

Audie Rollin Roldán Mori

**Impacto de duas estratégias de titulação da PEEP em modelo
suíno de síndrome do desconforto respiratório agudo:
guiada por pressão esofágica versus guiada por tomografia de
impedância elétrica**

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

2017

Audie Rollin Roldán Mori

**Impacto de duas estratégias de titulação da PEEP em modelo
suíno de síndrome do desconforto respiratório agudo:
guiada por pressão esofágica versus guiada por tomografia de
impedância elétrica**

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

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Roldán Mori, Audie Rollin

Impacto de duas estratégias de titulação da PEEP em modelo suíno de síndrome do desconforto respiratório agudo : guiada por pressão esofágica versus guiada por tomografia de impedância elétrica / Audie Rollin Roldán Mori -- São Paulo, 2017.

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

Orientador: Marcelo Britto Passos Amato.

Descritores: 1.Síndrome do desconforto respiratório do adulto 2.Pressão expiratória final positiva 3.Pressão esofágica 4.Impedância elétrica 5.Tomografia computadorizada por raios X 6.Aeração pulmonar 7.Recrutamento alveolar

USP/FM/DBD-170/17

Dedicatória

Para minha maravilhosa família:
María Elena, Valeria, Ana Paula, Ximena e Andy;
por todo o seu amor, paciência e apoio incondicionais.

Agradecimentos

À Susi, por ter me recebido de braços abertos quando cheguei ao LIM e pela sua paciência, conselho e apoio.

Ao extraordinário equipe do LIM 09: Neide, Otilia, Silvia e Ozires, pela imensa ajuda, carinho e sempre ter me recebido com um sorriso.

Ao Takeshi, mente brilhante e exemplo de trabalho e tenacidade. A minha gratidão pela sua amizade e por compartilhar momentos extraordinários em São Paulo.

Aos meus amigos, que sempre me fizeram sentir como em casa: ao Vini e Marcelinho, à Robertinha, Miyuki e Tati, ao Caio e Cristiano. Muito obrigado por todo o apoio nos longos protocolos, pelos conselhos e por me ensinar um mundo novo e fascinante.

Ao professor Carlos, um maestro no sentido mais amplo do termo e líder do brilhante time da UTI respiratória: à Dra. Carmen, ao Dr. Pedro, à Dra. Juliana e ao Edu.

Ao Mauro, a pessoa mais generosa que eu tinha conhecido, meu eterno agradecimento por todo o seu apoio, conselho e pela sua infinita paciência.

Ao meu orientador, o Dr. Marcelo Amato, cujo gênio é igualado apenas pela sua humildade e generosidade, a quem escrevi um dia pedindo para visitar o LIM por 3 meses e acabei ficando dois anos. A minha gratidão pelos dois anos mais maravilhosos da minha vida acadêmica.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de símbolos

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Ajuste da PEEP através da pressão esofágica	3
1.2. Ajuste da PEEP através da Tomografia de Impedância Elétrica	6
1.3. Melhor estratégia para ajuste da PEEP na SDRA	9
2. OBJETIVOS	10
3. METODOLOGIA	11
3.1. Procedimentos	11
3.2. Critério de exclusão	14
3.3. Modelo experimental da Síndrome do Desconforto	
Respiratório Agudo	14
3.4. Comparação das estratégias	15
3.4.1. Ventilação Basal	15
3.4.2. Titulação da PEEP	16
3.4.3. Ventilação por 1 hora com a PEEP titulada	
por cada método	20
3.5. Medições efetuadas durante o protocolo	20
3.6. Análise de dados	20
3.7. Análise estatística e cálculo do tamanho da mostra	25
3.8. Eutanásia e descarte do animal	26
4. RESULTADOS	27
4.1. Tomografia Computadorizada de tórax	27
4.2. Tomografia de Impedância Elétrica	41

4.3. Mecânica Respiratória	46
4.4. Trocas gasosas	52
4.5. Hemodinâmica	57
4.6. Resumo dos resultados	59
5. DISCUSSÃO	62
5.1. Hipóteses do estudo e resultados observados	62
5.2. Limitações	66
6. CONCLUSÕES	68
7. REFERÊNCIAS	69

