

Roberta Ribeiro De Santis Santiago

Quantificação à beira do leito do potencial de recrutamento alveolar através da tomografia de impedância elétrica em modelo experimental síndrome do desconforto respiratório agudo

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato

SÃO PAULO

2015

Roberta Ribeiro De Santis Santiago

Quantificação à beira do leito do potencial de recrutamento alveolar através da tomografia de impedância elétrica em modelo experimental síndrome do desconforto respiratório agudo

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

Programa de Pneumologia.

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

SÃO PAULO

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

De Santis Santiago, Roberta Ribeiro

Quantificação à beira do leito do potencial de recrutamento alveolar através da tomografia de impedância elétrica em modelo experimental síndrome do desconforto respiratório agudo / Roberta Ribeiro De Santis Santiago. -- São Paulo, 2015.

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

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Pneumologia 2.Unidades de terapia intensiva 3.Síndrome do desconforto respiratório do adulto 4.Suínos 5.Experimentação animal 6.Respiração artificial 7.Impedância elétrica 8.Tomografia computadorizada por raios X

Dedicatória

Aos meus amados pais: Denise e Roberto

Aos meus amados segundos pais: Helena e Francisco Amigo

Aos meus amados irmãos e sobrinhos: Anginha & Daniel e Dudu & Soraia;

Alícia & Mateus

Ao meu amado: Fernando

Agradecimentos

A lista de pessoas a agradecer é enorme.

Gostaria de agradecer a meus pais pelo simples fato de existirem. Eles me ensinam todos os dias, o tempo todo, o que fazer e muitas vezes o que não fazer também. Amo vocês infinitamente.

Aos meus irmãos Ângela e Eduardo, ou seriam aos meus amigos Ângela e Eduardo? Para nós, as 2 palavras significam a mesma coisa. Amo vocês infinitamente.

Aos meus avós paternos, Lola e Nelson, exemplos de longevidade e amor, eles ensinam a como amar a vida e não temer a velhice.

A Tia Lena e Tio Amigo que participaram da minha vida em momentos muito importantes. Eles me acolheram e me ajudaram como pais fazem com filhos. Muito obrigada!

As amigas de infância (Suzi, Renata e Helga): pela alegria, pelo carinho, pela torcida.

Aos amigos da Faculdade, das residências que sempre torceram e apoiaram.

Ao amigo Paulo, um outro irmão que a vida me deu, pelo carinho de sempre.

A Dr Odin Barbosa por me fazer adorar terapia intensiva.

A Martinha por me fazer adorar Pneumologia e foi o primeiro empurrão que recebi nesta aventura. Obrigada, muito obrigada!

Ao LIM, que não é apenas uma sala, é uma filosofia de vida. Preenchido de pessoas brilhantes nos mais diversos aspectos.

Obrigada: Neidinha, Otília e Silvinha, por toda ajuda, informações, risadas, carinho, cafés.

Obrigada: Vini, Marcelinho, Miyuki, Rollin, Takeshi, “os alemães”, Bruno, Cristiano, Alcino, Jessica.

Obrigada Carolzita (Nappi) e Shari, pelas reflexões e histórias de vida.

Obrigada Elena e Otávio, vocês fazem bem à alma.

Obrigada Erick, por traduzir para português os programas que usamos e por toda ajuda de sempre.

Obrigada Dri, por tudo que você me ensinou desde a usar a Impedância até a pesquisa clínica.

Obrigada: Toufen, melhor colega de trabalho não há!

Obrigada Raquel Belmino, pelas risadas, pela companhia, pela ajuda e pelos conselhos.

Obrigada Dr Paulo Cardoso, pela generosidade e paixão pela pesquisa.

Obrigada Edu e Mauro, vocês realmente são pessoas incríveis, de uma inteligência e generosidade fora do comum.

Obrigada Ozires, você para mim é um exemplo de alegria e determinação, além de uma mãe maravilhosa.

Obrigada Tatita, por ser essa doçura de pessoa, de levar sempre calma e tranquilidade para perto de nós.

Obrigada Susi Gomes, por tudo, tudo, tudo, tudo....que você me ensina desde que entrei no LIM pela primeira vez, meu anjo da guarda, amiga de todas as horas e desabafos.

Obrigada Dr Marcelo, por ser o nosso Cientista, trazer perguntas e depois respostas, vibrar com cada resultado, apostar nas pessoas que mal conhece. Fazer ciência é um ato de fé, e o senhor faz isso todos os dias.

Obrigada Dr Carlos Carvalho, pela oportunidade de vir para cá e por todas as outras que se seguiram. O senhor é um grande líder.

Obrigada Fernando, pelo amor, pela companhia, pela torcida, pela ajuda, pelos conselhos. Obrigada por existir e estar na minha vida neste momento.

São muitas pessoas, é muito difícil colocar todas aqui, recebam o meu obrigada!!!

Eu mudei a minha vida para esta tese, mas esta tese me mudou muito mais através de todos vocês.

Sejam felizes e muito obrigada mais uma vez!

Sumário

Resumo

Abstract

1.INTRODUÇÃO	2
1.1.MANOBRA DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR (MRA)	5
1.1.1.Definição.....	5
1.1.2.Objetivos principais.....	6
1.1.3.Técnicas de recrutamento alveolar	7
1.1.3.1.Inflação sustentada	7
1.1.3.2. A manobra de recrutamento prolongada (cíclica)	7
1.1.3.3. Modo PCV com ΔP fixo e escalada de PEEP (cíclica)	8
1.1.4. Complicações	10
1.1.5. Limitações	11
1.2.POTENCIAL DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR (PRA)	11
1.2.1.Tomografia computadorizada de tórax.....	12
1.2.2. Mistura venosa (<i>shunt</i>).....	13
1.2.3. Mecânica pulmonar	15
1.2.3.1.Curva pressão volume (curva P-V).....	15
1.2.3.2.Volume pulmonar ao final da expiração (em inglês EELV)	15
2. HIPÓTESE.....	22
3.OBJETIVOS.....	24

4. MATERIAL E MÉTODO	26
4.1. Comitê de ética.....	26
4.2. Sujeito do estudo.....	26
4.3. Locais do estudo	26
4.3.1.Equipamentos.....	26
4.4. Preparo do animal.....	27
4.5. Tomografia por impedância elétrica de tórax	29
4.6. Modelo experimental de SDRA.....	29
4.6.1.Manobra de homogeneização pulmonar e gasometria arterial de exclusão	29
4.6.2. Lavagem total pulmonar	30
4.6.3. Ventilação mecânica lesiva	31
4.6.4. Gasometria arterial padrão.....	32
4.7. Tomografia computadorizada	34
4.8. Protocolo de recrutamentos alveolares	35
4.8.1. Manobras de recrutamento alveolar de rastreo	35
4.8.2. Manobra de homogeneização	38
4.8.3. Manobra de recrutamento alveolar máximo	38
4.9.Análise dos dados	40
4.9.1Medida de shunt.....	40
4.9.2.Medida de complacência global.	40

4.9.3. Tomografia computadorizada	41
4.9.4. Tomografia por impedância elétrica.....	43
4.9.5. Método estatístico.....	45
5. RESULTADOS.....	48
5.1. Medidas iniciais e homogeneização	48
5.2. Escolha do intervalo de densidade para avaliação da massa (%) de tecido pulmonar aerado.....	51
5.3 Manobras de recrutamento de rastreio e de recrutamento máximo.....	52
5.4 Regressões lineares e correlações entre Z_{sum} e conteúdo de gás	57
5.5 Regressão entre a complacência regional e massa (%) de tecido pulmonar aerado.....	61
5.7 Regressões lineares múltiplas entre: Massa(%) tecido aerado, Deslocamento vertical de volume e complacência regional ajustada para hiperdistensão.....	64
5.8 Comportamento dos animais 1 e 6 durante a Manobra 35.....	65
6. DISCUSSÃO	70
7. CONCLUSÕES.....	74
8. BIBLIOGRAFIA	76

Resumo

De Santis Santiago, RR. Quantificação à beira do leito do potencial de recrutamento alveolar através da tomografia de impedância elétrica em modelo experimental síndrome do desconforto respiratório agudo [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo;2015.

Título: Quantificação à beira do leito do potencial de recrutamento alveolar através da tomografia de impedância elétrica em modelo experimental síndrome do desconforto respiratório agudo

Introdução: A síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) tem como parte do seu tratamento uma ventilação mecânica adequada. A manobra de recrutamento alveolar (MRA) faz parte de um grupo de estratégias empregadas nos quadros moderados e graves. A MRA consiste na aplicação de um aumento de pressão transitório e controlado nas vias aéreas no intuito de abrir alvéolos previamente colapsados. A Tomografia de Impedância Elétrica (TIE) se mostra uma ferramenta, à beira leito, útil na monitoração e melhor execução da MRA sendo capaz de avaliar o potencial de recrutamento alveolar (PRA). **Objetivos:**1) medir o PRA, após MRA máxima, através do ganho de complacência regional calculado pixel a pixel pela TIE e corrigido para hiperdistensão pulmonar. 2) estimar precocemente o PRA, através das manobras de recrutamento de rastreo propostas, utilizando a TIE. 3) Elucidar o valor do “deslocamento vertical de volume” pulmonar numa mesma pressão (através da TC e da TIE) como índice de recrutamento alveolar. **Método:** Avaliamos o PRA em um modelo experimental de SDRA durante a realização de 3 propostas de manobra de recrutamento submáximas –chamadas de “manobra de recrutamento de rastreo” e posterior manobra de recrutamento máxima. Utilizamos 7 suínos da raça Landrace. Os animais foram sedados e intubados, em seguida, submetidos ao modelo experimental de SDRA desenvolvido pelo Laboratório de investigação médica nº09, da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (LIM-09). Ao término da lesão, cada animal recebeu uma sequência randomizada de manobras de recrutamento de rastreo propostas (Pressões inspiratórias de 30, 35 e 40 cmH₂O) seguidas da manobra de recrutamento máxima (Pressão inspiratória de 60 cmH₂O). Os animais foram monitorados com TIE e Tomografia computadorizada por raio X (TC) durante todas as manobras de recrutamento. As análises foram realizadas pelo programa estatístico IBM® SPSS® Statistics 9.0 e 20.0.**Resultados:**1) a TIE é capaz de identificar o recrutamento alveolar quando comparada a TC de tórax - padrão ouro. 2) comparamos as manobras de recrutamento de rastreo e o recrutamento parcial obtido nas manobras de pressão inspiratória de 30 e 35 cmH₂O apresentou uma correlação alta com o recrutamento obtido na manobra de recrutamento máxima.3) A correlação entre a medida de recrutamento nas TCs dinâmicas

e volumétricas com os valores de impedância (Z) obtidos foi alta e com significância estatística. **Conclusões:** A TIE é capaz de avaliar o recrutamento alveolar a beira leito e a aplicação de uma manobra de recrutamento de rastreo (pressão inspiratória de 30 ou 35 cmH₂O) pode ser útil para uma manobra de recrutamento máxima mais segura e eficaz. O deslocamento vertical parece representar fenômenos combinados, não apenas recrutamento.

Descritores: Pneumologia; Unidade de terapia intensiva; Síndrome do desconforto respiratório agudo; Experimentação animal; suínos, Respiração artificial; Impedância elétrica; Tomografia computadorizada por raio X.

Abstract

De Santis Santiago, RR. Bedside quantification of alveolar recruitment potential using electrical impedance tomography in an experimental model of acute respiratory distress syndrome. [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo" ;2015.

Title: Bedside quantification of alveolar recruitment potential using electrical impedance tomography in an experimental model of acute respiratory distress syndrome.

Introduction: The acute respiratory distress syndrome (ARDS) treatment demands a proper mechanical ventilation strategy. The alveolar recruitment maneuver (ARM) is an intervention applied in moderate and severe cases of ARDS. ARM is a transitory and controlled increase in mechanical ventilator pressure delivered to the lungs aiming to open previously collapsed alveoli. The electrical impedance tomography (EIT) is a valuable tool at bedside; it is able to monitor and to help during an ARM performance through the estimation of the alveolar recruitment potential (ARP). **Objectives:** 1) To measure the ARP with the EIT as a regional compliance improvement quantification calculated pixel-by-pixel and adjusted for lung hyperdistention after a maximum recruitment maneuver. 2) To estimate earlier the ARP using the EIT through a screening recruitment maneuver. 3) To evaluate the volume vertical displacement at the same pressure as alveolar recruitment index using EIT and CT. **Methods:** we evaluated the ARP in an experimental model of ARDS during the performance of three proposed sub-maximal ARMs – called "screening recruitment maneuvers" followed by a maximum ARM. We studied 7 Landrace race pigs. Subjects were sedated, intubated and submitted to the ARDS experimental model developed at Medical investigation laboratory n ° 09, University of São Paulo. In the end of the lung injury, each pig received a randomized sequence of screening recruitment maneuvers (inspiratory pressures of 30, 35 and 40 cmH₂O) followed by a maximum recruitment maneuver (inspiratory pressure of 60 cmH₂O). EIT and x-ray computed tomography (CT) monitored the steps of each recruitment maneuver. Data analysis performed at IBM® SPSS® Statistics 20.0. **Results:** 1) EIT is able to identify ARP when compared with CT (gold standard). 2) We compared the 3 screening recruitment maneuvers; the partial recruitment obtained in the screening maneuvers using inspiratory pressures of 30 and 35 cmH₂O showed a significant correlation with the maximum recruitment maneuver. 3) We found a high and significant correlation between impedance (Z) and the alveolar recruitment measurement – in both dynamic and volumetric CTs. **Conclusions:** EIT is able to evaluate the ARP at bedside and the use of a screening recruitment maneuver (Inspiratory pressures of 30 or 35 cmH₂O) could promote a more safe and efficient maximum alveolar recruitment. The volume vertical displacement seems to be a combination of events, not only recruitment.

Descriptors: Pulmonary medicine; Intensive care unit; Acute respiratory distress syndrome; Animal experimentation; pigs; artificial ventilation; Electric impedance; Tomography, X-ray computed.

INTRODUÇÃO

1.INTRODUÇÃO

O conceito de SRDA evoluiu desde sua primeira descrição em 1967[1]. Em 2012 foi publicada sua proposta de definição mais recente^[2].

A fisiopatologia em sua essência permanece a mesma: lesão pulmonar aguda, difusa e inflamatória levando a um aumento da permeabilidade vascular, aumento do peso pulmonar e perda de aeração do tecido pulmonar. Clinicamente, os achados são hipoxemia, aumento de *shunt*, aumento de espaço morto, queda de complacência e opacidades radiológicas bilaterais (melhor caracterizadas por uma TC com aumento de peso pulmonar e redução da aeração). Histologicamente, dano alveolar difuso (edema, inflamação, membrana hialina ou hemorragia)^[2].

Por outro lado, a SDRA foi dividida em 3 categorias de hipoxemia: leve ($200\text{mmHg} < P/F \leq 300$ com $PEEP$ ou $CPAP \geq 5$ cmH_2O), moderada ($100\text{mmHg} < P/F \leq 200$ com $PEEP \geq 5$ cmH_2O) e grave ($P/F \leq 100$ com $PEEP \geq 5$ cmH_2O). A nova definição estipulou um critério mais exato de tempo (7 dias), reclassificou a oxigenação, incluiu uma PEEP mínima e simplificou a avaliação do edema hidrostático.^[2, 3]

A ventilação mecânica, como parte do tratamento da SDRA, é capaz de desempenhar um papel terapêutico fundamental (transporte de oxigênio a órgãos e tecidos, eliminação de CO_2 , alívio de sobrecarga na musculatura respiratória, estabilidade alveolar) ou lesivo (grandes volumes absolutos gerando hiperdistensão regional de alvéolos abertos ou pequenos volumes

levando a abertura e fechamento cíclicos de alvéolos colapsados). Logo, a ventilação mecânica também é capaz de perpetuar ou gerar lesão pulmonar.^[4]

Inicialmente, o alvo nos ajustes da VM era manter uma troca gasosa adequada independentemente do volume corrente utilizado, que poderiam atingir até 10 a 15 ml/Kg. Na década de 70, um experimento sobre a elasticidade pulmonar descreveu o provável comportamento na fronteira entre os alvéolos normalmente ventilados (“abertos”) e os alvéolos colapsados durante a VM. Há uma interdependência alveolar e as regiões com ventilação preservada podem ao longo do tempo também adoecer se submetida às pressões “destinadas” às regiões doentes. Por exemplo, uma pressão transpulmonar de 30 cmH₂O é capaz de gerar forças de cisalhamento de até 140 cmH₂O no limite entre alvéolos abertos e fechados^[5-7]

À medida que os estudos em SDRA progrediram, as evidências sobre a VILI se acumularam e influenciaram novas estratégias de ventilação. Então, deu-se a migração de uma ventilação onde o principal objetivo era uma troca gasosa ideal, para uma ventilação disposta a reduzir a resposta inflamatória e onde a troca gasosa garantisse a manutenção da vida.^[4, 5, 8, 9]

A estratégia protetora de ventilação compreende um grupo de ajustes na VM em constante aprimoramento.

Amato et al. estudou a aplicação de Vt6 ml/kg, modos ventilatórios com menores pressões finais inspiratórias e manobras de recrutamento para manter a PEEP acima do ponto de inflexão inferior da curva PV estática do

sistema respiratório. Os primeiros resultados foram: melhora de complacência pulmonar, melhora na relação P/F, redução da fração de shunt, menos tempo com FiO_2 elevadas traduzidos em uma melhor função pulmonar e maior incidência de desmame da VM.^[8] Ao atingir 53 pacientes, as mudanças propostas pelo grupo levaram uma redução significativa na mortalidade em 28 dias com grande repercussão no meio científico.^[10]

Em seguida, o grupo ARDSnet avaliou 861 pacientes divididos em 2 grupos, aqueles ventilados com V_t convencional na época (12 ml/kg) ou com V_t baixo (6 mL/kg) refletindo em uma redução de 22% na mortalidade.^[11]

Por um lado, Amato et al^[10] e Villar et al^[12] observaram redução de mortalidade com a combinação baixo V_t e maiores PEEPs (ajustadas pela curva PV) quando comparados à estratégia convencional da época. Por outro lado, 2 estudos comparando grupos de ventilação protetora com diferentes valores de PEEP (ajustadas pela tabela PEEP x FiO_2), não encontraram diferença entre os grupos nos desfechos: dias livres de VM, dias livres de UTI ou mortalidade por todas as causas.^[13, 14]

Além disso, Terragni et al^[15] demonstraram que uma ventilação protetora baseada em um V_t próximo a 6ml/kg e pressão de platô limitada a 30 cmH₂O não foram suficientes para evitar VILI, principalmente em pacientes com maiores áreas de colapso.

Apesar de um grande progresso nos ajustes da ventilação protetora, questões como o ajuste do volume corrente e o real papel de maiores PEEPs estimularam uma melhor investigação de outro aspecto da VM: o

delta de pressão ($\Delta P = P_{\text{plato}} - \text{PEEP}$). O ΔP (“*driving pressure*”) representa a quantidade de deformação cíclica do parênquima pulmonar imposta pela ventilação mecânica em unidades pulmonares preservadas. Sendo assim, o aumento da *driving pressure* foi associado a uma maior mortalidade com risco relativo de 1,41 (IC 95%; 1,31 – 1,51, $p < 0,001$) como demonstrado por Amato et al.^[16] Na discussão, a publicação tenta explicar os resultados de estudos onde o efeito de maiores PEEPs foi negativo quanto a sobrevida dos pacientes.^[13, 14] Provavelmente, incrementos de PEEP serão protetores apenas quando levarem a uma melhora da mecânica pulmonar onde para um menor ΔP o mesmo V_t seja fornecido.^[16]

Dentro da discussão sobre escolha da PEEP ideal há um espaço para as manobras de recrutamento alveolar. A combinação PEEP maiores e recrutamento alveolar é proposta como medida para redução de regiões pulmonares não aeradas.

