by mechanical ventilation in dogs: prone versus supine*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. 151: p. A551.
29. Broccard, A.F., et al., *Influence of prone position on the extent and distribution of lung injury in a high tidal volume oleic acid model of*

- acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 1997. 25(1): p. 16-27.
30. Byford, L.J., J.H. Finkler, and A.B. Froese, *Lung volume recruitment during high-frequency oscillation in atelectasis-prone rabbits*. J Appl Physiol, 1988. 64(4): p. 1607-1614.
31. Lamm, W.J.E., M.M. Graham, and R.K. Albert, *Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 1994. 150: p. 184-93.
32. Numa, A.H., J. Hammer, and C.J.L. Newth, *Effect of prone and supine positions on functional residual capacity, oxygenation, and respiratory mechanics in ventilated infants and children*. Am J Respir Crit Care Med, 1997. 156(4): p. 1185-1189.
33. Gattinoni, L., et al., *Body position changes redistribute lung computed tomographic density in patients with acute respiratory failure*. Anesthesiology, 1991. 74: p. 15-23.
34. Liu, S., S.S. Margulies, and T.A. Wilson, *Deformation of the dog lung in the chest wall*. J Appl Physiol, 1990. 68(5): p. 1979-87.
35. Hubmayr, R.D., et al., *Topographical distribution of regional lung volume in anesthetized dogs*. J Appl Physiol, 1983. 54(4): p. 1048-56.
36. Bar-Yishay, E., R.E. Hyatt, and J.R. Rodarte, *Effect of heart weight on distribution of lung surface pressures in vertical dogs*. J Appl Physiol, 1986. 61(2): p. 712-8.

37. Albert, R.K. and R.D. Hubmayr, *The prone position eliminates compression of the lungs by the heart*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. 161(5): p. 1660-5.
38. Hoffman, E.A., *Effect of body orientation on regional lung expansion: a computed tomographic approach*. J Appl Physiol, 1985. 59(2): p. 468-80.
39. Hoffman, E.A. and E.L. Ritman, *Effect of body orientation on regional lung expansion in dog and sloth*. J Appl Physiol, 1985. 59(2): p. 481-91.
40. Hoffman, E.A., et al., *Noninvasive quantitative imaging of shape and volume of lungs*. J Appl Physiol, 1983. 54(5): p. 1414-21.
41. Mure, M., et al., *Regional ventilation-perfusion distribution is more uniform in the prone position*. J Appl Physiol, 2000. 88(3): p. 1076-83.
42. Gattinoni, L., et al., *Body position changes redistribute lung computed-tomographic density in patients with acute respiratory failure*. Anesthesiology, 1991. 74(1): p. 15-23.
43. Bone, R.C., et al., *Adult respiratory distress syndrome: sequence and importance of development of multiple organ failure*. Chest, 1992. 101(2): p. 320-326.
44. Broccard, A., et al., *Prone positioning attenuates and redistributes ventilator-induced lung injury in dogs*. Crit Care Med, 2000. 28(2): p. 295-303.

45. Galiatsou, E., et al., *Prone position augments recruitment and prevents alveolar overinflation in acute lung injury*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 174(2): p. 187-97.
46. Konstas, A.A., et al., *Theoretic basis and technical implementations of CT perfusion in acute ischemic stroke, part 1: Theoretic basis*. AJNR Am J Neuroradiol, 2009. 30(4): p. 662-8.
47. Miles, K.A., *Measurement of tissue perfusion by dynamic computed tomography*. Br J Radiol, 1991. 64(761): p. 409-12.
48. Fink, C., et al., *Effect of inspiratory and expiratory breathhold on pulmonary perfusion: assessment by pulmonary perfusion magnetic resonance imaging*. Invest Radiol, 2005. 40(2): p. 72-9.
49. Blanch, L., et al., *Short-term effects of prone position in critically ill patients with acute respiratory distress syndrome*. Intensive Care Med, 1997. 23(10): p. 1033-9.
50. Fernandez-Bustamante, A., et al., *Regional aeration and perfusion distribution in a sheep model of endotoxemic acute lung injury characterized by functional computed tomography imaging*. Crit Care Med, 2009. 37(8): p. 2402-11.
51. Tawhai, M.H., et al., *Supine and prone differences in regional lung density and pleural pressure gradients in the human lung with constant shape*. J Appl Physiol, 2009. 107(3): p. 912-20.

52. Bellardine Black, C.L., et al., *Relationship between dynamic respiratory mechanics and disease heterogeneity in sheep lavage injury*. Critical care medicine, 2007. 35(3): p. 870-8.
53. Fuld, M.K., et al., *CT-measured regional specific volume change reflects regional ventilation in supine sheep*. Journal of applied physiology, 2008. 104(4): p. 1177-84.
54. Reinhardt, J.M., et al., *Registration-based estimates of local lung tissue expansion compared to xenon CT measures of specific ventilation*. Medical image analysis, 2008. 12(6): p. 752-63.
55. Jones, A.T., D.M. Hansell, and T.W. Evans, *Pulmonary perfusion in supine and prone positions: an electron-beam computed tomography study*. J Appl Physiol, 2001. 90(4): p. 1342-8.
56. Won, C., et al., *CT-based assessment of regional pulmonary microvascular blood flow parameters*. J Appl Physiol, 2003. 94(6): p. 2483-93.
57. Hopkins, S.R., et al., *Vertical gradients in regional lung density and perfusion in the supine human lung: the Slinky effect*. J Appl Physiol, 2007. 103(1): p. 240-8.
58. Petersson, J., et al., *Posture primarily affects lung tissue distribution with minor effect on blood flow and ventilation*. Respir Physiol Neurobiol, 2007. 156(3): p. 293-303.

59. Robertson, H.T. and M.P. Hlastala, *Microsphere maps of regional blood flow and regional ventilation*. J Appl Physiol, 2007. 102(3): p. 1265-72.
60. Burrowes, K.S., E.A. Hoffman, and M.H. Tawhai, *Species-Specific Pulmonary Arterial Asymmetry Determines Species Differences in Regional Pulmonary Perfusion*. Ann Biomed Eng, 2009.
61. Burrowes, K.S. and M.H. Tawhai, *Computational predictions of pulmonary blood flow gradients: gravity versus structure*. Respir Physiol Neurobiol, 2006. 154(3): p. 515-23.
62. Chon, D., et al., *Regional pulmonary blood flow in dogs by 4D-X-ray CT*. J Appl Physiol, 2006. 101(5): p. 1451-65.