Lista de abreviaturas

bpm	batimentos por minuto
CPAP	do inglês "Continuous Positive Airway Pressure" - pressão positiva contínua em via aérea
CaO ₂	conteúdo arterial de oxigênio
CcO ₂	conteúdo capilar de oxigênio
CvO ₂	conteúdo venoso misto de oxigênio
C _{cw}	complacência da caixa torácica
C _{Lung}	complacência do pulmão
C _{RS}	complacência do sistema respiratório
Complacência Z	complacência do sistema respiratório medida pela TIE
Delta Z	variação da impedância que avalia as alterações da distribuição regional da ventilação
E _{Lung}	elastância do pulmão
E _{RS}	elastância do sistema respiratório
E _{Lung} /E _{RS}	relação elastância do pulmão / elastância do sistema respiratório
FIO ₂	fração inspirada de oxigênio
FR	frequência respiratória
Hb	concentração sanguínea da hemoglobina
LPIV	lesão pulmonar induzida pelo ventilador
PAO ₂	pressão parcial alveolar de oxigênio
PaO ₂	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PaCO ₂	pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial
PvO ₂	pressão parcial venosa mista de oxigênio
PCV	do inglês "Pressure Controlled Ventilation" - modo ventilação controlada a pressão
P _{es}	pressão esofágica
PEEP	do inglês "Positive End-Expiratory Pressure" - pressão positiva ao final da expiração

P_L	pressão transpulmonar
P_{Lexp}	pressão transpulmonar ao final da expiração
P_{Linsp}	pressão transpulmonar ao final da inspiração
P_{pl}	pressão pleural
ΔP	pressão de distensão ou “driving pressure”
ROI	região de interesse
SaO_2	fração saturada de hemoglobina do sangue arterial
SvO_2	fração saturada de hemoglobina do sangue venosa misto
SDRA	síndrome do desconforto respiratório agudo
TIE	tomografia de impedância elétrica
TC	tomografia computadorizada de raios X
UTI	unidade de terapia intensiva
VCV	do inglês “Volume Controlled Ventilation” - modo ventilação controlada a volume
V_T	volume corrente
Z mínimo	aeração pulmonar medida pela TIE

Lista de símbolos

\geq :	maior ou igual
\leq :	menor ou igual
$>$:	maior
$<$:	menor
$=$:	igual
%:	porcentagem
cm	centímetros
cmH ₂ O	centímetros de água
°C	graus celsius
h	hora
HU	do inglês “Hounsfield units” – unidades Hounsfield
ipm	incursões por minuto
kg	quilograma
mA	miliampere
min	minutos
mg	miligrama
mmHg	milímetros de mercúrio
mL	mililitros
UA	unidades arbitrárias

Lista de Tabelas

	Pág
Tabela 1. Variáveis Tomográficas nas duas estratégias nos tempos basal e 60 minutos	27
Tabela 2. Tecido hiperaerado nos tempos basal e 60 minutos	34
Tabela 3. Hiperdistensão cíclica nos tempos basal e 60 minutos	35
Tabela 4. TIE nas duas estratégias nos tempos basal e 60 minutos	41
Tabela 5. Mecânica Respiratória nos tempos basal e 60 minutos	46
Tabela 6. Trocas gasosas nos tempos basal e 60 minutos	52
Tabela 7. Hemodinâmica nos tempos basal e 60 minutos	57

Lista de Figuras

	Pág
Figura 1. Teste de oclusão expiratório	13
Figura 2. Curva P-V in vivo do balão esofágico	14
Figura 3. Traçado pressão-tempo ilustrando o protocolo ventilatório do grupo P_{es}	17
Figura 4. TC de tórax mostrando colapso pulmonar com P_{Lexp} positiva	17
Figura 5. Traçado pressão-tempo ilustrando o protocolo ventilatório do grupo TIE	18
Figura 6. Relatório da titulação da PEEP usando TIE	19
Figura 7. Imagens obtidas pela TIE	23
Figura 8. Evolução do volume de ar medido pela TC	28
Figura 9. Evolução do tecido não aerado obtido pela TC	29
Figura 10. Evolução do tecido normalmente aerado obtido pela TC	29
Figura 11. Histograma da densidade do pulmão inteiro obtido pela TC	30
Figura 12. Evolução do tecido pobremente aerado obtido pela TC	31
Figura 13. Evolução do tecido hiperaerado obtido pela TC	32
Figura 14. Evolução da hiperdistensão cíclica calculado pela TC	32
Figura 15. Evolução do tecido hiperaerado obtido pela TC usando intervalo de densidade pulmonar -800 a -1000 HU	33
Figura 16. Evolução da hiperdistensão cíclica calculado pela TC usando intervalo de densidade pulmonar -800 a -1000 HU	34
Figura 17. Evolução do recrutamento cíclico calculado pela TC	35
Figura 18. Evolução da complacência do sistema respiratório calculada pela TC	36
Figura 19. Evolução da complacência da região não dependente do pulmão calculada pela TC	37