1.1.MANOBRA DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR (MRA)

1.1.1.Definição

A MRA consiste na aplicação de um aumento de pressão transitório e controlado nas vias aéreas no intuito de abrir alvéolos previamente colapsados. ^[17-20]

Pela lei de Laplace, a pressão (P) necessária para estabilizar um alvéolo é inversamente proporcional ao raio (r) deste alvéolo e diretamente proporcional a duas vezes tensão superficial (2γ) da interface ar-líquido ($P=2\gamma/r$). Por outro lado, uma vez vencida a pressão de abertura dos menores raios, uma pressão menor é capaz de manter o mesmo alvéolo estável – princípio da histerese pulmonar. Assim, um pulmão “aberto” significaria que uma pressão mínima aplicada é capaz de garantir o mínimo de atelectasia e uma troca gasosa ótima. [17-19, 21]

A MRA tem três momentos: 1) Aumento de pressão inspiratória (P_{insp}) para determinar a pressão de abertura crítica e abrir os alvéolos colapsados; 2) Diminuição da pressão para determinar a pressão mínima capaz manter o pulmão aberto; 3) Nova manobra de abertura e instalação de PEEP mínima necessária. [18] (Figura 1)

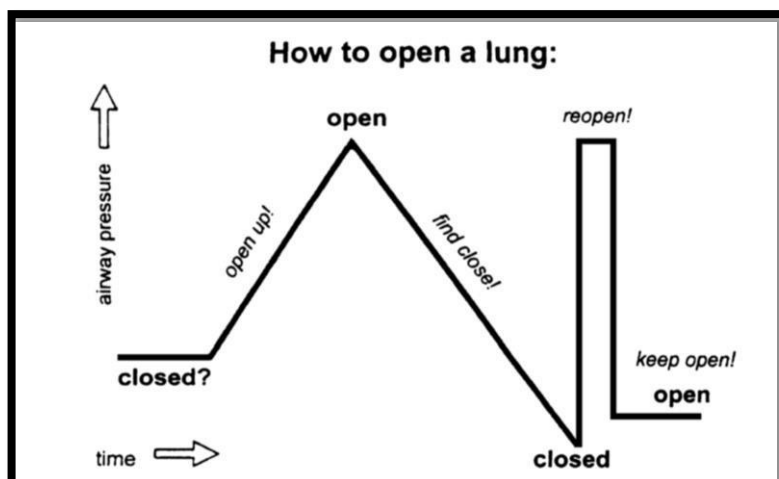


Figura1: Conceito “Open Lung Approach”. Lachmann B, 2002.

1.1.2. Objetivos principais

Estabilizar alvéolos e evitar a perda de volume pulmonar.

Reduzir shunt.

Melhorar oxigenação.^[20, 22]

1.1.3. Técnicas de recrutamento alveolar

De maneira geral, as técnicas de recrutamento são divididas em 2 grandes grupos: insuflações sustentadas ou cíclicas.^[23]

1.1.3.1 Inflação sustentada

Método mais conhecido e corresponde a aplicação de um CPAP variável. Os ajustes de pressão costumam ficar entre 30 e 60cmH₂O e são mantidos por 15 a 60 s. o CPAP aplicado costuma variar de 20 e 45 cmH₂O , sendo mais frequente a pressão positiva de 40 cm H₂O aplicada por 40 s.^[10, 22, 24-26](Figura2) Entretanto, a sua eficácia é questionada, picos de pressão são liberados de forma rápida causando uma distribuição desigual e podendo levar a hiperdistensão com e piora dos marcadores de potencial lesão epitelial^[24, 27, 28].

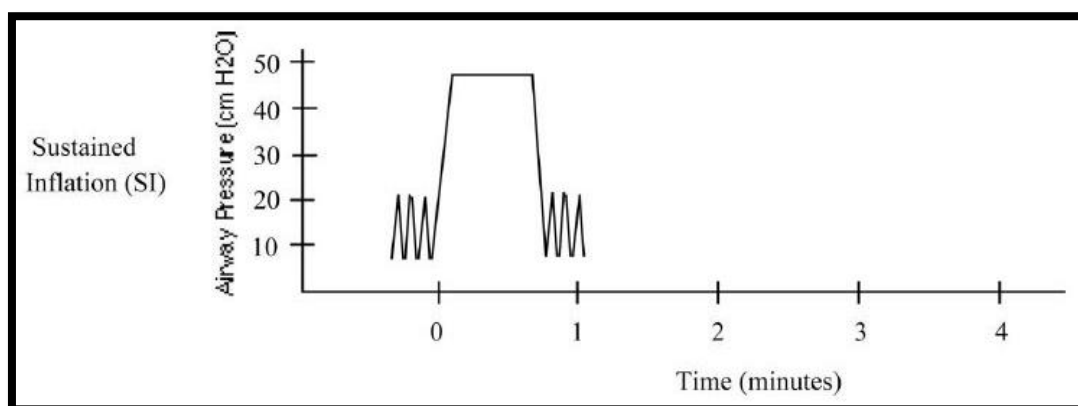


Figura 2: Exemplo de manobra de inflação sustentada. Lim SC, 2004.

1.1.3.2. A manobra de recrutamento prolongada (cíclica)

Consiste em uma PEEP fixa e aumento da pressão inspiratória de forma limitada, apresentou uma melhora da função pulmonar com menos dano ao epitélio pulmonar. ^[29] (Figura 3)

1.1.3.3. Modo PCV com ΔP fixo e escalada de PEEP (cíclica)

Os incrementos de PEEP já foram realizados de 2 formas: intercalando períodos de estresse (onde ocorrem os aumentos de PEEP) e repouso^[27] ou aumento da PEEP em crescente até pressão inspiratória máxima.^[30, 31]

Esta técnica apresenta um aumento mais pronunciado na oxigenação e uma maior reversão da atelectasia quando comparada a inflação sustentada. ^[27, 30, 32]

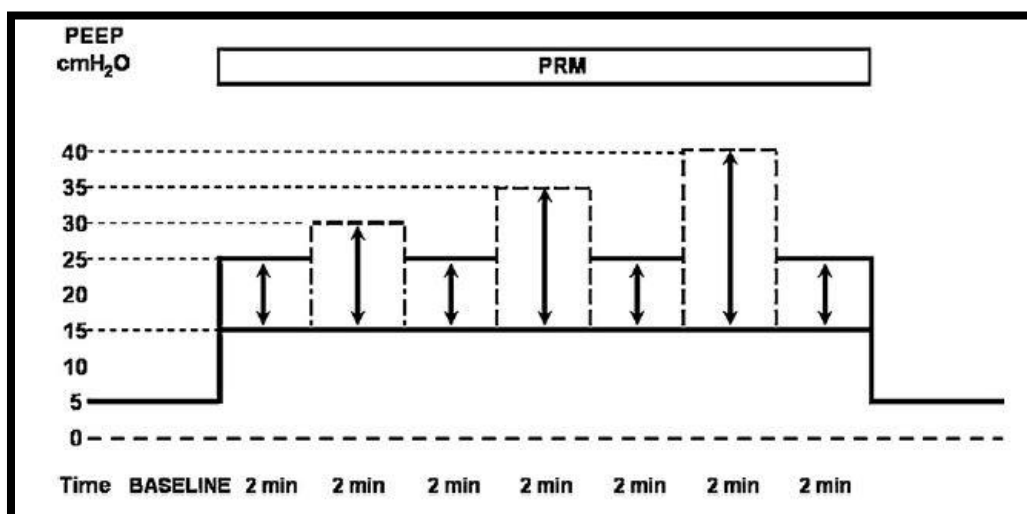


Figura 3: Exemplo de manobra de recrutamento prolongada, onde a PEEP é mantida estável com aumentos de delta de pressão. Rzezinski A, 2009.

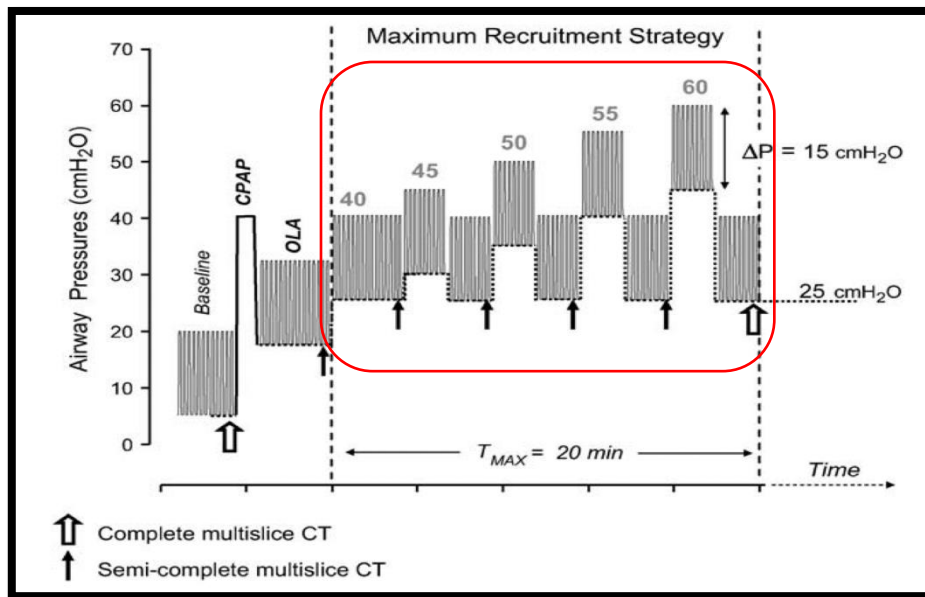


Figura 4: Destacado em vermelho, exemplo de manobra de recrutamento alveolar com delta de pressão fixo e PEEPs crescentes. Borges JB, 2006.

Manobra de recrutamento máxima demarcada em vermelho (figura 4), realizada em PCV, FR 10 ipm, períodos de 2 minutos de estresse com valores crescentes de PEEP se alternam com períodos de descanso.

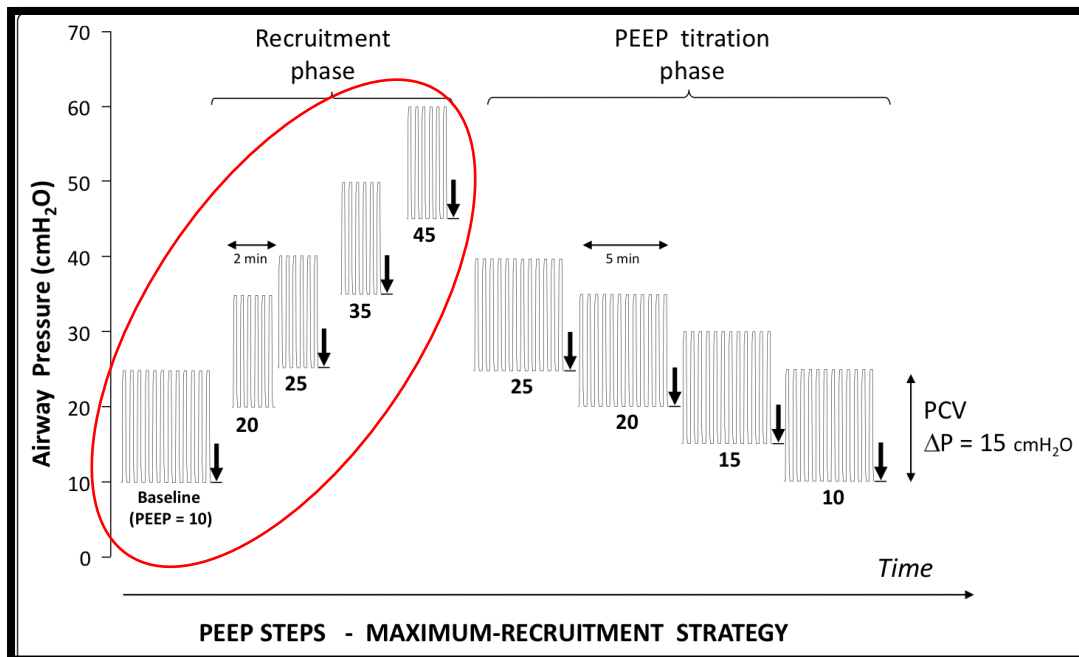


Figura 5: Destacado em vermelho novamente um exemplo de manobra de recrutamento com Delta de pressão fixo e PEEPs crescentes, neste exemplo não ocorre o "descanso" entre as etapas. Matos, GFJ, 2012.

Destaca-se em vermelho a etapa de recrutamento (figura 5) que parte de uma medida basal na PEEP = 10 cmH₂O subindo até a PEEP máxima = 45 cmH₂O gerando uma pressão inspiratória de platô de 60 cmH₂O.

1.1.4 Complicações

Em relação às complicações da MRA, Fan *et al*^[20], em sua revisão sistemática, avaliaram 31 estudos (985 pacientes). As complicações mais frequentes foram: hipotensão (12%) e dessaturação (8%). Além disso, eventos mais sérios como barotrauma (1%) e arritmias (1%) foram incomuns.

No estudo de Hodgson et al^[33], 8 pacientes apresentaram dessaturação e hipotensão transitórios (apenas durante a estratégia de recrutamento máximo) seguidos melhora da fração de shunt, oxigenação e complacência ao término da manobra de recrutamento máxima.

No entanto, alguns cuidados podem minimizar as complicações de uma MRA: 1. Otimização de volume vascular 2. Uso de vasopressores 3. Manobras de recrutamento cíclicas apresentam menor impacto^[26, 27].

1.1.5 Limitações

A variabilidade metodológica dos estudos, a gravidade e o momento (precoce x tardio) da lesão dificultam a comparação dos vários estudos quanto ao impacto da MRA. ^[34]

Portanto, a quantificação alvéolos potencialmente recrutáveis ajudaria a avaliar melhor a resposta a MRA e seu impacto no tratamento da SDRA. ^[23, 35-37]

1.2. POTENCIAL DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR (PRA)

O recrutamento foi definido com a diferença de tecido não aerado entre duas condições ventilatórias distintas. ^[38-40]

A TC é o padrão-ouro na avaliação do PRA. Contudo, existem limitações para seu uso corriqueiro: imagem estática da situação pulmonar em pacientes com quadro clínico instável, além do risco de se transportar pacientes graves até a sala do exame. ^[41]

Desse modo, um método capaz de avaliar o PRA à beira leito é de grande utilidade e ser comparado a TC fará parte de sua validação.

1.2.1. Tomografia computadorizada de tórax

O uso da TC de tórax revelou a heterogeneidade da lesão pulmonar, sendo capaz de diferenciar recrutamento de inflação, e colaborou intensamente para a compreensão da SDRA^[39, 42]

A TC permite uma análise quantitativa do tecido pulmonar. A atenuação do raio X no tecido é representada em UH (unidade Hounsfield). Este número é obtido em um dado voxel (menor elemento de volume utilizado para construção da imagem) através da porcentagem de radiação absorvida por aquele volume pulmonar. ^[39]

Apesar de garantir uma quantificação do tecido pulmonar, os métodos de cálculo do recrutamento utilizando a TC variam entre os estudos.

Gattinoni et al^[35]. e Caironi et al^[40] classificaram os pacientes com SDRA em 2 grupos (baixo x alto PRA). Eles aplicaram uma MRA com pressão inspiratória final de 45 cmH₂O e 2 valores de PEEP (5 ou 15 cmH₂O) e calcularam o PRA. Através de TC, os pesquisadores mediram a recrutabilidade como a porcentagem de peso pulmonar atribuído a tecido não aerado que teve sua aeração restabelecida ao receber uma pressão inspiratória de 45 cmH₂O e uma PEEP de 5 cmH₂O. Por fim, concluíram que PRA é muito variável e geralmente baixo. ^[35]

Em contrapartida, Borges et al^[27] conseguiram recrutar o pulmão da maioria dos pacientes estudados (24/26) utilizando pressões inspiratórias maiores (até 60 cmH₂O) com posterior titulação da PEEP. Além disso, o cálculo do colapso utilizando a massa de tecido não aerado apresentou uma melhor correlação com a fração de shunt calculada quando comparado ao uso do volume de pulmão não aerado.

Do mesmo modo, de Matos et al^[30] realizaram MRA (P_{insp} de até 60 cmH₂O) seguida de titulação da PEEP guiados por TC em 51 pacientes e obtiveram um potencial de recrutamento alveolar de 45%. O PRA foi calculado como a massa de tecido colapsado que pode ser reaerado ao se partir da PEEP basal (10 cmH₂O) até a PEEP máxima (45 cmH₂O) dividida pelo total de massa pulmonar da seção tomografada.

Os resultados apresentados por Borges et al^[27] e de Matos et al^[30] confrontam os de Gattinoni et al.^[35] Uma possível explicação para a diferença nos resultados pode estar nas pressões utilizadas. Assim, a P_{insp} de 45 cmH₂O e a PEEP de 5 cmH₂O estariam fora do intervalo das pressões de abertura e fechamento apresentadas pela maioria dos pacientes com SDRA.

1.2.2. Mistura venosa (*shunt*)

Uma variável fisiológica é uma alternativa ao se tentar estimar à beira leito o recrutamento pulmonar funcional. [43]

O *shunt* fisiológico corresponde a mistura venosa calculada pela fórmula padrão (figura 6) quando se dispõe de amostras de sangue venoso misto e arterial. Na falta da amostra venosa mista, o método de Riley pode ser utilizado para calcular um *shunt* fisiológico aproximado usando o valor fixo de $\Delta C_{a-v} O_2 = 4,3 \text{ mL /dL}$. [44, 45]

$$\textit{Shunt} = (C_{cO_2} - C_{aO_2}) / (C_{cO_2} - C_{vO_2})$$

Onde:

C_{cO_2} = conteúdo capilar de O_2

C_{aO_2} = conteúdo arterial de O_2

C_{vO_2} = conteúdo venoso de O_2

Figura 6: Fórmula do shunt.

Reske et al^[45] avaliaram dados teóricos e experimentais e demonstraram uma forte correlação entre o shunt fisiológico e o shunt aproximado calculado pela fórmula de Riley. Depois, descreveram em pacientes, uma forte correlação linear entre o shunt aproximado (fórmula de Riley) e o shunt calculado pela TC. A correlação ficou ainda mais forte quando o valor de %massa de pulmão não aerado considerou o intervalo [-200 a 100] UH em sua quantificação. Para estas análises, a ventilação foi realizada com $FiO_2=1$ e a vasoconstrição hipoxica foi tida como atenuada pela inflamação sistêmica.

1.2.3 Mecânica pulmonar

As medidas de mecânica pulmonar são um método à beira leito por essência.

1.2.3.1. Curva pressão volume (curva P-V)

Os pontos de inflexão (superior e inferior) da curva P-V guiaram o ajuste da PEEP ideal no advento da ventilação protetora^[8, 10]

Desde então, inúmeras formas de curva P-V foram testadas na busca por uma medida de recrutamento. Dentre os métodos, aquele onde a sobreposição de curvas P-V, construídas em diferentes valores de PEEP, identificou um deslocamento no eixo do volume na mesma pressão (denominado “recrutamento”).^[46]

1.2.3.2. Volume pulmonar ao final da expiração (em inglês EELV)

O aumento da PEEP está associado ao aumento do EELV. Assim, a medida do EELV pode contribuir na avaliação do PRA.^[47]

Katz et al^[48] descreveram o método Δ EELV onde uma mudança progressiva de volume ocorre no primeiro ciclo após uma mudança de PEEP. Esta mudança de volume está atrelada a complacência do sistema respiratório, portanto um volume predito mínimo pode ser estimado ao se multiplicar a complacência total do sistema respiratório pela Δ PEEP. Por este método, qualquer variação de volume quando aplicada uma mudança de PEEP que fique acima do mínimo predito é considerado recrutamento.

Por fim, Dellamonica et al^[37] combinaram os 2 métodos: mediram o valor de volume recrutado pela técnica da curva P-V e calcularam o volume estimado de recrutamento alveolar induzido pela PEEP pela técnica de Δ EELV. A correlação encontrada entre estes 2 métodos foi de 0,68 ($p=0,002$). O valor de Δ EELV/CRF diferenciou os pacientes entre maior e menor recrutabilidade. O ponto de corte (Δ EELV/CRF) com maior acurácia, entre maiores e menores recrutadores foi 73%.