	Pág
Figura 20. Evolução da complacência da região dependente do pulmão calculada pela TC	37
Figura 21. Histograma da densidade da região não dependente do pulmão obtida pela TC	38
Figura 22. Histograma da densidade da região dependente do pulmão obtida pela TC	39
Figura 23. Evolução do peso do pulmão	40
Figura 24. Evolução da aeração pulmonar global obtido pela TIE	42
Figura 25. Evolução da complacência pulmonar global obtido pela TIE	42
Figura 26. Resumo da evolução da aeração pulmonar regional medido pela TIE	44
Figura 27. Resumo da evolução da complacência pulmonar regional medida pela TIE	45
Figura 28. Evolução da pressão de distensão	47
Figura 29. Evolução do delta de pressão transpulmonar	47
Figura 30. Evolução da complacência do sistema respiratório	48
Figura 31. Evolução da complacência do pulmão	49
Figura 32. Evolução da pressão platô	49
Figura 33. Evolução da pressão transpulmonar inspiratória	50
Figura 34. Evolução da PEEP	50
Figura 35. Evolução da pressão transpulmonar expiratória	51
Figura 36. Evolução da pressão média da via aérea	51
Figura 37. Evolução da relação PaO_2/FIO_2	52
Figura 38. Evolução da soma da PaO_2+PaCO_2	53
Figura 39. Evolução do shunt	54
Figura 40. Valor da $PaCO_2$ nos tempos Basal e 60 minutos	54
Figura 41. Evolução da $PaCO_2$	55
Figura 42. Evolução do espaço morto	56
Figura 43. Evolução do pH	56

	Pág
Figura 44. Evolução da pressão arterial média	58
Figura 45. Evolução da pressão média da artéria pulmonar	58
Figura 46. Evolução da frequência cardíaca	59
Figura 47. Deslocamento pulmonar num corte coronal na TC	66

Resumo

Roldán Mori AR. *Impacto de duas estratégias de titulação da PEEP em modelo suíno de síndrome do desconforto respiratório agudo: guiada por pressão esofágica versus guiada por tomografia de impedância elétrica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

INTRODUÇÃO: O uso de níveis elevados da pressão expiratória final positiva (PEEP) na Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), visando reduzir a quantidade de pulmão colapsado, tornando a ventilação mais homogênea, tem sido apontado por estudos clínicos randomizados e meta-análises como uma estratégia eficaz na melhora de alguns desfechos clínicos. Atualmente, não existe um método ideal para ajuste da PEEP na SDRA. Dois métodos distinguem-se pela racionalidade fisiológica e possibilidade de serem usados na prática clínica usual: ajuste da PEEP guiado por Pressão Esofágica (P_{es}) e ajuste da PEEP guiado por Tomografia de Impedância Elétrica (TIE). Os objetivos do estudo foram: (1) Avaliar, através de tomografia computadorizada de tórax (raios X), qual estratégia induz uma melhor aeração pulmonar: maior recrutamento pulmonar e menor hiperdistensão; (2) Avaliar as alterações da distribuição regional da ventilação, do volume pulmonar e da complacência regional medidos pela tomografia de impedância elétrica; (3) Avaliar as alterações na mecânica pulmonar e nas trocas gasosas produzidas por ambas as estratégias de titulação da PEEP. **MÉTODOS:** Dez porcos foram submetidos a um modelo de SDRA grave: depleção de surfactante mais lesão pulmonar induzida pelo ventilador. Após uma manobra de recrutamento (MR), duas estratégias de titulação da PEEP foram testadas em uma sequência aleatória: 1) Utilizando a tomografia por impedância elétrica para calcular a menor PEEP que mantém um colapso pulmonar menor de 1%; 2) Utilizando a pressão esofágica para calcular a PEEP necessária para atingir uma pressão transpulmonar final expiratória (P_{Lexp}) entre 5-6 cmH₂O. Em seguida, os animais foram ventilados durante 1 hora com a PEEP ótima estimada por cada método. Foram registrados parâmetros fisiológicos e de tomografia computadorizada (TC) antes da MR (tempo basal) e após ventilação com a