Contudo, alguns estudos discutem se o deslocamento vertical da curva P-V na mesma pressão seja totalmente causado pelo recrutamento alveolar. ^[46, 49]

Stahl et al^[50] questionaram o PRA avaliado pelo método Δ EELV, uma vez que os pacientes de melhor condição clínica tinha um maior volume de recrutamento estimado^[37]. Então, decidiram comparar o método de Δ EELV entre pulmões saudáveis e com SDRA. O estudo descreveu um volume de recrutamento (Vrec) 2 vezes maior no grupo com pulmão normal. Além disso, uma forte correlação entre o Vrec e a capacidade inspiratória foi encontrada para os pulmões normais e com SDRA. Provavelmente, esta medida de Vrec também leva em consideração a inflação de unidades alveolares já abertas o que por definição não representaria recrutamento. Os valores extraídos de uma curva P-V pulmonar podem levar a conclusões erradas dependendo da pressão ou volume eleitos como referência para as comparações.^[51] Portanto, a escolha e interpretação adequadas da função matemática que ajustará os valores da curva P-V são fundamentais.

Salazar^[52] propôs uma função exponencial para ajustar os dados de uma curva P-V pulmonar, o que permitiria avaliar a perda da elasticidade pulmonar em altas pressões. Modelar a curva P-V pela exponencial significará que só existe hiperdistensão. O valor de k na fórmula representa um índice de distensibilidade.

$$V = (A - B e^{-kP}) \text{ onde,}$$

V = volume

A = capacidade pulmonar total

B e k = representando a distensibilidade do pulmão

Figura 7: Modelagem exponencial de curva (P-V). Salazar E, 1964.

O trabalho que levou a equação publicada por Salazar foi baseado em curvas P-V de pulmão inteiro. Desse modo, fica difícil determinar quanto do valor medido foi influenciado pelo *tidal recruitment* (insuflação gerada pelo V_t)

1.2.4 Tomografia por impedância elétrica.

Bioimpedância contempla as propriedades elétricas dos tecidos biológicos e é medida quando uma corrente os atravessa. As 2 principais propriedades da Impedância são resistência e capacitância. Resistência é a medida de quanto um elemento se opõe à passagem de elétrons, e, nos tecidos vivos, à passagem de íons entre as células. Assim, as 3 propriedades que regem o fluxo da eletricidade são: potencial elétrico, corrente e resistência^[53].

Dentro do tórax, a variação de impedância elétrica é fortemente relacionada a eventos cardíacos e pulmonares. A Impedância é expressa em ohms e designada pela letra Z. [53-55]

Assim, a TIE é uma tecnologia sem radiação, não invasiva, a beira-leito, capaz de monitorar ventilação pulmonar^[56, 57]. O equipamento pode ser composto de um número variável de eletrodos, aderidos a superfície torácica de forma circunferencial, igualmente espaçados e em topografia do 4º espaço intercostal, onde correntes elétricas inócuas (5-12 mA) são injetadas em um par de eletrodos, enquanto os demais medem a diferença de potencial gerada pela passagem de corrente. Depois, esta informação elétrica é transformada em imagem bidimensional sensível a variações regionais de ventilação. O equipamento Enlight® (Timpel, São Paulo, Brasil) é capaz de gerar 50 imagens por segundo utilizando 32 eletrodos^[56]

A TIE pode quantificar a distribuição do volume corrente em pacientes em ventilação mecânica^[57-59] quando comparada a medidas de TC. Experimentos em animais^[59] e em pacientes^[57] apresentaram forte correlação entre as mudanças de conteúdo de ar medidas por TC e TIE.

Assim, o valor de impedância (Z) de cada pixel medido pode ser somado

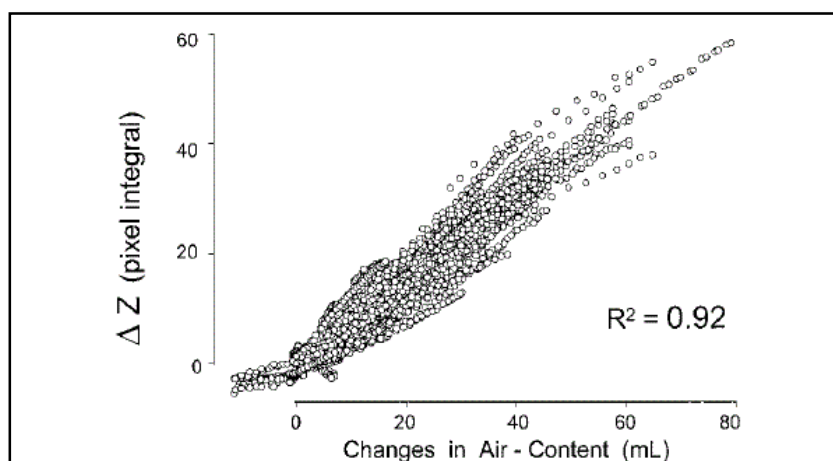


Figura 8: Forte correlação entre as mudanças no conteúdo de gás medido pela TC e a variação de impedância. Victorino JA, 2004.

para estimar mudanças no conteúdo de ar semelhantes às detectadas pela TC. (figura 8)

A TIE também oferece informações sobre colapso e hiperdistensão pulmonares regionais. Costa et al descreveram um método de calcular colapso e hiperdistensão através da medida de complacência do pixel. Entretanto, o algoritmo está vinculado a uma manobra de titulação da PEEP decremental para realização destas medidas^[56](Figura 9)

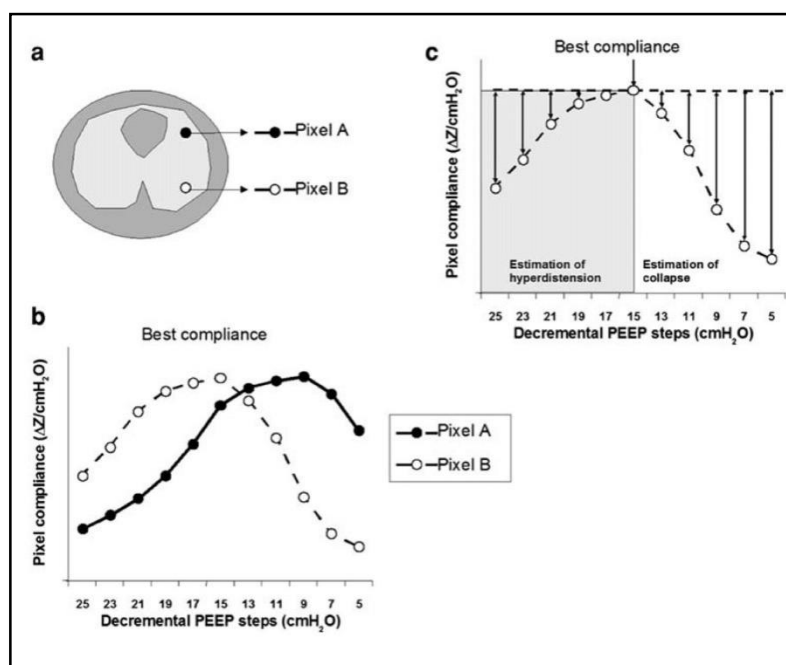


Figura 9: Estimativa de colapso em regiões gravidade dependentes ou não, baseado na complacência regional através da TIE.. Costa ELV, 2009.

Quando comparada a TC, a TIE apresenta melhor resolução funcional e temporal; e menor resolução espacial. Mas, tanto a propriedade dielétrica (avaliada pela TIE) dos tecidos pulmonares quanto a densidade pulmonar (avaliada pela TC) são uma função do volume de ar. ^[59]

Dentre as técnicas de avaliar PRA, a TIE é uma boa opção por ser viável a beira leito e fornecer medidas confiáveis de mudanças na ventilação mecânica em tempo real. Para tal, a TIE é capaz de calcular volumes pulmonares e complacências regionais e permite identificar mais rapidamente hiperdistensão e colapso ao longo da sua monitoração.

Acreditamos que a TIE pode avaliar o PRA após MRA máxima e, mais ainda, pode estimar precocemente o PRA mediante uma manobra de recrutamento de rastreio com pressões submáximas.

Por fim, a proposta deste estudo é comparar o recrutamento alveolar (TIE x TC) em condições pulmonares diversas (desde pressões inspiratórias extremas a colapsos extensos) e fornecer evidência suficiente para o desenvolvimento de uma ferramenta de impedância elétrica capaz de avaliar o PRA em tempo real e à beira leito.

HIPÓTESE

2. HIPÓTESE

A tomografia por impedância elétrica quantifica, à beira leito, o potencial de recrutamento alveolar através do ganho de complacência regional após uma manobra de recrutamento genérica (máxima ou não).

OBJETIVOS

3.OBJETIVOS

1. Validar o PRA calculado pela TIE, através do ganho de complacência regional (pixel a pixel, e corrigido para hiperdistensão pulmonar), tendo como padrão ouro a TC.
2. Estimar precocemente o PRA, através das manobras de recrutamento de rastreio (submáximas) propostas, utilizando a TIE.
3. Elucidar o valor do “*deslocamento vertical de volume*” pulmonar numa mesma pressão (através da TC e da TIE) como índice de recrutamento alveolar.

MATERIAL E MÉTODO

4. MATERIAL E MÉTODO

4.1. Comitê de ética

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo aprovou em 10/08/2011 este projeto de pesquisa sob o número 268/11.

4.2. Sujeito do estudo

Utilizamos suínos da raça Landrace do sexo masculino. Os animais foram adquiridos da Granja RG (Mogi das Cruzes) que fez a entrega do animal no dia do experimento, sendo os animais sacrificados ao final do mesmo conforme Lei Municipal (Nº 10.309, de 22 de abril de 1987) e Lei Estadual (Nº 11.977, de 25 de agosto de 2005).

4.3. Locais do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Médica em Pneumologia Experimental- LIM 09-na Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e na plataforma de imagens situada na sala de autópsia PISA-FMUSP parte integrante do Programa de Equipamentos Multiusuários (EMU) da FAPESP (<http://pisa.hc.fm.usp.br/>).

4.3.1 Equipamentos

Monitor Dixtal ® Portal DX 2020 (Dixtal, São Paulo, Brasil) conectado ao porco através de eletrodos em região anterior do tórax, exibindo

continuamente: SPO₂, frequência e ritmo cardíacos, curvas de pressão arterial invasiva e de artéria pulmonar.

Gasometrias arteriais foram coletadas em seringas previamente heparinizadas e processadas no ABL800FLEX™ (©Radiometer Medical Aps, Dinamarca).

Monitoração de mecânica pulmonar através de sensor proximal do monitor NICO® (Respironics™, Inc, Murrysville, EUA) conectado entre o tubo traqueal e circuito do ventilador mecânico.

Ventilador mecânico: Ventilador Pulmonar Servoⁱ (MaquetCriticalCare AB, Solna, Suécia).

Tomografia computadorizada: Siemens Somatom® Emotion 16 slices (Siemens AG®, Alemanha).

Tomografia por impedância elétrica: Enlight® (Timpel, São Paulo, Brasil), composto por 32 eletrodos, um sensor de fluxo e um cabo de ECG.

4.4. Preparo do animal

Na chegada ao laboratório, os animais receberam medicação pré-anestésica intramuscular: acepromazina (0,1 mg/Kg), cloridrato de cetamina (5,0 mg/Kg) e midazolam (0,5 mg/kg). Após medicação inicial, o animal foi transferido para mesa cirúrgica e instalado em decúbito dorsal. No momento seguinte, acesso venoso periférico bilateral- punção de veias auriculares direita e esquerda- foi confeccionado.

A intubação orotraqueal foi realizada depois de administrado propofol endovenoso (0,3 mg /kg). Os animais são ventilados e é iniciada a anestesia de manutenção com: cloridrato de cetamina (2mg/Kg/h), midazolam (0,4mg/Kg/h), pancurônio (0,2mg/kg/h) e tiopental (2,5mg/Kg/h).

A traqueostomia foi realizada garantindo uma via aérea estável para posterior mobilização e transporte do animal.

Antibiótico profilático endovenoso (ampicilina 1g) foi administrado.

Amiodarona endovenosa (150 mg) foi administrada antes da punção dos acessos venosos centrais.

Acesso venoso central (jugular interna) foi puncionado bilateralmente, para devida administração de sedação, droga vasoativa (quando necessária) e fluidos.

Hidratação endovenosa (hidroxietilamido a 6%, Voluven®) foi considerada quando a medida da variação da pressão de pulso foi superior a 10%%. [60]

Artéria femoral foi puncionada para coleta de gasometria arterial e medida contínua de pressão arterial invasiva.

Cistostomia foi confeccionada e sonda vesical instalada para quantificação da diurese.

Durante todo preparo e experimento, os sinais de dor ou desconforto respiratório dos animais foram rigorosamente vigiados para seu imediato controle.

4.5. Tomografia por impedância elétrica de tórax

Antes de iniciarmos a lesão pulmonar, a TIE é conectada ao animal. (figura 10).

4.6. Modelo experimental de SDRA

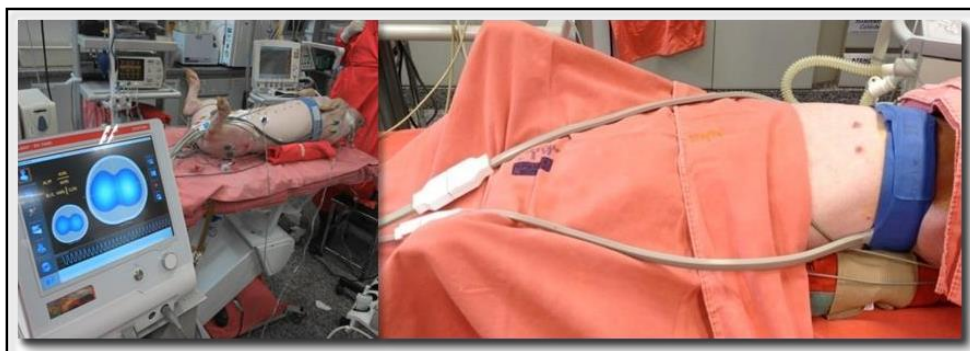


Figura 10: Equipamento de TIE DX 1800 (Timpel®, São Paulo, Brasil) instalado em protocolo experimental. Imagem cedida pelo LIM09 – FMUSP

Após preparo dos animais iniciamos a lesão pulmonar.

O modelo experimental de SDRA utilizado neste estudo foi desenvolvido pelo LIM09. A lesão é desenvolvida nas seguintes etapas: manobra de homogeneização com gasometria arterial de exclusão, lavagem total pulmonar e ventilação mecânica lesiva.^[61]

4.6.1. Manobra de homogeneização pulmonar e gasometria arterial de exclusão

O objetivo deste primeiro passo do modelo de lesão pulmonar foi garantir o início do protocolo em uma condição basal semelhante a todos os animais.

A manobra de homogeneização foi aplicada durante 2 min nos seguintes parâmetros ventilatórios: PCV; $\Delta P = 20 \text{ cmH}_2\text{O}$; PEEP = $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ e FR=25 irpm.

Após homogeneização, os animais seguiram em modo PCV e os valores de ΔP e PEEP foram reduzidos ambos para $10 \text{ cmH}_2\text{O}$ mantidos assim por 10 min. Em seguida, coletamos a chamada “ gasometria arterial de exclusão”. Os animais que apresentaram a soma $\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2 \geq 400 \text{ mmHg}$ ^[27] na gasometria arterial de exclusão foram considerados sem lesão pulmonar prévia significativa e prosseguimos com a lesão.

4.6.2. Lavagem total pulmonar

O objetivo da lavagem é remover o surfactante pulmonar. Antes de iniciarmos a lavagem, ajustamos os parâmetros ventilatórios para: PCV; $\Delta P = 23 \text{ cmH}_2\text{O}$; PEEP= $7 \text{ cmH}_2\text{O}$ e FR=25 irpm.

Em seguida, o animal foi colocado na posição de Trendelenburg. Nesta posição, o tubo traqueal foi desconectado do ventilador e instilamos soro fisiológico (aquecido a 37°C). O volume de soro fisiológico a ser instilado corresponde a $30 \text{ mL} / \text{Kg}$ de peso do animal.

Uma mangueira de látex (35 cm de comprimento) é conectada ao tubo traqueal em uma de suas extremidades e a outra extremidade em um coletor que é posicionado abaixo do nível do leito. Logo depois de ser

instilado, o soro fisiológico é retirado em 2 tempos, inicialmente é drenado pela gravidade (através da mangueira de látex), e o resíduo é aspirado pelo tubo traqueal com uma sonda de aspiração traqueal n° 14.

O soro fisiológico é instilado e drenado repetidas vezes até se atingir uma $PaO_2 < 100$ mmHg mantida por 10 min. (Figura 11).



Figura 11: Técnica de lavagem pulmonar: a) Instilação do soro fisiológico aquecido b) Drenagem do soro fisiológico instilado, primeiro momento. Imagem cedida pelo LIM09 - FMUSP.

4.6.3. Ventilação mecânica lesiva

Após lavagem, iniciamos a ventilação lesiva mantida nestes parâmetros por 30 minutos: PCV; $\Delta P=35$ cmH₂O; PEEP=7 cmH₂O e FR=20 irpm.

Em seguida, uma MRA é realizada por 2 min (PCV: $\Delta P=15$ cmH₂O; PEEP=35 cmH₂O e FR=20 irpm).

Após a MRA, instilamos mais uma única vez a solução salina aquecida para remover o surfactante residual, no mesmo volume já calculado.

Na seqüência, o animal foi mantido sob ventilação mecânica lesiva por mais 3h, com ajustes de volume corrente entre 20 e 30mL/Kg de peso,

guiados por uma tabela que padroniza e permite controlar cada ajuste. Ela é chamada de “Tabela de Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação Mecânica” (Tabela LePIV). Para tal, gasometrias arteriais são coletadas a cada 30 min e os parâmetros de ventilação foram ajustados de acordo com o valor de PaO₂. (Figura 12)

O objetivo de uma ventilação mecânica lesiva (altos volumes correntes e baixos valores de PEEP) após remoção do surfactante pulmonar foi perpetuar a agressão pulmonar garantindo um modelo estável de SDRA.

4.6.4. Gasometria arterial padrão

A gasometria arterial “padrão” foi instituída como etapa final do modelo experimental de SDRA para confirmar a lesão pulmonar nos mesmos parâmetros ventilatórios para todos os animais. Pois cada animal terminou o período de ventilação lesiva em pontos distintos da tabela guia. (Figura 12).

Ao final da etapa de ventilação lesiva, uma nova MRA foi aplicada por 2 min (PCV: $\Delta P=15$ cmH₂O; PEEP=35 cmH₂O e FR=20 irpm) para homogeneização e o ventilador foi novamente ajustado e mantido por 10 minutos em: PCV; $\Delta P=15$ cmH₂O;PEEP =10 cmH₂O e FR=20 irpm; Depois deste período de 10 minutos, uma gasometria arterial foi coletada e o animal foi considerado lesado quando atingiu PaO₂< 150mmHg.