PEEP ótima (15 min e 60 min). **RESULTADOS:** Aos 60 min, ambas as estratégias reduziram o colapso pulmonar, mas com efeitos significativamente maiores ($P < 0,05$) no grupo TIE: tecido não-aerado ($20,3 \pm 11,8\%$ vs. $38,6 \pm 13,1\%$, TIE vs. P_{es} respectivamente), recrutamento cíclico ($4,8 \pm 3,7\%$ vs. $8,7 \pm 2,7\%$), PaO_2/FIO_2 (289 ± 78 vs. 209 ± 92 mmHg), pressão de distensão ($14,5 \pm 2,3$ vs. $16,1 \pm 2,3$ cmH₂O), e pressão de distensão transpulmonar ($11,9 \pm 1,7$ vs. $13,6 \pm 1,8$ cmH₂O). Apesar da escolha de uma maior PEEP ótima no grupo TIE, a pressão platô ($33,2 \pm 3,7$ vs. $31,5 \pm 3,1$ cmH₂O), a pressão transpulmonar inspiratória final ($20,0 \pm 2,8$ vs. $19,2 \pm 1,7$ cm H₂O) e a complacência das áreas não dependentes do pulmão medidas pela TIE ($0,07 \pm 0,04$ vs $0,06 \pm 0,05$ unidades arbitrárias/cmH₂O) ou TC ($1,52 \pm 0,90$ vs. $1,41 \pm 0,98$ mL/cmH₂O) variaram de forma semelhante nos dois grupos ($P > 0,05$). O tecido hiperaerado e a hipedistensão cíclica foram baixos em ambos os grupos. **CONCLUSÕES:** Neste modelo animal de SDRA grave o ajuste da PEEP guiado por TIE produz um maior recrutamento pulmonar e sinais fisiológicas de melhor proteção pulmonar quando comparado com o ajuste da PEEP guiado por P_{es} .

Descritores: síndrome do desconforto respiratório do adulto; pressão expiratória final positiva; pressão esofágica; impedância elétrica; tomografia computadorizada por raios X; aeração pulmonar; recrutamento alveolar

Abstract

Roldán Mori AR. *Impact of two PEEP titration strategies in a swine model of acute respiratory distress syndrome: guided by esophageal pressure versus guided by electrical impedance tomography* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

INTRODUCTION: The use of higher levels of positive end-expiratory pressure (PEEP) in the acute respiratory distress syndrome (ARDS), aimed at reducing the amount of lung collapse, making the ventilation more homogeneous, has been pointed out by randomized clinical trials and meta-analysis as an effective strategy to improve some clinical outcomes. Currently, there is no ideal method for adjustment PEEP in ARDS. Two methods are distinguished by their physiological rationality and the possibility of being used in the clinical practice: PEEP titration guided by Esophageal Pressure (P_{es}) and PEEP titration guided by Electrical Impedance Tomography (EIT). The objectives of the study were: 1) To evaluate through computed tomography of thorax (X-ray), which strategy induces better pulmonary aeration: greater lung recruitment and less hyperdistension; (2) To evaluate changes in the regional distribution of ventilation, pulmonary volume and regional compliance, measured by electrical impedance tomography; (3) To assess changes in lung mechanics and gas exchange produced by both PEEP titration strategies. **METHODS:** Ten pigs were submitted to a two-hit model of severe ARDS: Surfactant depletion plus ventilator-induced lung injury. After a recruitment maneuver (RM), two strategies of PEEP titration were tested in a randomized sequence: 1) Using electric impedance tomography to calculate the lowest PEEP keeping recruitable-lung-collapse < 1%; 2) Using esophageal pressure to calculate the PEEP needed to achieve an end-expiratory transpulmonary pressure between 5-6 cmH₂O. Then, animals were ventilated for 1 hour with the optimum-PEEP estimated by each method. Physiological and computed tomography (CT) parameters were recorded before RM (baseline) and after ventilation at optimum-PEEP (15 min and 60 min). **RESULTS:** At 60 min, both strategies reduced lung collapse but with significantly ($P<0.05$) greater effects in EIT-group: nonaerated tissue (20.3