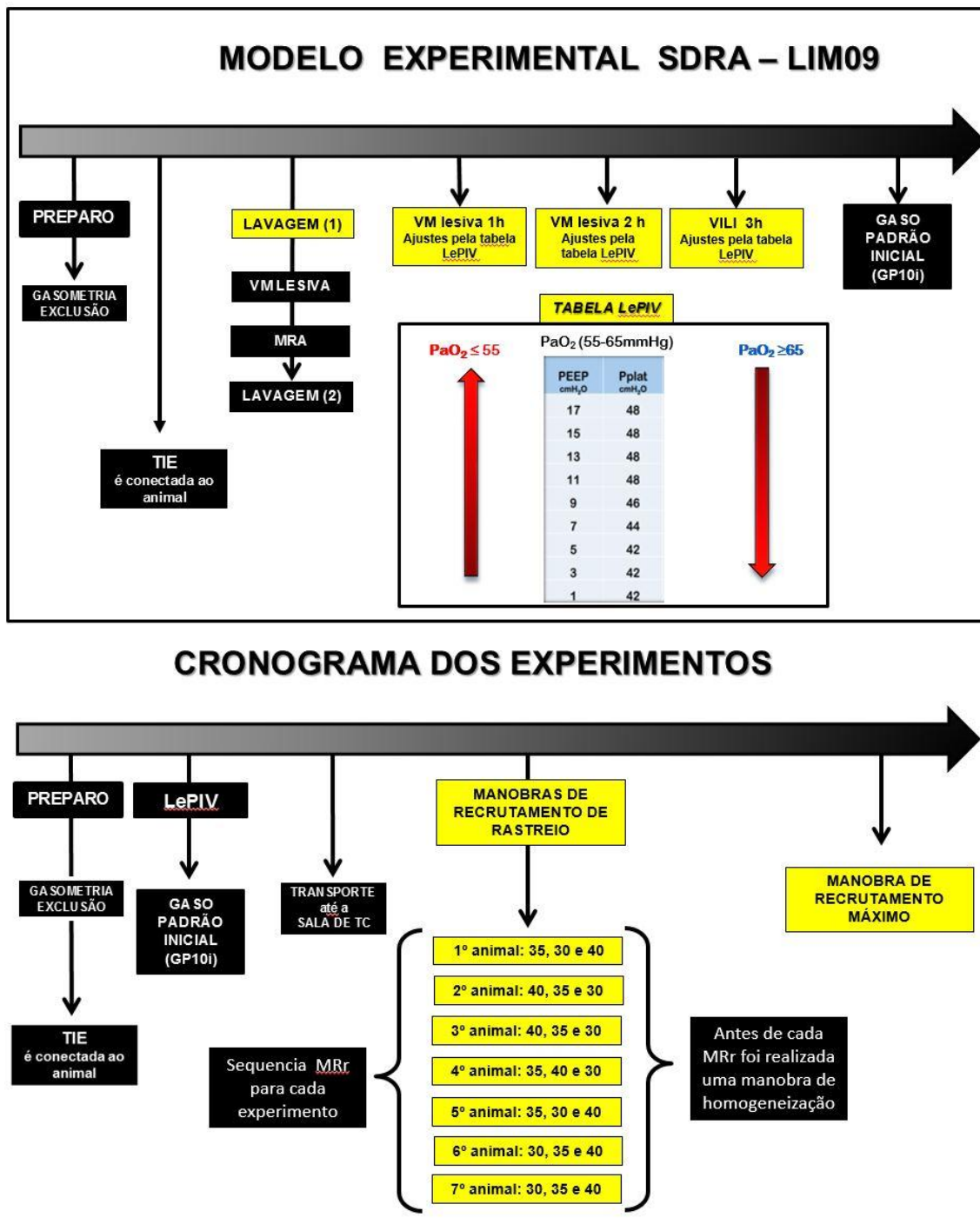


Figura 12: Fluxograma do modelo experimental de SDRA (acima) e Protocolo de recrutamentos com a randomização (embaixo)

4.7. Tomografia computadorizada

No final da lesão, os animais foram transportados da UTI de animais do LIM-09 para a sala de autópsia PISA-FMUSP onde o animal é posicionado no tomógrafo de raio X. Em seguida, a posição dos eletrodos do tomógrafo de impedância elétrica é checada. (Figura 13).



Figura 13: Comparação entre a posição dos eletrodos da TIE e sua imagem na TC em um dos animais deste estudo.

As aquisições de imagem de TIE e TC foram realizadas praticamente ao mesmo tempo e durante o protocolo de recrutamento. Os momentos de cada aquisição simultânea serão detalhados a seguir.

4.8. Protocolo de recrutamentos alveolares

Depois de instalados e checados os tomógrafos (TC e TIE), as manobras de recrutamento alveolar foram iniciadas. Dividimos os recrutamentos em 2 grupos:

Manobras de recrutamento de rastreo (MRr).

Manobra de recrutamento máximo (MR_{máx}).

4.8.1. Manobras de recrutamento alveolar de rastreo

As “manobras de recrutamento de rastreo” propostas neste estudo foram chamadas de “manobra 30”, “manobra 35” e “manobra 40” de acordo com a pressão inspiratória máxima atingida em cada uma.

Elas antecederam a manobra de recrutamento máximo.

Cada manobra foi executada em 3 fases: pressões inspiratórias crescentes, um pico e descida das pressões (como os degraus de uma escada). Variações na PEEP (de 5 / 5 cmH₂O) determinaram a mudança de degrau. Tentamos manter a duração de cada passo de PEEP em 10 ciclos. Os demais parâmetros ventilatórios foram fixados em: $\Delta P = 10$ cmH₂O, FR 15irpm, relação I:E de 1:1.

Os degraus de pressão inspiratória de cada manobra foram:

“30”: 20→25→30→25→20 cmH₂O (Figura 14).

“35”: 20→25→30→35→30→25→20 cmH₂O (Figura 15).

“40”: 20→25→30→35→40→35→30→25→20 cmH₂O (Figura 16).

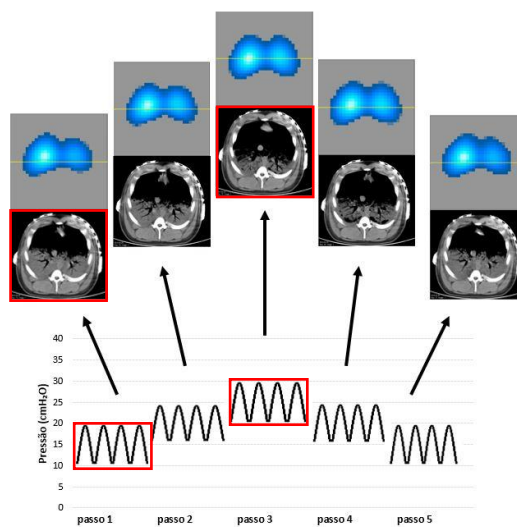


Figura 14: Manobra 30 -TIE e TC, os exames marcados em vermelho são helicoidais, os demais dinâmicos.

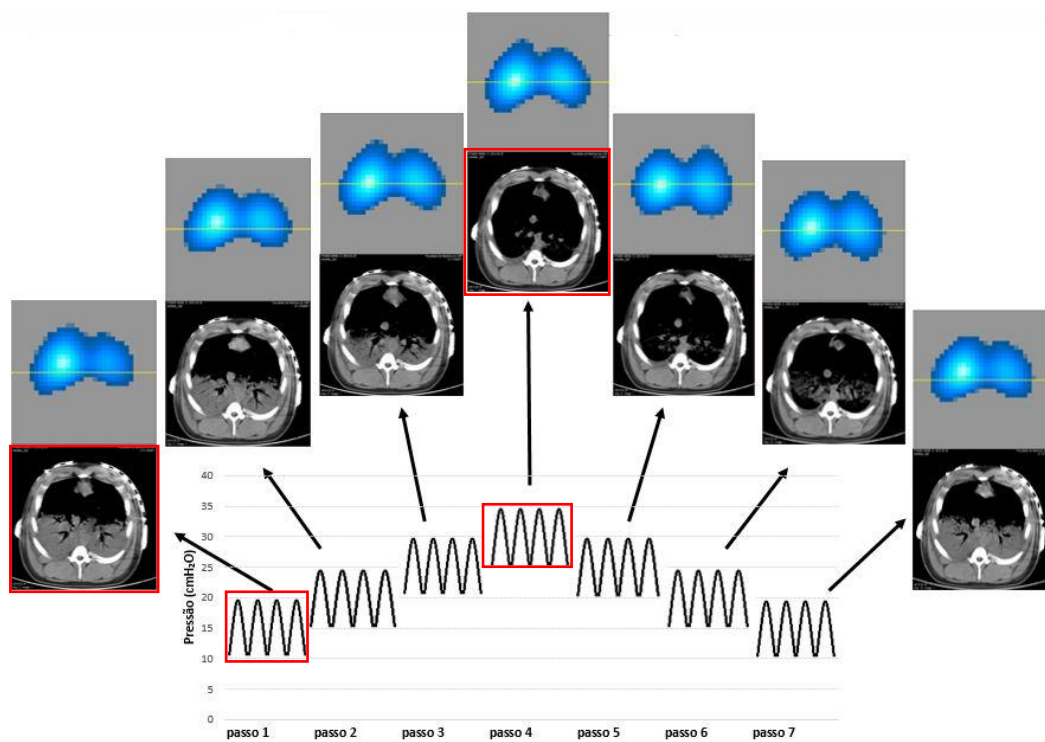


Figura 15: Manobra 35 -TIE e TC - os exames marcados em vermelho são helicoidais, os demais dinâmicos.

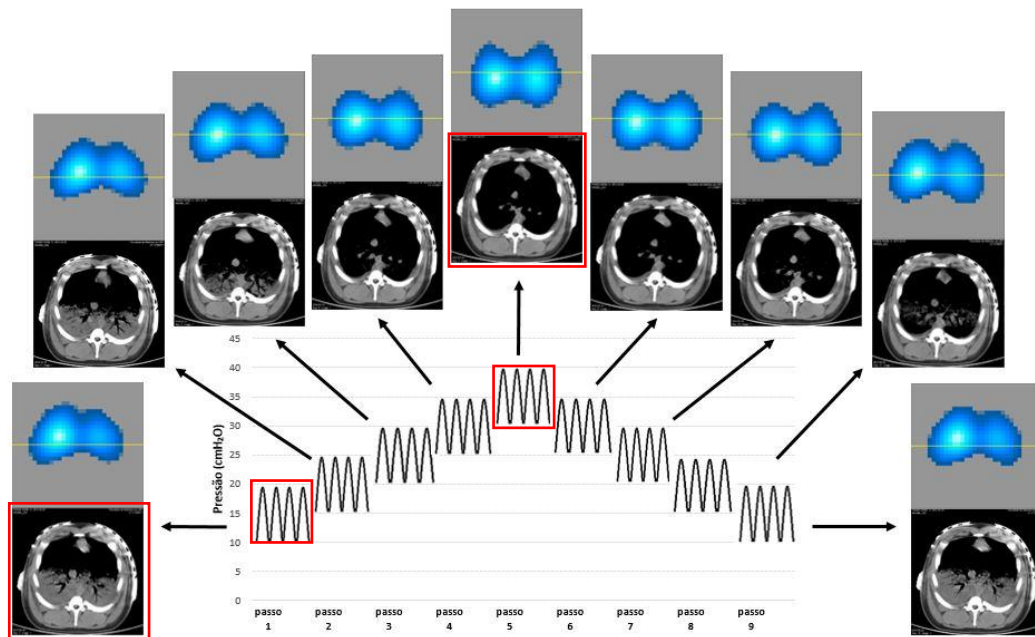


Figura 16: Manobra 40 -TIE e TC os exames marcados em vermelho são helicoidais, os demais dinâmicos.

Uma randomização simples determinou a sequência das manobras. (Figura 12).

Amostras de sangue para gasometrias arterial foram coletadas no primeiro e último passos de cada MRr.

A TIE foi registrada em todos os passos.

As TCs foram helicoidais e dinâmicas. (Figuras 14,15 e 16).

Durante cada TC helicoidal, uma pausa expiratória foi aplicada com a PEEP vigente. As TCs volumétricas foram realizadas no primeiro degrau e no ápice de cada MRr e as TCs dinâmicas nos demais passos

4.8.2. Manobra de homogeneização

Antes de cada MRr uma manobra de homogeneização foi aplicada. Os parâmetros foram: modo PCV; $\Delta P = 10 \text{ cmH}_2\text{O}$; FR 20 irpm; I:E de 1:; e PEEP = 30 cmH₂O durante 1 minuto.

Lembramos que todos os animais iniciaram e terminaram cada manobra MRr com os mesmos parâmetros ventilatórios (destacando-se P_{insp} = 20 cmH₂O e PEEP = 10 cmH₂O) que também antecederam e sucederam a homogeneização. (Figura 17)

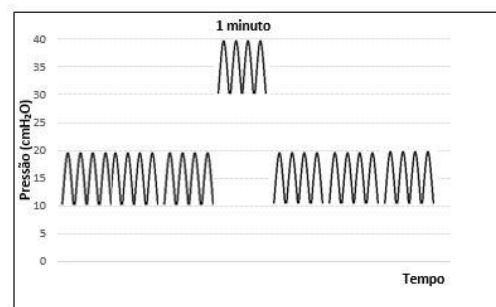


Figura 17: Manobra de homogeneização aplicada no início de cada MRr.

4.8.3. Manobra de recrutamento alveolar máximo

A MRA_{máx} foi dividida em 3 etapas, cada uma com duração de 2min entremeadas por intervalos (“descanso”) com duração de 4 min. (Figura 18). As etapas do recrutamento aconteceram com $\Delta P = 15 \text{ cmH}_2\text{O}$, FR 20 irpm, I:E de 1:1.e a PEEP foi aumentada em cada etapa para:

Primeira etapa: PEEP 25 cmH₂O

Segunda etapa: PEEP 40 cmH₂O

Terceira etapa: PEEP 45 cmH₂O

Entre cada uma das etapas do recrutamento máximo houve a fase de “descanso” onde deixamos $\Delta P = 10$ cmH₂O, FR 20 irpm, I:E de 1:1 e PEEP 24 cmH₂O. Optamos por manter a PEEP do intervalo em 24 cmH₂O para evitar derecrutamento [28]

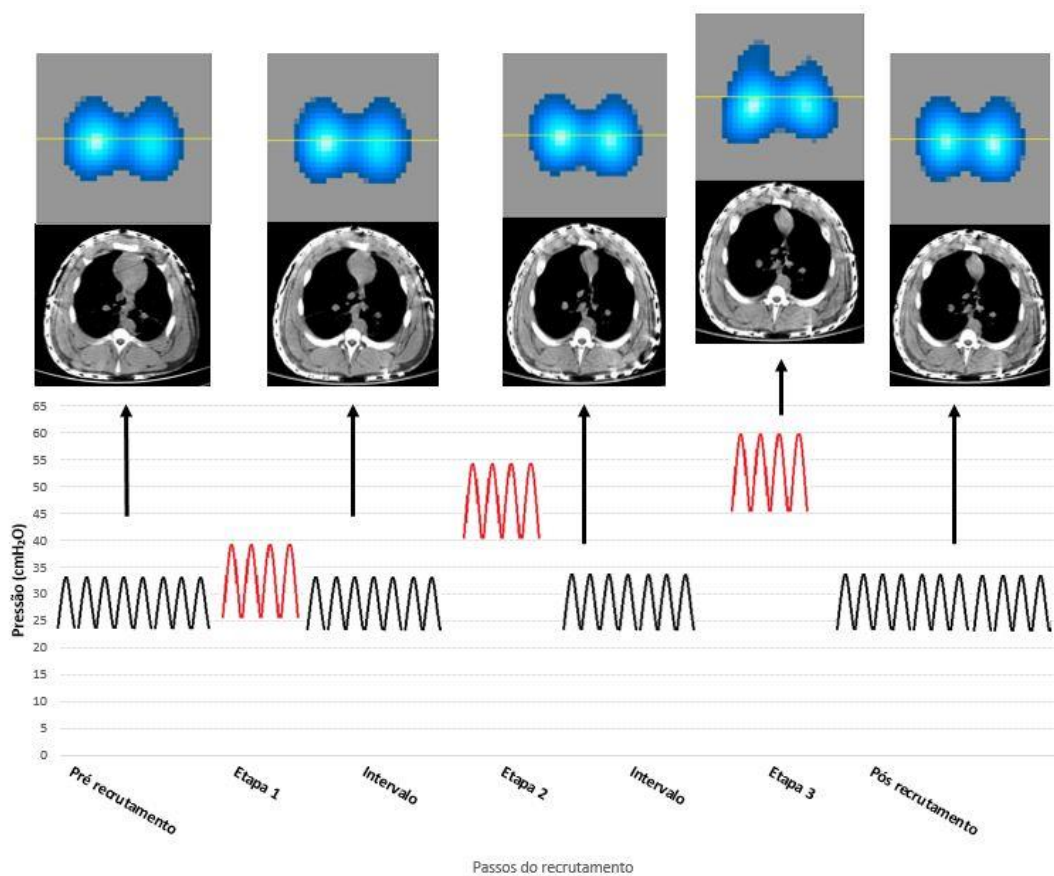


Figura 18: Manobra de recrutamento alveolar máximo, as etapas onde ocorreram as TCs estão marcadas com as setas. Nesta sequência todas as TC foram helicoidais.

Amostras de sangue para gasometrias arterial foram coletadas no passos: pré recrutamento, nos intervalos e no passo pós recrutamento.

A TIE foi registrada em todas as etapas da MRA_{máx}.

As TCs executadas durante a $MRA_{\text{máx}}$ foram todas volumétricas. Durante cada TC volumétrica, uma pausa expiratória foi aplicada com a PEEP vigente. As TCs volumétricas foram realizadas nos passos: Pré recrutamento, nos 2 intervalos, na terceira etapa do recrutamento (PEEP 45 cmH₂O), e no Pós recrutamento.

4.9. Análise dos dados

4.9.1 Medida de shunt

Utilizamos a fórmula de Riley para o cálculo do shunt através das amostras de gasometria arterial. [44, 45]

4.9.2 Medida de complacência global.

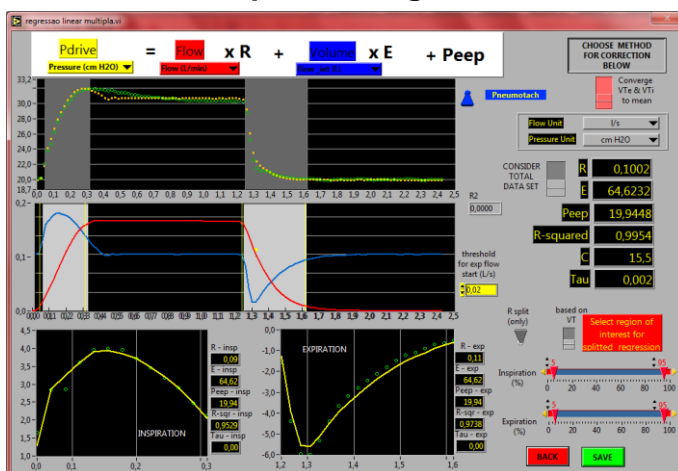


Figura 19: Tela do programa Pneumobench de onde foram extraídos os valores de complacência global.

Utilizamos o Pneumobench_Analysis 8.0.5 (desenvolvido no programa National Instruments LabVIEW™) que extraiu os valores de pressão e fluxo do sensor de ventilação acoplado a TIE. O valor do volume utilizado foi calculado pela integral do fluxo.

4.9.3. Tomografia computadorizada

Em todas as tomografias (volumétricas e dinâmicas), a marcação das regiões de interesse para nossa análise foram feitas manualmente. Nas TC volumétricas, a marcação das regiões de interesse foi realizada em 10 fatias extrapoladas da TC original através de um método validado para porcos.^[62]

O programa Osiris®, versão 4.19 (University Hospital of Geneva, Switzerland) foi utilizado para abertura das imagens e marcação das regiões de interesse. Cada marcação feita foi comparada e ajustada em duas densidades diferentes: [30 a 300] UH e [-350 e 0] UH evitando ao máximo, incluir aorta, parede torácica e coração.

As reconstruções utilizadas para análise foram as fatias de 9,6 mm para as TC dinâmicas e as fatias de 5 mm para as TCs helicoidais.



Figura 20: Marcação da região de interesse (em inglês ROI) utilizando a janela [30 a 300] UH.

Experimento 7.

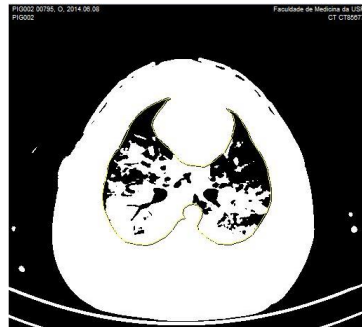


Figura 21: Marcação da região de interesse (em inglês ROI) utilizando a janela [-350 a 0] UH. Experimento 7. Em seguida, utilizamos o programa Luva©, versão 1.0 (2005, Nico Heller), para definirmos os limites de densidade e dividirmos as regiões demarcadas em: não aerada, pobremente aerada, normalmente aerada e hiperaerada.

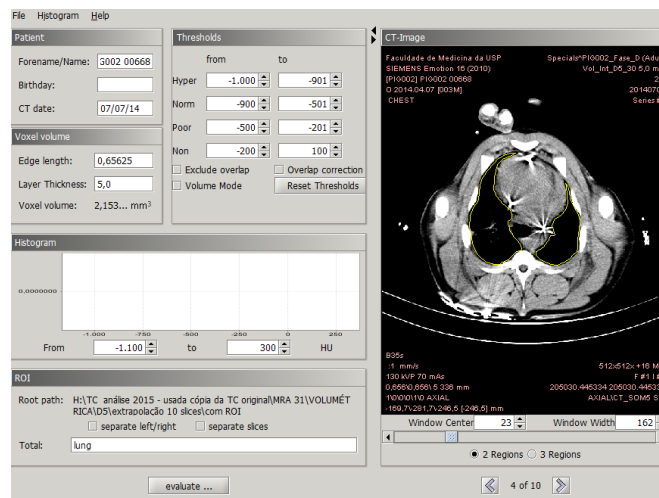


Figura 22: tela do programa Luva© onde definimos os pontos de corte das janelas de densidade.