$\pm 11.8\%$ vs $38.6 \pm 13.1\%$, EIT vs. P_{es} , respectively), tidal recruitment ($4.8 \pm 3.7\%$ vs $8.7 \pm 2.7\%$), PaO_2/FIO_2 (289 ± 78 vs 209 ± 92 mmHg), driving-pressure (14.5 ± 2.3 vs 16.1 ± 2.3 cmH₂O) and transpulmonary driving-pressure (11.9 ± 1.7 vs 13.6 ± 1.8 cmH₂O). Despite the choice for a higher optimum-PEEP in the EIT-group; plateau pressure (33.2 ± 3.7 vs 31.5 ± 3.1 cmH₂O), end-inspiratory transpulmonary pressure (20.0 ± 2.8 vs 19.2 ± 1.7 cmH₂O) and compliance of non-dependent areas measured by EIT (0.07 ± 0.04 vs 0.06 ± 0.05 arbitrary units/cmH₂O) or CT (1.52 ± 0.90 vs 1.41 ± 0.98 mL/cmH₂O) varied similarly in both groups ($P > 0.05$). Hyperaerated tissue and tidal hyperinflation were very low in both groups. **CONCLUSION:** In this model, the choice of PEEP guided by EIT leads to higher lung recruitment and physiological signals of a better lung protection, when compared to the strategy guided by P_{es} .

Descriptors: respiratory distress syndrome, adult; positive end-expiratory pressure; esophageal pressure; electrical impedance; tomography, x-ray computed; pulmonary aeration; alveolar recruitment.

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) é uma resposta inflamatória dos pulmões a insultos diretos ou indiretos, levando a uma lesão pulmonar de grau variado ⁽¹⁾. Caracteriza-se clinicamente por início súbito, hipoxemia grave, evidência radiológica de infiltrado pulmonar bilateral e ausência de insuficiência cardíaca esquerda. A maior parte dos pacientes com SDRA necessita de suporte ventilatório invasivo, que por sua vez, dependendo como é ajustado, também pode amplificar a lesão pulmonar existente. Esta lesão causada pela ventilação mecânica é denominada "Lesão pulmonar induzida pelo ventilador" (LPIV) e é reconhecida como um importante contribuinte para o aumento da morbidade e mortalidade em pacientes com SDRA ⁽²⁾

Mecanismos propostos de LPIV na SDRA incluem "volutrauma", o estiramento excessivo do tecido pulmonar ou hiperdistensão do pulmão saudável, e o "atelectrauma", tensão mecânica excessiva causada pelo colapso e abertura repetidos de unidades pulmonares durante a ventilação mecânica ⁽³⁾. Para minimizar o grau de LPIV, o primeiro mecanismo pode ser reduzido usando-se baixos volumes correntes e evitando altas pressões de platô e, o segundo mecanismo, o atelectrauma, pode ser minimizado pela aplicação de níveis suficientes de pressão expiratória final positiva (PEEP) para evitar o colapso pulmonar.

O efeito protetor da ventilação com baixo volume corrente foi bem estabelecido num ensaio clínico multicêntrico ⁽⁴⁾, mas o efeito benéfico do ajuste da PEEP tem sido mais difícil de determinar. Estudos de lesão pulmonar experimental mostraram que os níveis mais elevados de PEEP podem reduzir a lesão parenquimatosa causada pelo colapso repetido do espaço aéreo ⁽⁵⁻⁹⁾, mas, em ensaios clínicos controlados que compararam o efeito da PEEP alta e da PEEP baixa (ambos os grupos usaram baixo volume corrente e baixa pressão de platô), o simples aumento da PEEP não mostrou ter efeito sobre a mortalidade, embora tenha determinado melhora de alguns desfechos clínicos ⁽¹⁰⁻¹²⁾. No entanto, recentemente uma meta-análise de dados individuais dos

pacientes destes ensaios clínicos encontrou uma razão de risco ajustada de 0,90 (IC de 95%, 0,81-1,00; $p=0,049$) em pacientes com SDRA moderada a grave que utilizaram altos valores de PEEP associado a volume corrente baixo ⁽¹³⁾.