Os resultados foram expressos pelo programa Luva© em valores relativos (%) e absolutos de volume (mL) e massa (g) para todos os intervalos de densidade: hiperareado, normalmente aerado, pobremente aerado e não aerado.

Utilizamos os valores de volume absoluto (mL) para medida de conteúdo de gás durante a MRre a MRA_{máx}. A massa (%) de tecido não aerado foi utilizada como medida de colapso.

$$\text{massa (\% de tecido aerado)} = 100 - \text{porcentagem de tecido não aerado}$$

Assim, a massa (%) de tecido aerado foi calculada. Os intervalos de densidade: [-100 a +100]UH, [-200 a +100]UH, [-300 a +100]UH, [-400 a +100]UH e [-500 a +100]UH foram testados para se definir qual a janela que melhor representou a porcentagem de massa de tecido aerado.

O aumento da porcentagem de tecido aerado foi considerado a medida do potencial de recrutamento alveolar calculada na TC.

4.9.4. Tomografia por impedância elétrica

Todos os dados de TIE foram gravados e analisados posteriormente utilizando programa específico EIT_Main_8.03-Roberta3 (desenvolvido no National Instruments LabVIEW™ versão 2014).

Antes de iniciar análise, os arquivos brutos (arquivos VOL) foram submetidos a checagem automática e manual da marcação inspiratória e expiratória, etapa fundamental para análise fidedigna dos dados (figura baixo – $MRA_{\text{máx}}$). Em seguida os arquivos de dados brutos são convertidos em arquivo de análise (arquivos de IMAGEM).

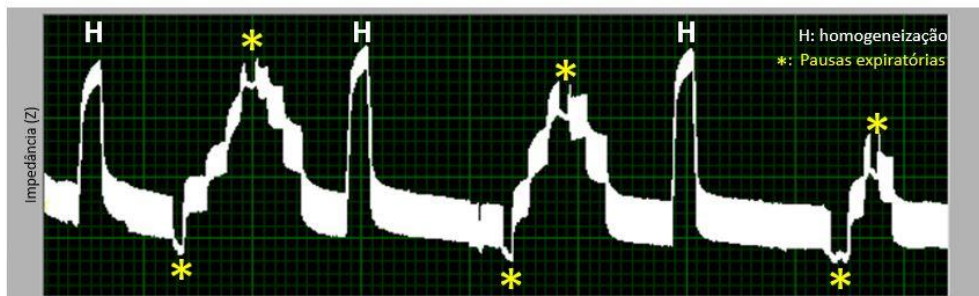


Figura 23: Manobra de homogeneização antecedendo cada MRr. Os pontos marcados em amarelo representam as pausas expiratórias durante as TCs helicoidais. (H): homogeneização. Experimento 3.

A medida do conteúdo de gás feita pela TIE corresponde ao Z_{sum} (soma da impedância pixel a pixel)^[57] Neste estudo, utilizamos uma medida de Z_{sum} média (calculada através da média do valor de Z_{sum} obtido em cada um dos 6 ciclos ventilatórios mais próximos ao momento de aquisição das TCs). Portanto, as medidas de TC e TIE ficaram quase simultâneas.

As variações de impedância (ΔZ) foram utilizadas no cálculo da complacência regional ($\Delta Z / \Delta P$).

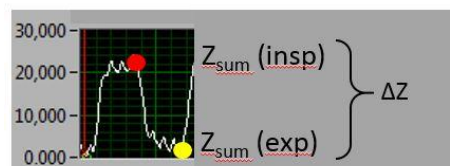


Figura 24: Medidas de Z (soma da impedância pixel a pixel, na inspiração e na expiração).

O ganho de complacência regional medida pela TIE durante as MRr e MRA_{máx} foi utilizado com medida de PRA após ser ajustado para hiperdistensão através de uma modelagem exponencial para cálculo do $(\Delta Z / \Delta P)$. O valor k (índice de perda de elasticidade) foi calculado para cada animal através da fórmula:

$$k = -\ln (\Delta Z_1 - \Delta Z_2) / \Delta P, \text{ onde: } \Delta Z_1 \text{ e } \Delta Z_2 \text{ correspondem a variação de impedância entre os passos 5 e 6 da MRr 40.}$$

4.9.5. Método estatístico

A amostra foi de 10 animais considerando as perdas. Trata-se de uma amostra de conveniência porque não encontramos experimento semelhante descrito na literatura.

10 experimentos foram realizados, 7 foram analisados e ocorreram 3 perdas (2 por instabilidade hemodinâmica durante o transporte até a sala de TC e 1 por problemas no elevador de acesso a sala de TC).

As análises de dados foram realizadas no software SPSS versões 19.0 e 20.0 (IBM®, EUA).

Os dados foram apresentados como média \pm desvio/erro padrão da média ou mediana \pm intervalo interquartil conforme a distribuição das variáveis.

Comparações de médias foram feitas com ANOVA.

Regressão linear foi utilizada para correlacionar as variáveis obtidas pela EIT (dependentes) com as variáveis tomográficas (independentes), durante $MRA_{\text{máx}}$ máxima e MRr. Variáveis dummies para os interceptos foram introduzidas nos modelos de regressão, de forma a calcular um único coeficiente de correlação “within-subjects”^[63]

Não se utilizou variáveis dummies para os diferentes slopes das MRr, uma vez que consideramos que este ajuste limitaria a aplicação clínica dos resultados obtidos.

Consideramos como significativo um $p < 0,05$.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Medidas iniciais e homogeneização

7 animais foram estudados com TC e TIE durante os protocolos: recrutamento alveolar de rastreo e máximo.

Tabela 1: Medidas de peso corporal, pulmonar e hemiperímetro torácico, gasometria, complacência, TC e TIE no momento basal e no início de cada MRr.

n=7	basal	Manobra 30	Manobra 35	Manobra 40
PEEP (cmH₂O)	10	10 início	10 início	10 início
Peso				
-Porco (kg)	34,7 ± 3,4	---	---	---
-Pulmão (g)	1015 ± 98	977 ± 127	1007 ± 108	970 ± 116
Hemiperímetro(cm)	71 ± 2	---	---	---
Gasometria				
PaO ₂ (mmHg)	84 ± 64	126 ± 65	102 ± 54	119 ± 65
PaCO ₂ (mmHg)	105 ± 61	127 ± 60	116 ± 48	97 ± 31
Shunt (%)	47±25	48±15	55±14	56±14
Complacência				
Pneumobench (mL/cmH ₂ O)	12,8 ± 2,4	13,7 ± 2,8	13,2 ± 2,8	13,5 ± 2,7
TIE Z _{soma} / cmH ₂ O)	2,2 ± 0,4	2,3 ± 0,5	2,3 ± 0,4	2,4 ± 0,4
Conteúdo de ar				
TC(mL)	438 ± 122	454 ± 115	440 ± 111	448 ± 93
TIE (Z _{soma} _)	-13,9 ± 35,9	-11,6 ± 38,0	-13,7 ± 38,4	-12,4 ± 42,4
Tecido aerado				
TC (massa %)	32,2 ± 13,2	35,1 ± 14,3	33,3 ± 13,8	35,1 ± 15,7
TIE(comp. regional, k=0,06)	3,3 ± 0,6	3,6 ± 1,2	4,1 ± 1,5	4,3 ± 1,7

Valores apresentados em :média ± desvio padrão

Os valores de PaO₂, PCO₂, shunt, complacência global e regional, conteúdo de gás e aeração, complacência regional corrigida para hiperdistensão nas medidas basais e após cada uma das 3 manobras de homogeneização não apresentaram: diferença estatisticamente significativa.

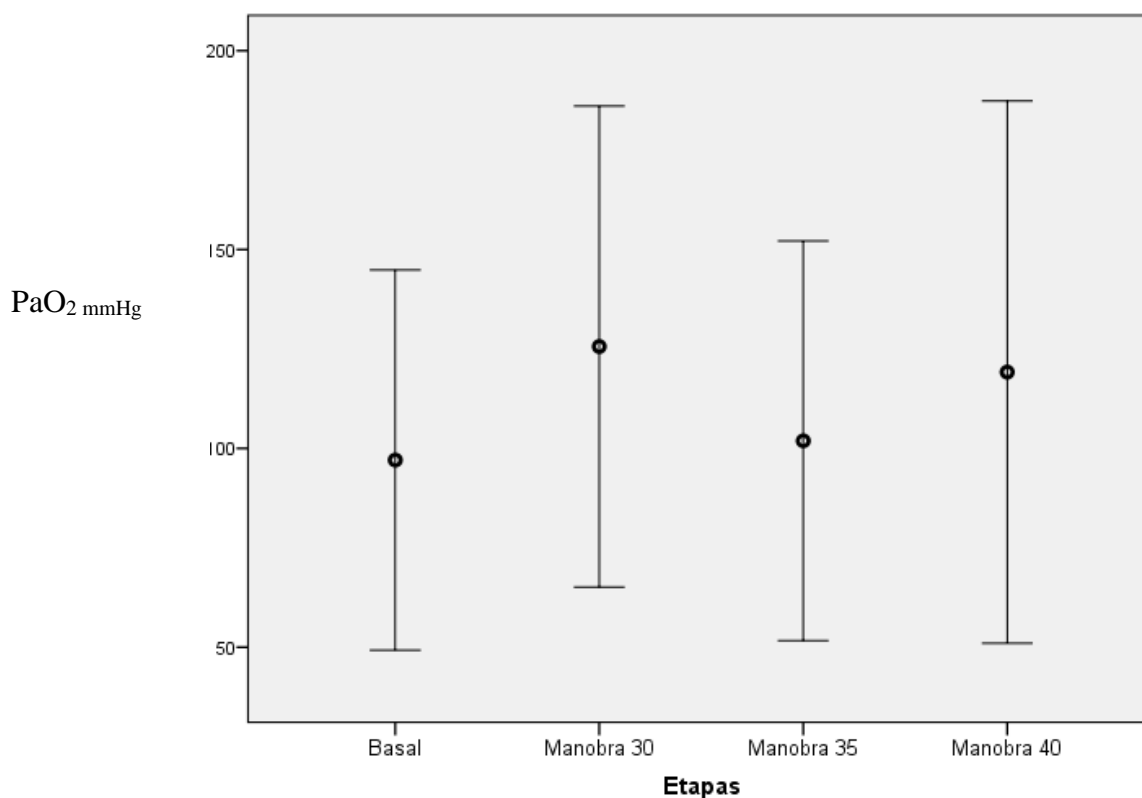


Figura 25: Medida de PaO₂mmHg (média e IC95%). Comparação entre os animais no momento basal e após manobra de homogeneização ($p=0,079$).

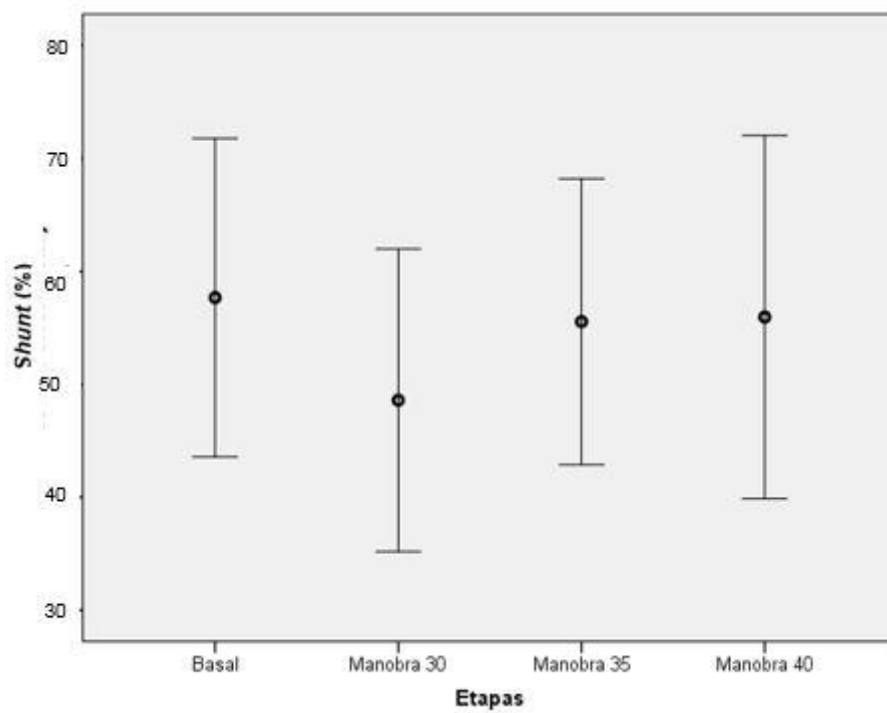


Figura 27. Medida de Shunt (média e IC95%). Comparação entre os animais no momento basal e após manobra de homogeneização ($p=0,679$).

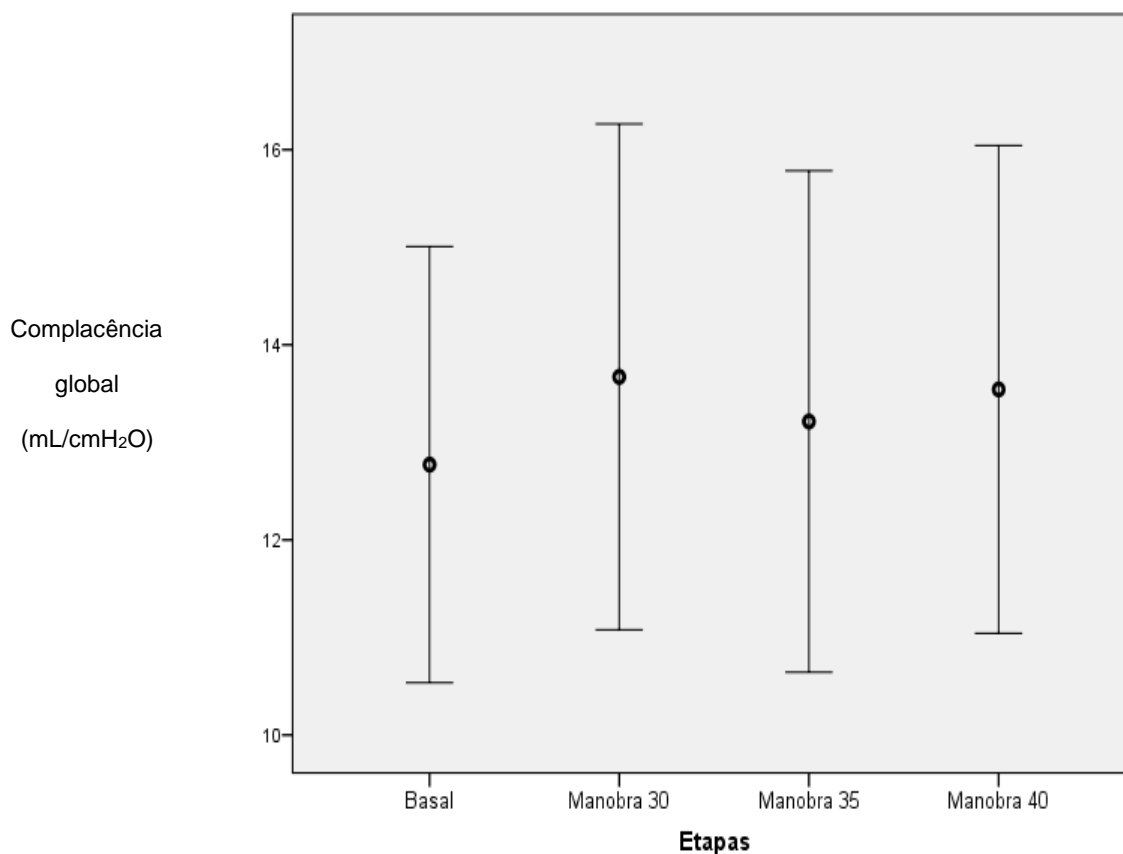


Figura 28. Medida de complacência global (média e IC95%). Comparação entre os animais no momento basal e após manobra de homogeneização ($p=0,924$).

5.2. Escolha do intervalo de densidade para avaliação da massa (%) de tecido pulmonar aerado

Uma regressão linear múltipla (*within subjects*) foi realizada tendo como variável dependente a medida de *shunt*, e, a variável independente a massa (%) de tecido pulmonar aerado, segundo diferentes janelas de densidades. (Tabela 2)

Tabela 2: Regressão linear múltipla entre as janelas de densidade na TC tendo shunt como variável dependente.

Janela de densidades	p	r(parcial)	r ²
[-100 a +100] UH	.000	-.779	0.61
[-200 a +100]UH	.000	-.963	0.93
[-300 a +100]UH	.000	-.907	0.82
[-400 a +100]UH	.000	-.782	0.61
[-500 a +100]UH	.000	-.649	0.42

A janela de correlação mais forte foi [-200 a +100].

5.3 Manobras de recrutamento de rastreio e de recrutamento máximo.

Medidas de massa (%) de tecido aerado e conteúdo de ar foram realizadas na TC. Além disso, complacência regional e conteúdo de ar (Z_{sum}) foram medidos pela TIE.

As MRr e a MRA máx estão representadas nas próximas 4 figuras respectivamente em azul e em vermelho seus resultados expressos em média e IC 95%.

No que diz respeito às MRr foram comparados o primeiro passo e o ápice de cada um deles.

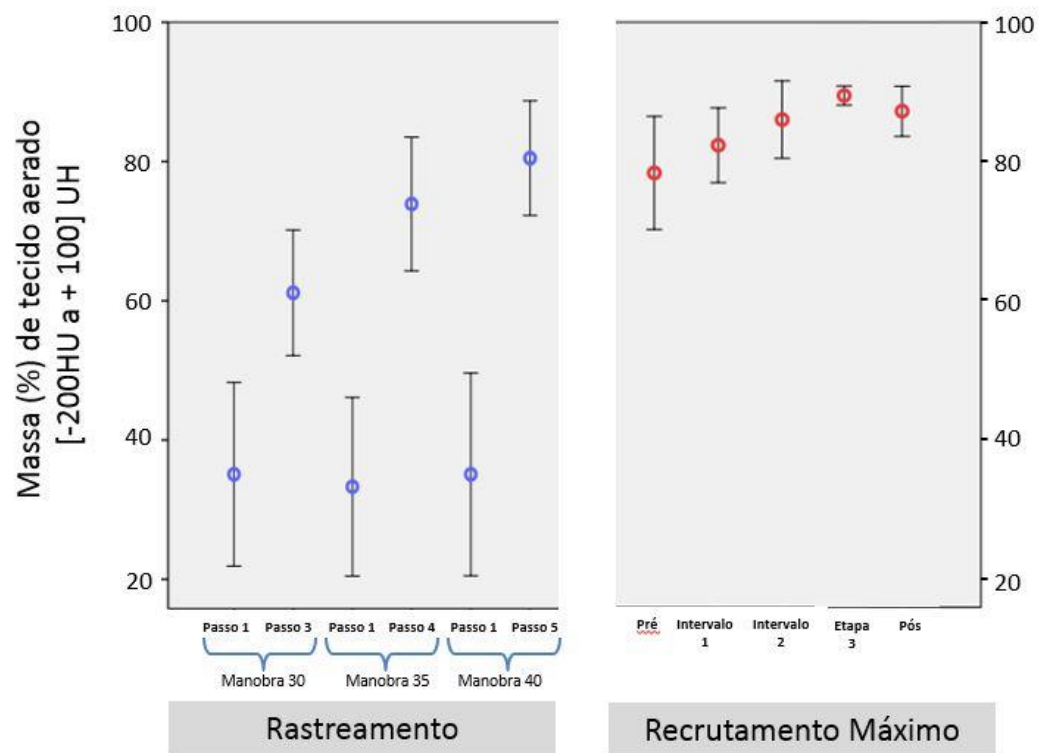


Figura 29: Comportamento da massa (%) tecido pulmonar aerado na TC ao longo da MRr e MRA máx.

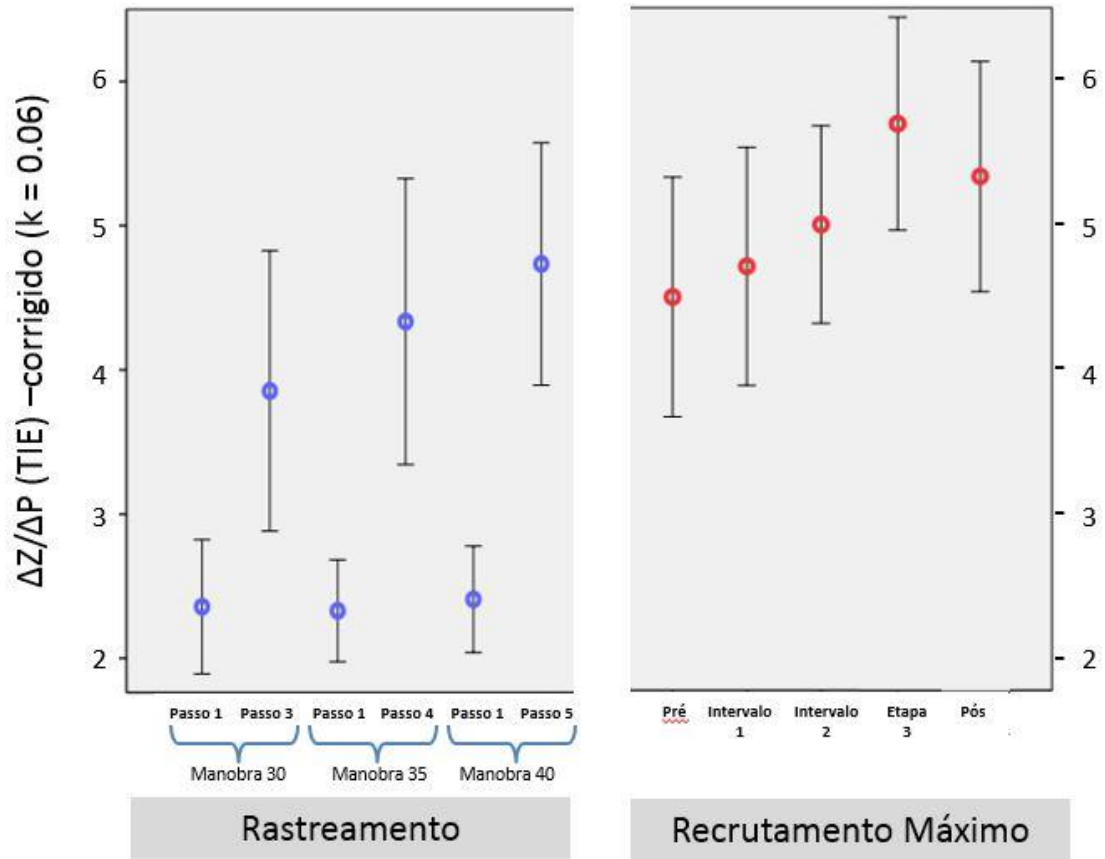


Figura 30: Comportamento da complacência regional corrigida para hiperdistensão medida pela TIE na MRr e MRAmáx.

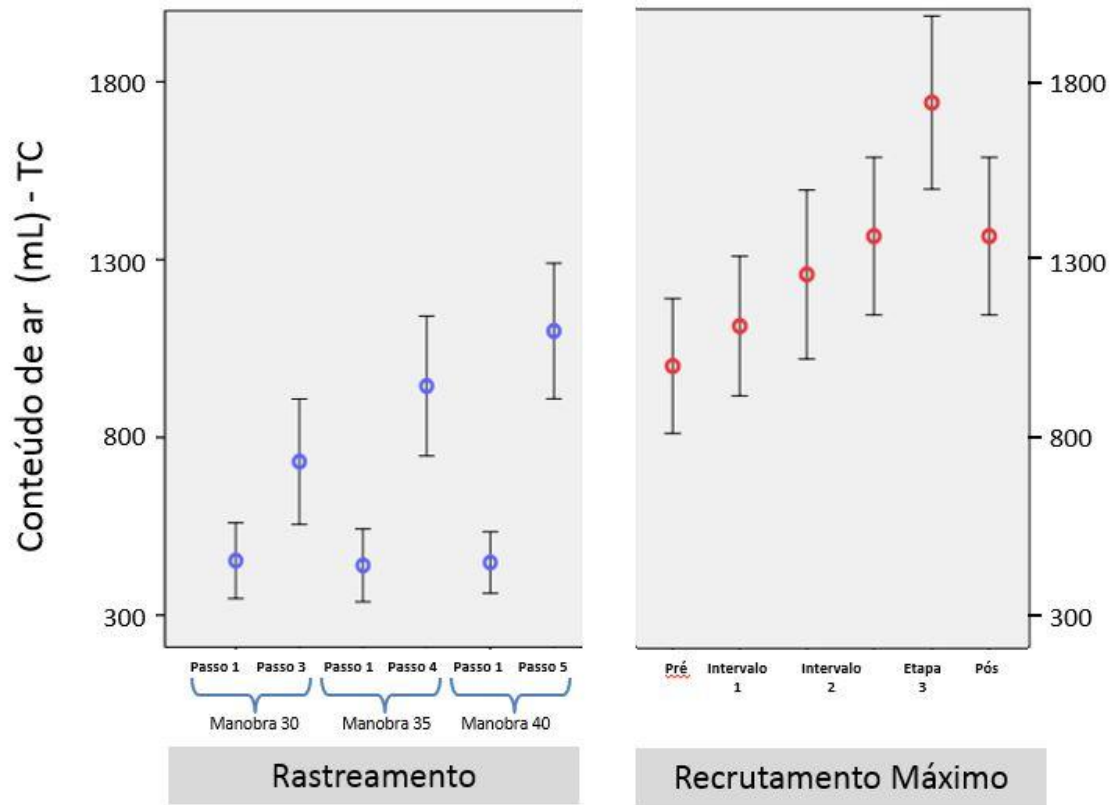


Figura 31 Comportamento do conteúdo de ar medido pela TC na MRr e MRAmáx.

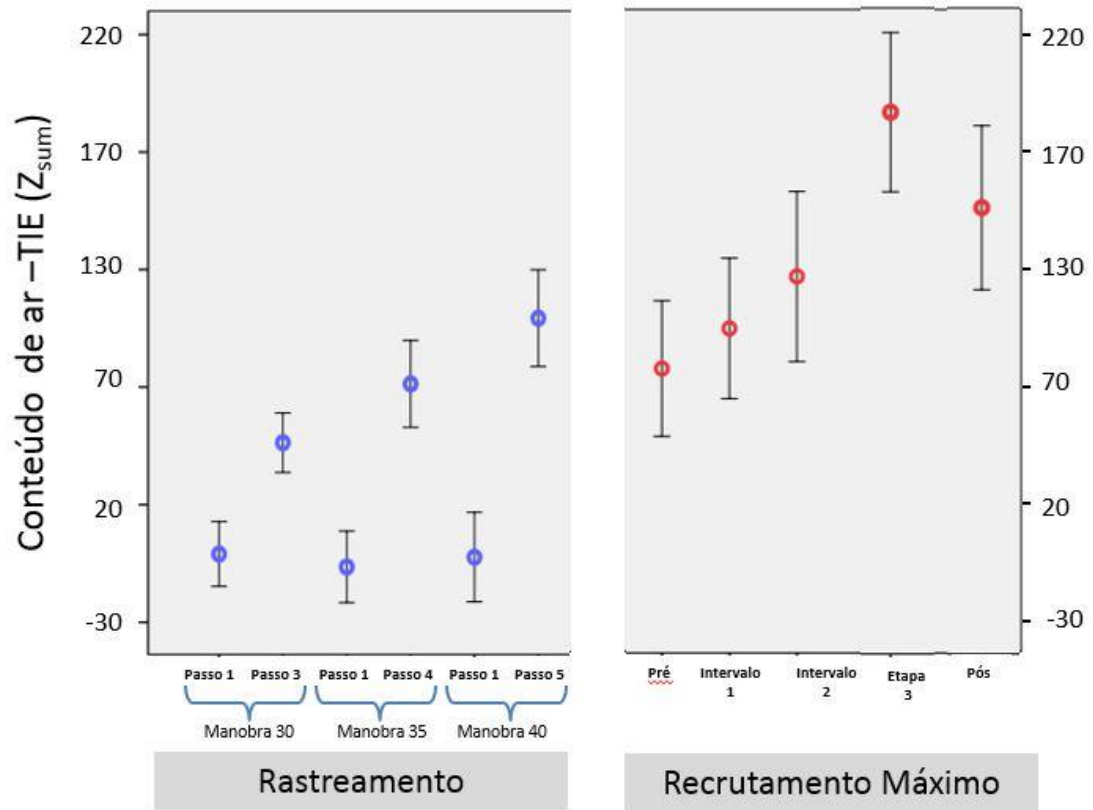


Figura 32: Comportamento do conteúdo de ar medido pela TIE na MRr e MRAmáx.

5.4 Regressões lineares e correlações entre Z_{sum} e conteúdo de gás

Apresentadas a seguir as regressões (*within subjects*) sem e com ajuste de intercepto entre TIE e TC dinâmica e entre TIE e TC helicoidal.

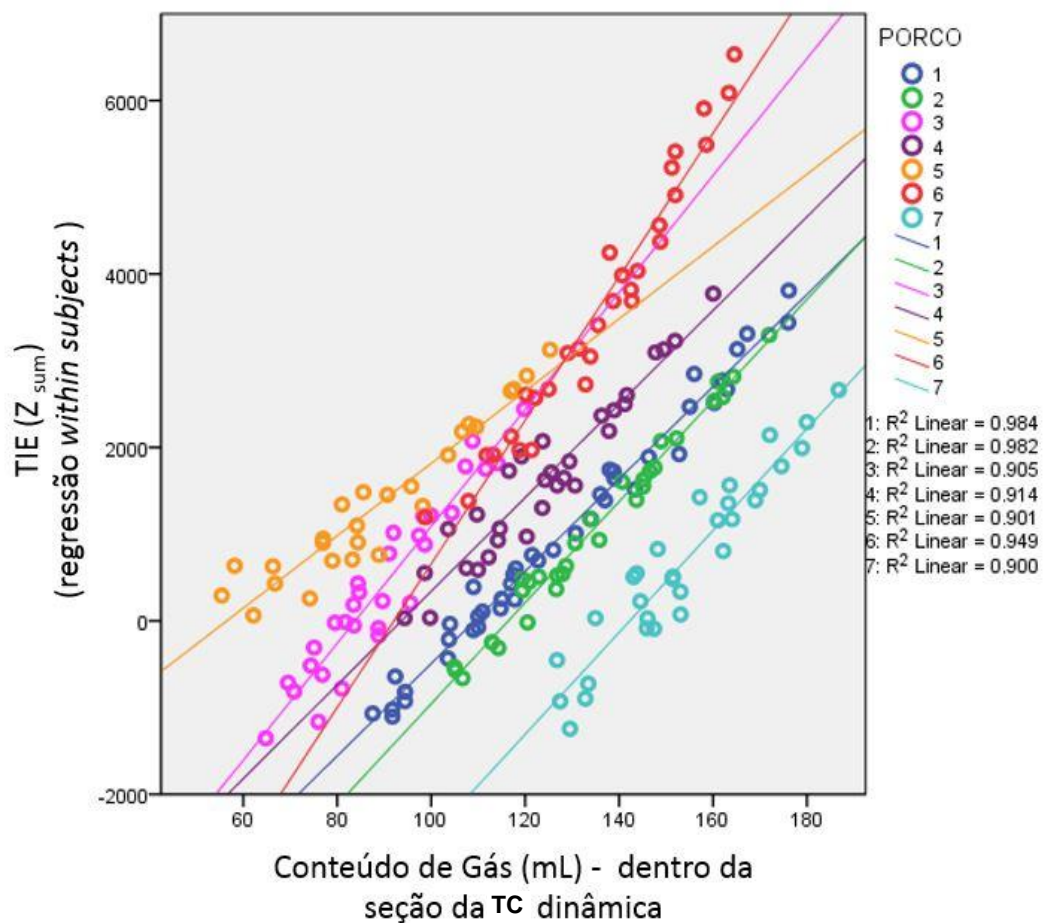


Figura 33: Regressão linear múltipla (*within subjects*) entre Z_{sum} e o conteúdo de gás medido na TC dinâmica.

Todos os animais apresentaram uma forte correlação entre o valor Z_{sum} e o conteúdo de ar medido em mL pela TC dinâmica.

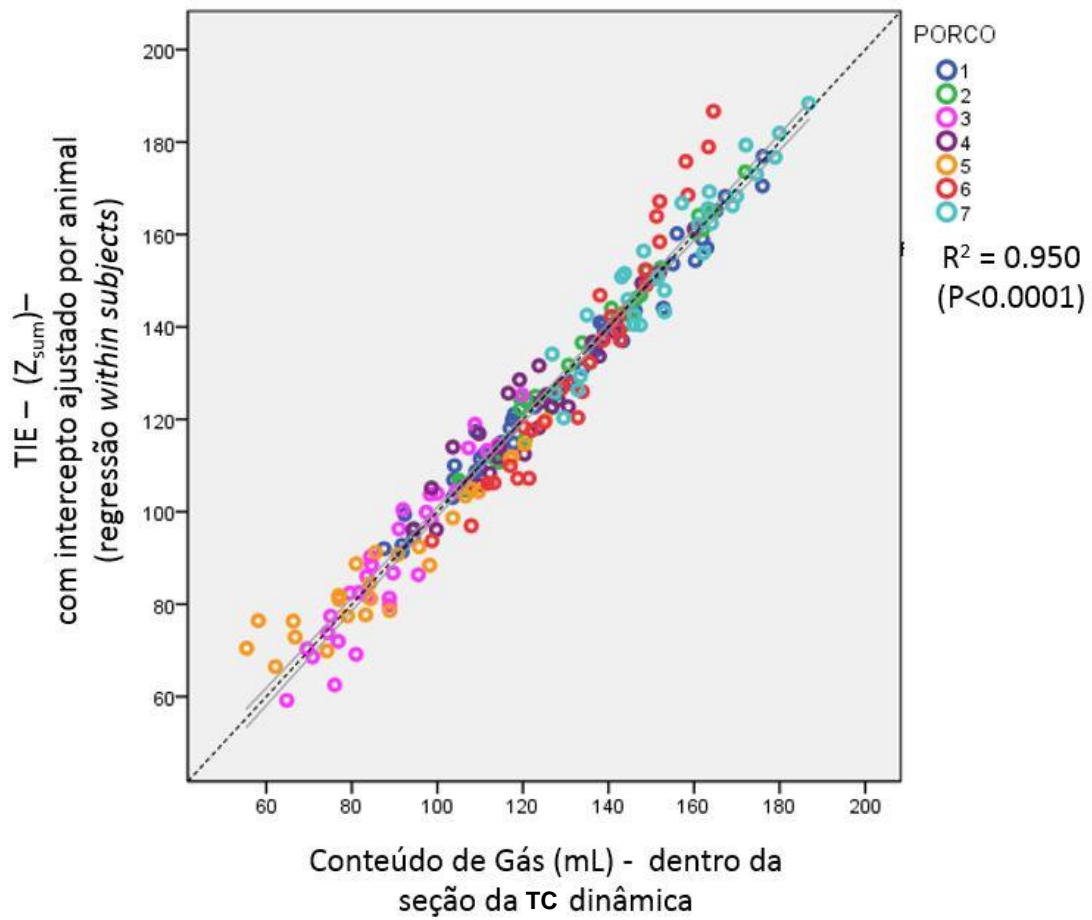


Figura 34: Regressão linear múltipla (within subjects e ajustada para o intercepto) entre Z_{sum} (TIE) e conteúdo de gás medido na TC dinâmica.

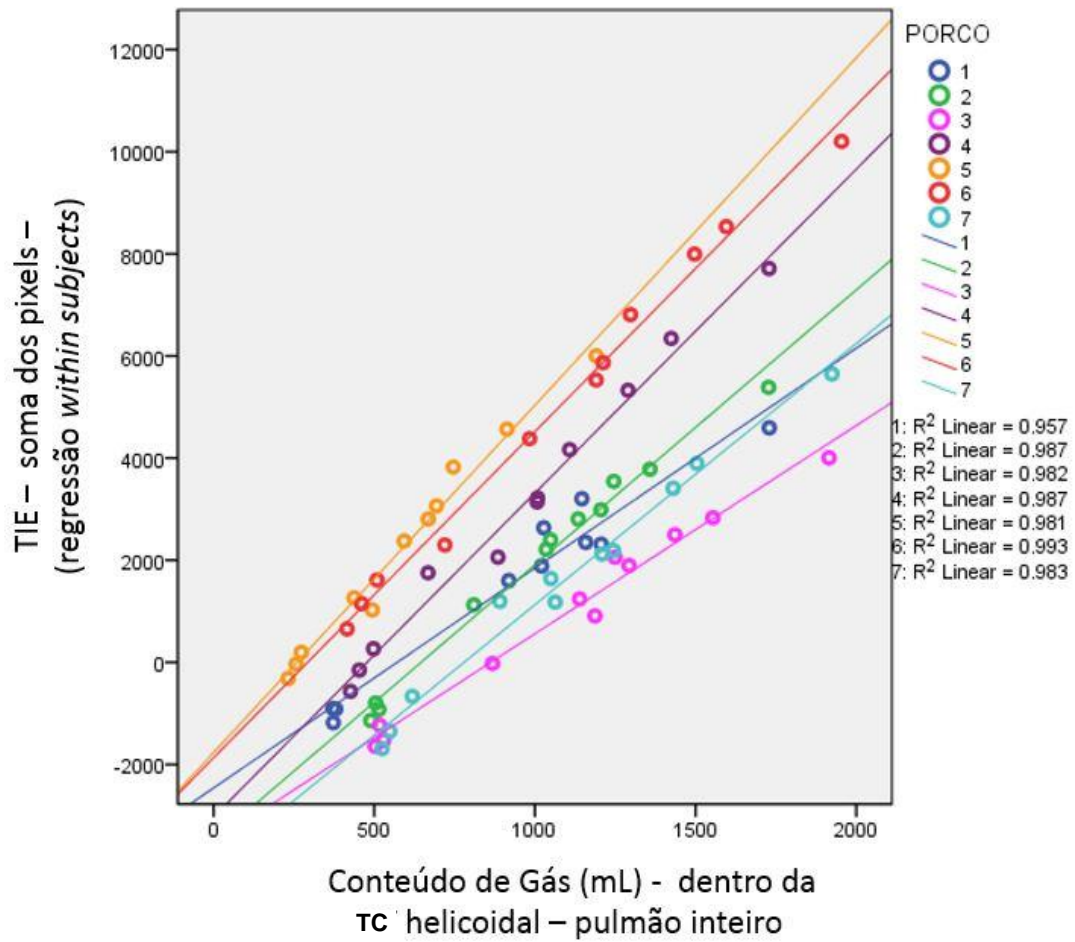


Figura 35: Regressão linear múltipla (within subjects) entre Zsum (ou soma pixel a pixel) e o conteúdo de gás medido na TC helicoidal.

As correlações de cada animal entre o valor de TIE e TC se mantiveram fortes nas imagens helicoidais.

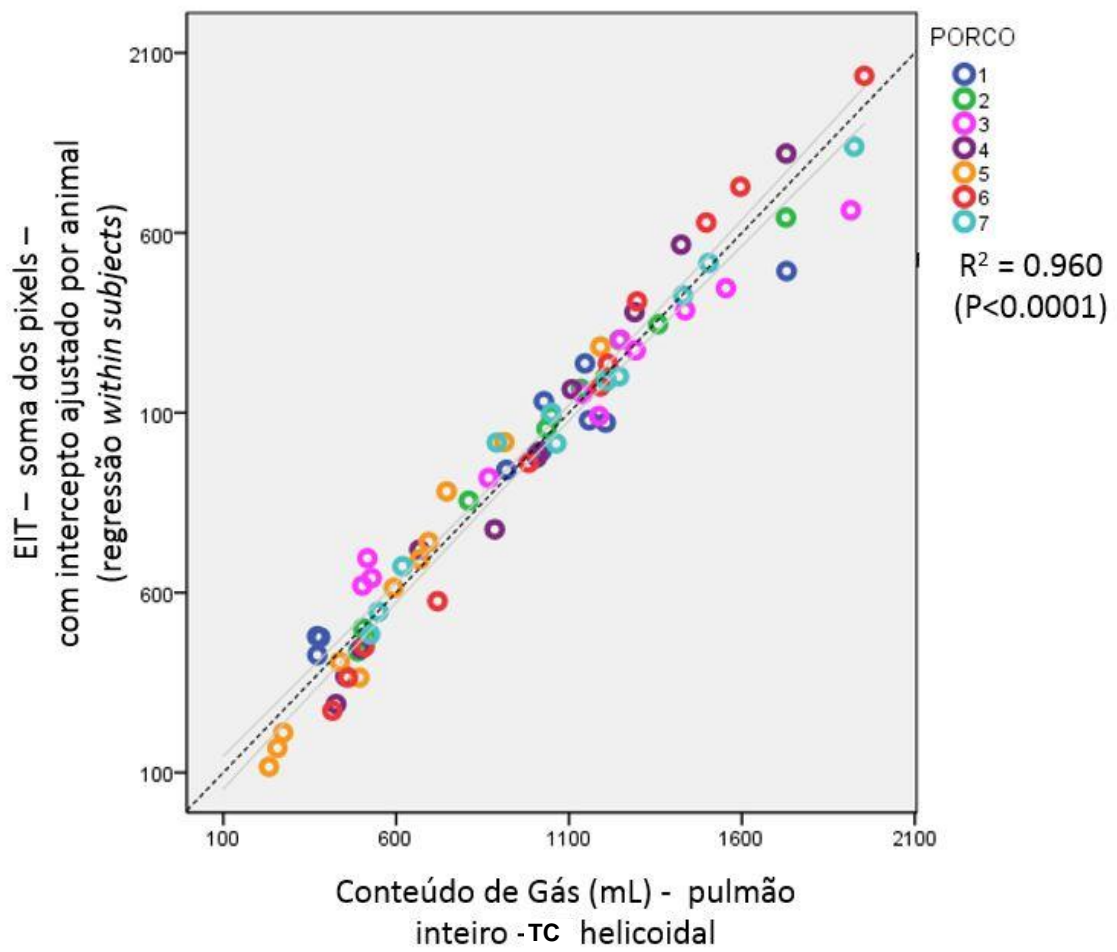


Figura 36: Regressão linear múltipla (withinsubjects) e ajustada para o intercepto) entre Zsum (TIE) e conteúdo de gás medido na TC helicoidal.

5.5 Regressão entre a complacência regional e massa (%) de tecido pulmonar aerado

As regressões foram realizadas com a medida regional de complacência, realizada pela TIE e corrigida para hiperdistensão. Calculamos o valor de k (coeficiente de perda de elasticidade pulmonar) para cada animal e utilizamos a média destes valores nas regressões ($k=0,06$).

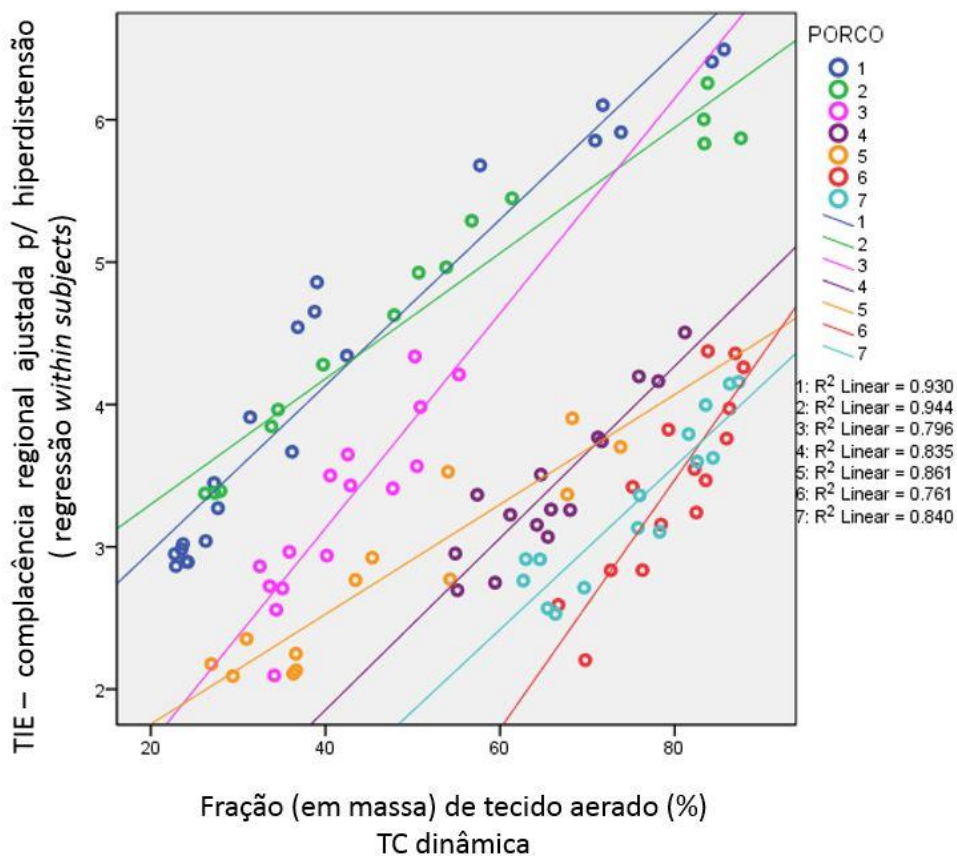


Figura 37: Regressão (within subjects) entre a complacência regional ajustada para hiperdistensão e a fração (em massa) de tecido aerado (% TC dinâmica).

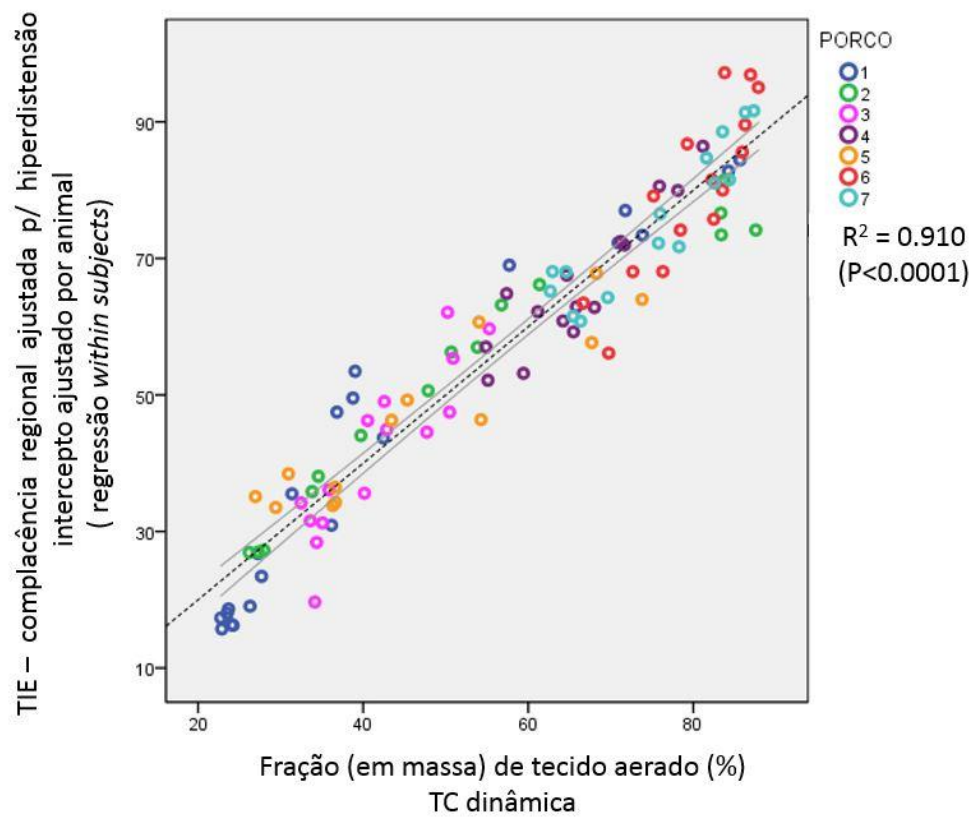


Figura 38: Regressão (within subjects e ajustada para intercepto) entre a complacência regional ajustada para hiperdistensão e a fração (em massa) de tecido aerado- TC dinâmica.

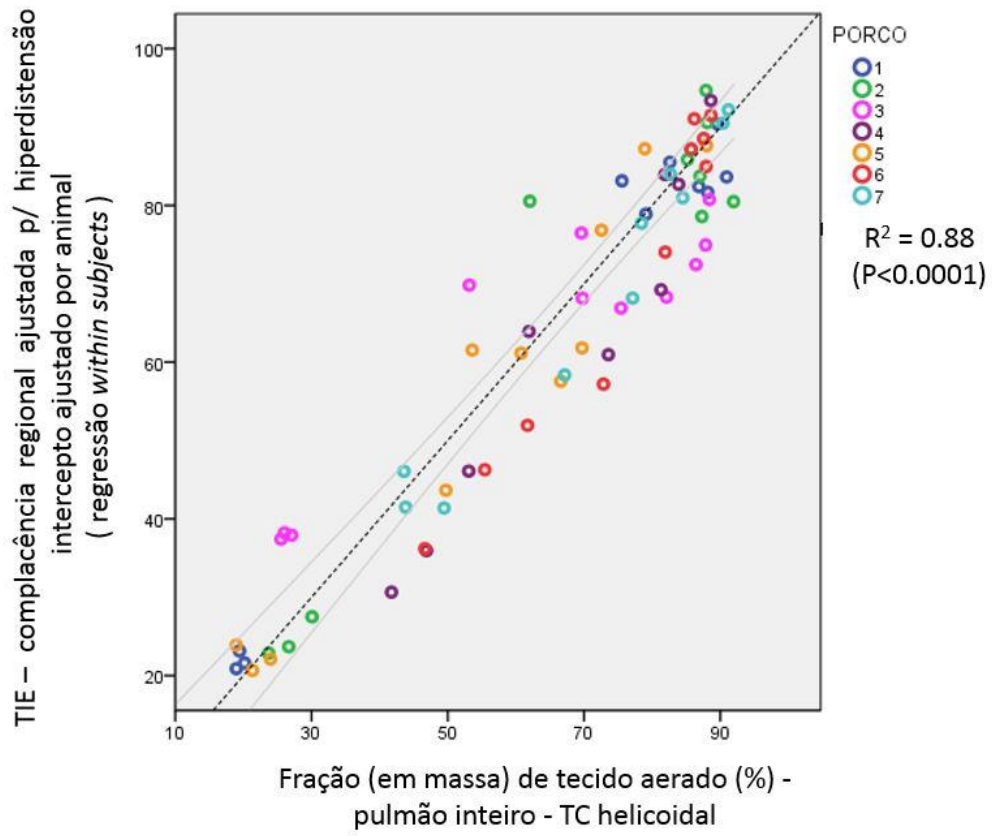


Figura 39: Regressão (within subjects e com ajuste de intercepto) entre complacência regional ajustada para hiperdistensão e calculada pela TIE e a massa (%) de tecido pulmonar aerado medido na TC helicoidal.

5.7 Regressões lineares múltiplas entre :Massa(%) tecido aerado, Deslocamento vertical de volume e complacência regional ajustada para hiperdistensão.

Tabela 3: Avaliação de marcadores de aeração pulmonar durante o recrutamento alveolar em TCs volumétricas

Resultado: Regressão Linear Múltipla

Variável Dependente: Aeração percentual (massa%) na TC helicoidal (pulmão inteiro)

Variáveis independentes: Deslocamento de Volume vertical na CT (Gtabs) / Complacência regional ajustada para hiperdistensão (DZ_DP_EXPO.06)

Pré-ajuste do modelo: Aeração média de cada paciente e PEEP

Explicação: O ajuste pela PEEP remove o eventual efeito de uma variável representando inflação linear com a PEEP; o ajuste pelas dummies faz com que o modelo represente a correlação "within patients"

		Coefficients					Correlations			
		Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients						
Model		B	Std. Error	Beta	t	Sig.	Zero-order	Partial	Part	
1	(Constant)	4.609	3.974		1.160	0.2502				
	DUMMY1	-11.527	3.327	-.258	-3.465	0.0009	-.083	-.392	-.161	
	DUMMY2	-8.931	3.039	-.205	-2.939	0.0045	-.043	-.340	-.136	
	DUMMY3	-1.201	3.277	-.028	-.366	0.7152	-.110	-.045	-.017	
	DUMMY4	4.088	2.654	.094	1.540	0.1282	-.006	.186	.071	
	DUMMY5	2.449	3.594	.056	.681	0.4980	-.201	.084	.032	
	DUMMY6	8.923	2.855	.205	3.126	0.0026	.050	.359	.145	
	DZ_DP_EXPO.06	11.185	1.963	.663	5.699	0.0000	.830	.574	.264	
	Gtabs	.015	.008	.280	1.826	0.0723	.857	.219	.085	
	PEEP	.112	.269	.047	.416	0.6788	.780	.051	.019	

Observação: Note que a complacência regional marcou a aeração ($P < 0.0001$), enquanto o deslocamento vertical de volume não marcou a aeração ($P = 0.07$)

Tabela 4: Avaliação de marcadores de aeração pulmonar durante o recrutamento alveolar em TC dinâmicas.

Resultado: Regressão Linear Múltipla
 Variável Dependente: Aeração percentual (massa%) na TC dinâmica (2 fatias de 0.5 cm contíguas)
 Variáveis independentes: Deslocamento de Volume vertical na CT (Gtabs) / Complacência regional ajustada para hiperdistensão
 Pré-ajuste do modelo: Aeração média de cada paciente e PEEP
 Explicação: O ajuste pela PEEP remove o eventual efeito de uma variável representando inflação linear com a PEEP

Model		Unstandardized		Standardized		Correlations			
		Coefficients	Std. Error	Coefficients	t	Sig.	Zero-order	Partial	Part
1	(Constant)	-12.411	4.945		-2.510	0.014			
	DUMMY1	-23.390	1.237	-.646	-18.907	0.000	-.449	-.885	-.439
	DUMMY2	-19.750	1.562	-.500	-12.648	0.000	-.278	-.786	-.293
	DUMMY3	-4.684	3.004	-.119	-1.559	0.122	-.423	-.155	-.036
	DUMMY4	9.481	1.280	.240	7.408	0.000	-.112	.597	.172
	DUMMY5	6.165	2.898	.151	2.128	0.036	-.358	.209	.049
	DUMMY6	19.938	1.974	.505	10.100	0.000	.059	.712	.234
	DZ_DP_EXPO.06	10.332	1.375	.517	7.513	0.000	.418	.603	.174
	Gtabs	.259	.102	.353	2.540	0.013	.785	.247	.059
	PEEP	.185	.255	.045	.727	0.469	.562	.073	.017

Observação: Note que a complacência regional marca a aeração. Neste caso, o deslocamento vertical de volume marca fracamente (P=0.013) a aeração.

5.8 Comportamento dos animais 1 e 6 durante a Manobra 35

Os animais 1 e 6 exemplificam o comportamento de algumas medidas apresentadas aqui.

Na primeira comparação (figura 40), onde estão os valores de massa (%) de tecido aerado o animal 1 tem 20% e o animal 80% concordando com as imagens de TC dinâmica correspondente. (Figura 41).

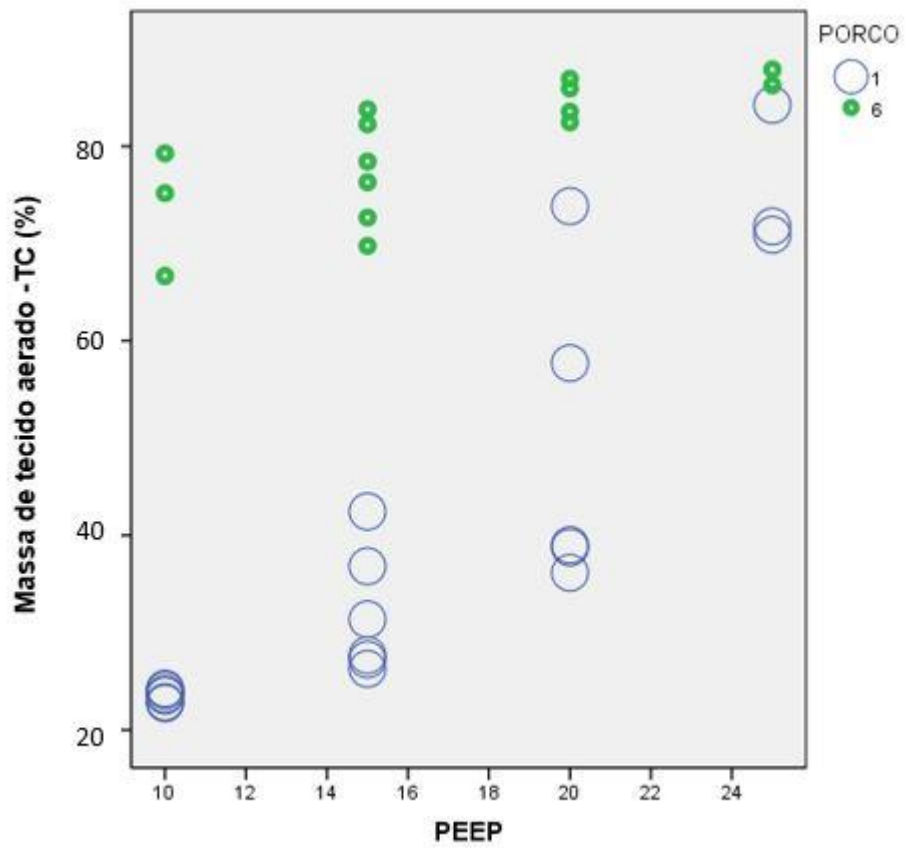


Figura 40: Os animais 1 e 6 apresentam PRA diferentes ao serem submetidos a MRr 35.

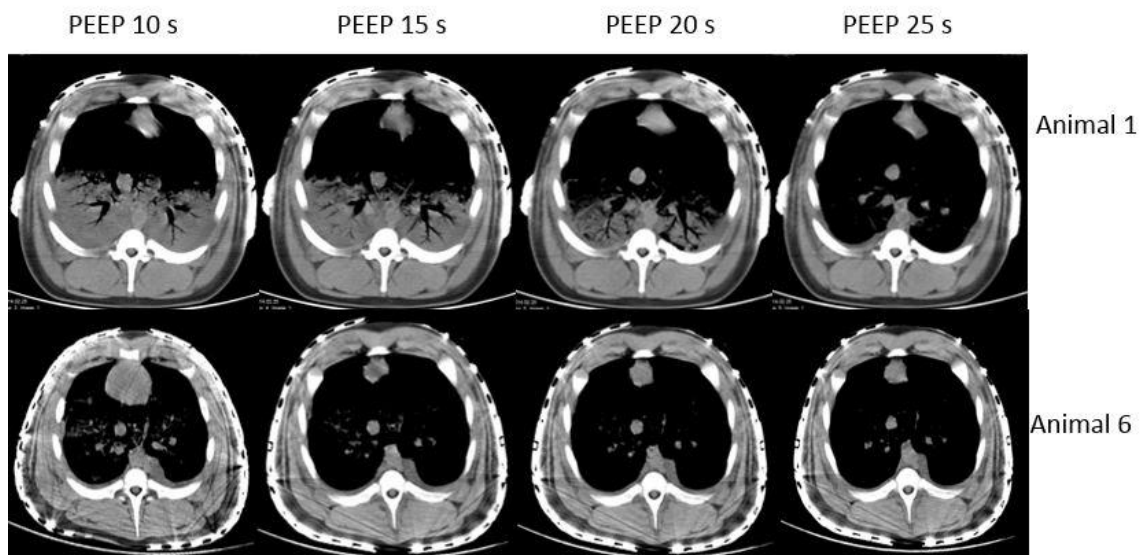


Figura 41: TC dinâmica expiratória correspondentes a MRr 35 dos animais 1 e 6.

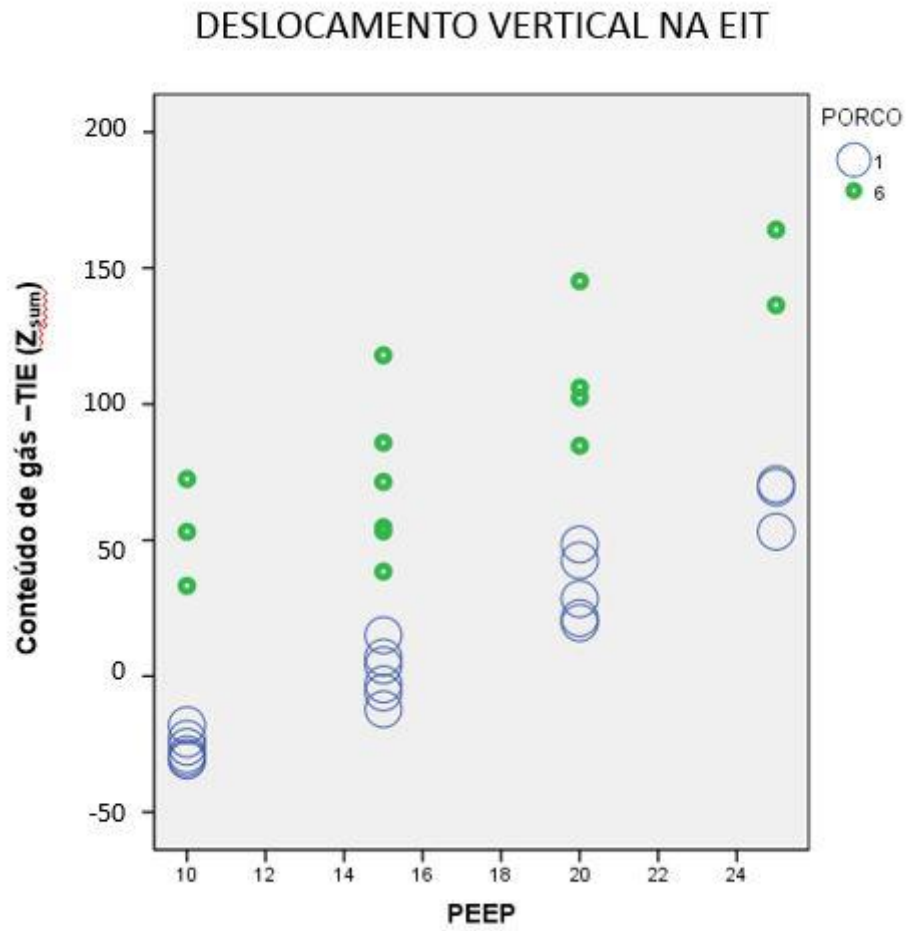


Figura 42: Deslocamento vertical medido pela TIE durante a mesma Manobra 35 nos animais 1 e 6.

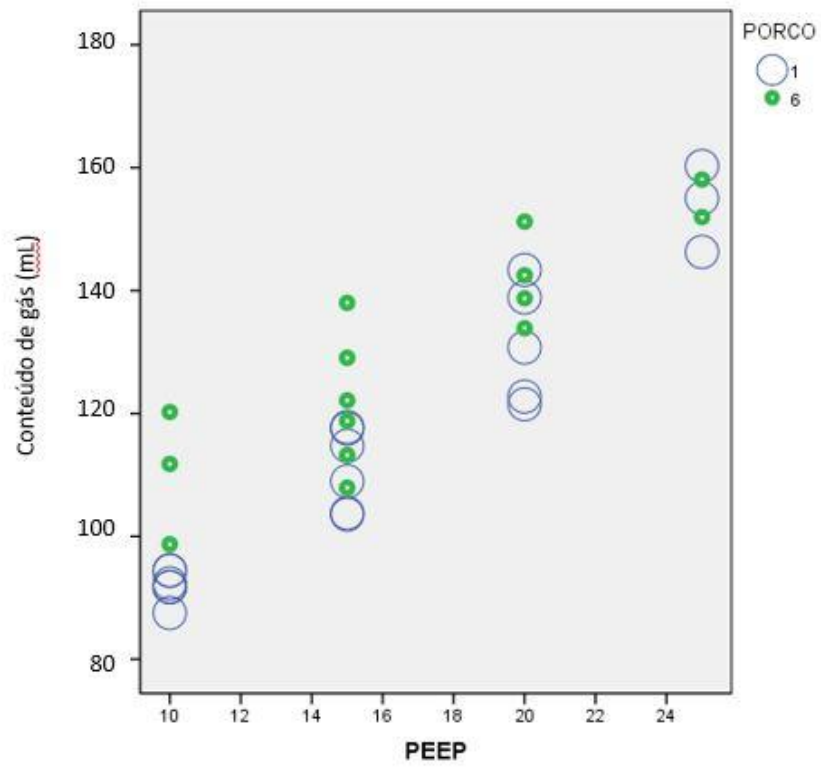


Figura 43 Medida do conteúdo de gás (mL) ao longo da Manobra 35.

DISCUSSÃO

6.DISSCUSSÃO

Realizamos TCs helicoidais e dinâmicas em todos os animais estudados. Para as medidas de Z, tentamos usar os ciclos mais próximos ao momento de realização das TCs, no intuito de deixar as aquisições TIE e TC praticamente simultâneas.

Os animais partiram de condições semelhantes, sem diferença significativa entre eles, quanto as medidas de gasometria arterial (PaO₂, PCO₂ e shunt), complacência global e regional; e massa (%) de pulmão aerado.

Acreditamos que as manobras de homogeneização foram satisfatórias, os animais mantiveram condições clínicas e mecânicas semelhantes no início de cada nova manobra, minimizando o efeito *carry-over* entre as MRr.

Testamos 5 janelas de densidade pulmonar, e a de melhor correlação com a medida de recrutamento funcional (baseado no cálculo de *shunt*) foi entre [-200 e +100], ($r^2= 0,93$, $p < 0,0001$) confirmando o resultado também encontrado por Reske et al.^[45]

O comportamento das medidas de TC (dinâmicas e helicoidais) foi semelhante entre a MRr e a MR_{máx}. O que também aconteceu com as medidas da TIE. (Figuras 29 a 31).

A massa (%) de tecido pulmonar aerado^[27, 30] na janela [-200 a +100]^[45] é a melhor representação de recrutamento alveolar na TC.

Ao se observar o comportamento das medidas de TC: massa (%) e conteúdo de gás (mL) ao longo das manobras de recrutamento (MRr e MRA_{máx}) é fácil perceber uma certa diferença entre elas. Provavelmente representam fenômenos interligados pelo aumento de pressão inspiratória (respectivamente recrutamento e inflação), mas distintos entre si (figuras 29 e 30)

A medida de Z_{sum} (TIE) apresentou uma forte correlação com o conteúdo de ar medido pela TC dinâmica ($r^2 = 0,95$), como já demonstrado previamente^[57]e mais ainda com a TC helicoidal ($r^2=0,96$). Além disso, este estudo conseguiu uma forte correlação (Z_{sum} x conteúdo de ar), inclusive em situações extremas como colapso de 80% até pressões inspiratórias de 60 cmH₂O.

A medida de complacência regional ajustada para hiperdistensão através da modelagem exponencial se mostrou a melhor medida de TIE para avaliação do PRA. Neste estudo conseguimos uma correlação forte com a massa (%) de tecido pulmonar aerado. Contudo pretendemos aprimorar o cálculo do valor de k nas análises futuras utilizando valores de Z_{sum} extraídos das regiões de interesse não dependentes da gravidade.

Defendemos que a medida do deslocamento vertical de volume na mesma pressão (tanto na TIE quanto na TC) corresponde a uma mistura de fenômenos, parte relacionada com recrutamento verdadeiro e parte relacionada com inflação de pixels normalmente aerados (o que não deve ser considerado como recrutamento funcional).

Variações durante a marcação manual das regiões de interesse são inerentes ao método. Entretanto, pequenas variações podem influenciar nas medidas de TC, principalmente nos valores de massa.

Outra limitação foi conciliar a escolha do ciclo para medida de Z_{sum} no momento da TC dinâmica. Por outro lado, nas TCs helicoidais sabemos quais ciclos antecedem e sucedem a pausa expiratória facilitando a escolha dos mais próximos.

Durante a execução deste projeto, realizamos 19 experimentos onde os protocolos de recrutamento de rastreo e máximo foram registrados apenas com medidas de TIE. Esta primeira etapa do projeto foi fundamental para discussão e ajuste dos protocolos de recrutamento, mas, validar o método junto a TC se tornou imperioso e partimos para os experimentos combinados (TC e TIE) aqui apresentados.

Acreditamos que os resultados deste estudo contribuirão no desenvolvimento de um algoritmo e posterior ferramenta de TIE capaz de avaliar o potencial de recrutamento alveolar tornando possível concluir a análise das MRr realizadas exclusivamente com a TIE.

Portanto uma manobra de recrutamento de rastreo (MRr) ideal deve ser rápida (no máximo 2 minutos) e com pressões inspiratórias máximas menores (inferiores a 35 cmH₂O), consumindo pouco tempo do corpo clínico e sem impor maiores riscos aos pacientes.

CONCLUSÕES

7.CONCLUSÕES

1. O ganho de complacência regional corrigido para hiperdistensão (k médio calculado =0,06) apresentou forte correlação com massa (%) de tecido pulmonar aerado na TC (dinâmica e helicoidal) quando utilizada a janela de densidade [-200 a + 100] UH.
2. As manobras de recrutamento de rastreo foram capazes de avaliar precocemente o potencial de recrutamento alveolar, indicando o padrão do recrutamento de cada animal.
3. O deslocamento vertical de volume numa mesma pressão representa uma mistura de fenômenos (parte recrutamento funcional e parte inflação de alvéolos normalmente aerados), desse modo se mostra inferior a medida de complacência regional como índice de recrutamento alveolar.

BIBLIOGRAFIA

8. BIBLIOGRAFIA

1. Ashbaugh, D.G., et al., *Acute respiratory distress in adults*. Lancet, 1967. **2**(7511): p. 319-23.
2. Ranieri, V.M., et al., *Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2012. **307**(23): p. 2526-33.
3. Costa, E.L. and M.B. Amato, *The new definition for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: is there room for improvement? Current opinion in critical care*, 2013. **19**(1): p. 16-23.
4. Slutsky, A.S. and V.M. Ranieri, *Ventilator-induced lung injury*. The New England journal of medicine, 2013. **369**(22): p. 2126-36.
5. Dreyfuss, D. and G. Saumon, *Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1998. **157**(1): p. 294-323.
6. Mead, J., T. Takishima, and D. Leith, *Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity*. Journal of applied physiology, 1970. **28**(5): p. 596-608.
7. Lapinsky, S.E. and S. Mehta, *Bench-to-bedside review: Recruitment and recruiting maneuvers*. Critical care, 2005. **9**(1): p. 60-5.
8. Amato, M.B., et al., *Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation*. American journal of respiratory and critical care medicine, 1995. **152**(6 Pt 1): p. 1835-46.
9. Ranieri, V.M., et al., *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 1999. **282**(1): p. 54-61.
10. Amato, M.B., et al., *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome*. The New England journal of medicine, 1998. **338**(6): p. 347-54.
11. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network*. The New England journal of medicine, 2000. **342**(18): p. 1301-8.
12. Villar, J., *The use of positive end-expiratory pressure in the management of the acute respiratory distress syndrome*. Minerva anesthesiologica, 2005. **71**(6): p. 265-72.
13. Brower, R.G., et al., *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome*. The New England journal of medicine, 2004. **351**(4): p. 327-36.
14. Meade, M.O., et al., *Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA : the journal of the American Medical Association, 2008. **299**(6): p. 637-45.
15. Terragni, P.P., et al., *Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2007. **175**(2): p. 160-6.

16. Amato, M.B., et al., *Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome*. The New England journal of medicine, 2015. **372**(8): p. 747-55.
17. Lachmann, B., *Open up the lung and keep the lung open*. Intensive care medicine, 1992. **18**(6): p. 319-21.
18. Lachmann, B., *Open Lung in ARDS*. Minerva anesthesiologica, 2002. **68**(9): p. 637-42; discussion 640, 643.
19. Papadakos, P.J. and B. Lachmann, *The open lung concept of mechanical ventilation: the role of recruitment and stabilization*. Critical care clinics, 2007. **23**(2): p. 241-50, ix-x.
20. Fan, E., et al., *Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2008. **178**(11): p. 1156-63.
21. Papadakos, P.J. and B. Lachmann, *The open lung concept of alveolar recruitment can improve outcome in respiratory failure and ARDS*. The Mount Sinai journal of medicine, New York, 2002. **69**(1-2): p. 73-7.
22. Piacentini, E., et al., *Clinical review: the implications of experimental and clinical studies of recruitment maneuvers in acute lung injury*. Critical care, 2004. **8**(2): p. 115-21.
23. Tusman, G., S.H. Bohm, and F. Suarez-Sipmann, *Alveolar recruitment during mechanical ventilation – Where are we in 2013?* Trends in Anaesthesia and Critical Care, 2013. **3**(5): p. 238-245.
24. Riva, D.R., et al., *Recruitment maneuver: RAMP versus CPAP pressure profile in a model of acute lung injury*. Respiratory physiology & neurobiology, 2009. **169**(1): p. 62-8.
25. Das, A., et al., *Evaluation of lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome using computer simulation*. Critical care, 2015. **19**: p. 8.
26. Lim, S.C., et al., *Transient hemodynamic effects of recruitment maneuvers in three experimental models of acute lung injury*. Critical care medicine, 2004. **32**(12): p. 2378-84.
27. Borges, J.B., et al., *Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome*. American journal of respiratory and critical care medicine, 2006. **174**(3): p. 268-78.
28. Silva, P.L., et al., *Recruitment maneuvers modulate epithelial and endothelial cell response according to acute lung injury etiology*. Critical care medicine, 2013. **41**(10): p. e256-65.
29. Rzezinski, A.F., et al., *Prolonged recruitment manoeuvre improves lung function with less ultrastructural damage in experimental mild acute lung injury*. Respiratory physiology & neurobiology, 2009. **169**(3): p. 271-81.
30. de Matos, G.F., et al., *How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography*. Critical care, 2012. **16**(1): p. R4.
31. *Rationale, study design, and analysis plan of the Alveolar Recruitment for ARDS Trial (ART): study protocol for a randomized controlled trial*. Trials, 2012. **13**: p. 153.
32. Wolf, G.K., et al., *Reversal of dependent lung collapse predicts response to lung recruitment in children with early acute lung injury*. Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World

- Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies, 2012. **13**(5): p. 509-15.
33. Hodgson, C.L., et al., *A positive response to a recruitment maneuver with PEEP titration in patients with ARDS, regardless of transient oxygen desaturation during the maneuver.* Journal of intensive care medicine, 2011. **26**(1): p. 41-9.
 34. Riva, D.R., et al., *Recruitment maneuver in pulmonary and extrapulmonary experimental acute lung injury.* Critical care medicine, 2008. **36**(6): p. 1900-8.
 35. Gattinoni, L., et al., *Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome.* The New England journal of medicine, 2006. **354**(17): p. 1775-86.
 36. Grasso, S., et al., *Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy.* Anesthesiology, 2002. **96**(4): p. 795-802.
 37. Dellamonica, J., et al., *PEEP-induced changes in lung volume in acute respiratory distress syndrome. Two methods to estimate alveolar recruitment.* Intensive care medicine, 2011. **37**(10): p. 1595-604.
 38. Gattinoni, L., et al., *Pressure-volume curve of total respiratory system in acute respiratory failure. Computed tomographic scan study.* The American review of respiratory disease, 1987. **136**(3): p. 730-6.
 39. Gattinoni, L., et al., *What has computed tomography taught us about the acute respiratory distress syndrome?* American journal of respiratory and critical care medicine, 2001. **164**(9): p. 1701-11.
 40. Caironi, P., et al., *Lung recruitability is better estimated according to the Berlin definition of acute respiratory distress syndrome at standard 5 cm H₂O rather than higher positive end-expiratory pressure: a retrospective cohort study.* Critical care medicine, 2015. **43**(4): p. 781-90.
 41. Beckmann, U., et al., *Incidents relating to the intra-hospital transfer of critically ill patients. An analysis of the reports submitted to the Australian Incident Monitoring Study in Intensive Care.* Intensive care medicine, 2004. **30**(8): p. 1579-85.
 42. Maunder, R.J., et al., *Preservation of normal lung regions in the adult respiratory distress syndrome. Analysis by computed tomography.* JAMA : the journal of the American Medical Association, 1986. **255**(18): p. 2463-5.
 43. Cressoni, M., et al., *Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome.* Critical care medicine, 2008. **36**(3): p. 669-75.
 44. Riley, R.L. and A. Cournand, *Ideal alveolar air and the analysis of ventilation-perfusion relationships in the lungs.* Journal of applied physiology, 1949. **1**(12): p. 825-47.
 45. Reske, A.W., et al., *Bedside estimation of nonaerated lung tissue using blood gas analysis.* Critical care medicine, 2013. **41**(3): p. 732-43.
 46. Ranieri, V.M., et al., *Effects of positive end-expiratory pressure on alveolar recruitment and gas exchange in patients with the adult respiratory distress syndrome.* The American review of respiratory disease, 1991. **144**(3 Pt 1): p. 544-51.
 47. Hinz, J., et al., *End-expiratory lung impedance change enables bedside monitoring of end-expiratory lung volume change.* Intensive care medicine, 2003. **29**(1): p. 37-43.
 48. Katz, J.A., et al., *Pulmonary, chest wall, and lung-thorax elastances in acute respiratory failure.* Chest, 1981. **80**(3): p. 304-11.

49. Arnal, J.M., et al., *Optimal duration of a sustained inflation recruitment maneuver in ARDS patients*. Intensive care medicine, 2011. **37**(10): p. 1588-94.
50. Stahl, C.A., et al., *Determination of 'recruited volume' following a PEEP step is not a measure of lung recruitability*. Acta anaesthesiologica Scandinavica, 2015. **59**(1): p. 35-46.
51. Venegas, J.G., R.S. Harris, and B.A. Simon, *A comprehensive equation for the pulmonary pressure-volume curve*. Journal of applied physiology, 1998. **84**(1): p. 389-95.
52. Salazar, E. and J.H. Knowles, *An Analysis of Pressure-Volume Characteristics of the Lungs*. Journal of applied physiology, 1964. **19**: p. 97-104.
53. Holder, D.S., *Electrical Impedance Tomography. Methods, History and Applications*. Series in Medical Physics and Biomedical Engineering, ed. J.H.N.a.J.G.W. C G Orton 2005, London: Institute of Physics Publishing.
54. Costa, E.L., et al., *Real-time detection of pneumothorax using electrical impedance tomography*. Critical care medicine, 2008. **36**(4): p. 1230-8.
55. Costa, E.L., R.G. Lima, and M.B. Amato, *Electrical impedance tomography*. Current opinion in critical care, 2009. **15**(1): p. 18-24.
56. Costa, E.L.V., et al., *Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography*. Intensive Care Medicine, 2009. **35**(6): p. 1132-1137.
57. Victorino, J.A., 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): p. 791-800.
58. Bikker, I.G., et al., *Lung volume calculated from electrical impedance tomography in ICU patients at different PEEP levels*. Intensive care medicine, 2009. **35**(8): p. 1362-7.
59. Frerichs, I., et al., *Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT*. Journal of applied physiology, 2002. **93**(2): p. 660-6.
60. Michard, F., *Changes in arterial pressure during mechanical ventilation*. Anesthesiology, 2005. **103**(2): p. 419-28; quiz 449-5.
61. Gomes, S., *Validação de um modelo suíno da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave e persistente [tese]*. São Paulo: , Faculdade de Medicina; 2014 [acesso 2015-08-07]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5150/tde-26022015-092805/2014>.
62. Reske, A.W., et al., *Extrapolation in the analysis of lung aeration by computed tomography: a validation study*. Critical care, 2011. **15**(6): p. R279.
63. Bland, J.M. and D.G. Altman, *Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 1--Correlation within subjects*. BMJ, 1995. **310**(6977): p. 446.