Mais recentemente, Amato et al. ⁽¹⁴⁾, usando análise de mediação, analisaram 3562 pacientes de diferentes ensaios clínicos que usaram uma estratégia protetora em pacientes com SDRA e concluíram que uma redução da pressão de distensão (pressão de distensão ou “driving pressure” ou ΔP , definido como Pressão de platô inspiratória final – PEEP, está associada com uma diminuição importante na mortalidade.

A pressão de distensão representaria o volume corrente intrinsecamente normalizado para o tamanho do pulmão funcional (em vez de o volume corrente predito pela altura nos pacientes saudáveis). Assim, o uso de maiores valores de PEEP determinariam uma ventilação mais homogênea (menos colapso alveolar com grau aceitável de hiperdistensão), o que diminuiria a pressão de distensão, e isso levaria à redução da mortalidade.

Infelizmente, ainda não há consenso sobre como ajustar uma PEEP adequada para atingir este objetivo. Vários métodos, incluindo aqueles baseados na mecânica global do sistema respiratório ⁽¹⁵⁾, gasometria arterial ⁽¹⁶⁾, tomografia computadorizada (TC) ⁽¹⁷⁾, pressão esofágica (P_{es}) ⁽¹⁸⁾ e tomografia de impedância elétrica (TIE) ⁽¹⁹⁾, têm sido propostos para escolher uma PEEP adequada em pacientes sob ventilação mecânica. Cada um destes métodos tem vantagens e desvantagens. Medidas de oxigenação e de mecânica ventilatória não são capazes de demonstrar os desequilíbrios regionais na ventilação pulmonar. Complacência pulmonar, por exemplo, é o resultado da interação entre a distensão e o colapso do pulmão. Não raro, vê-se em curvas de complacência-PEEP que o alívio da hiperdistensão após uma redução da PEEP ofusca o aparecimento de colapso pulmonar maciço. Por outro lado, a TC de tórax proporciona excelente resolução anatômica e permite a quantificação precisa do colapso pulmonar, mas com os inconvenientes do uso de radiação ionizante e da necessidade de os pacientes serem transferidos para fora da unidade de terapia intensiva.

Atualmente, duas abordagens com base fisiológica atraente e com possibilidade de serem usadas à beira do leito do paciente estão sendo propostas para orientar a titulação da PEEP: Pressão Esofágica (P_{es}) e Tomografia de Impedância Elétrica (TIE),

1.1. Ajuste da PEEP através da Pressão Esofágica

Os autores que defendem o uso de pressão esofágica para titulação da PEEP argumentam que os seres humanos, ao contrário dos animais de pequeno porte, têm uma parede torácica relativamente rígida (caixa torácica e abdômen), que pode aplicar força de compressão significativa sobre a superfície dos pulmões, mudando a relação entre PEEP e a pressão transpulmonar (definida como: Pressão de platô inspiratória final – pressão pleural). A pressão transpulmonar (P_L) reflete a real expansão pulmonar, que está associada à LPIV, o que significa que os estudos clínicos que se guiam apenas pela pressão de platô inspiratória final e PEEP para tratamento da SDRA, frequentemente podem estar subestimando a P_L , que reflete melhor o risco de LPIV. Portanto, com a estimativa da pressão pleural (P_{pl}), que permite o cálculo da P_L , é possível um melhor controle dos volumes inspiratório e expiratório final, o que possibilita minimizar os dois mecanismos da LPIV, hiperdistensão e atelectrauma ⁽²⁰⁾.

No entanto, as pressões pleurais variam amplamente entre os pacientes. Alguns pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) apresentam altas pressões intra-abdominais e altas pressões pleurais ⁽²¹⁾, sugerindo que, em um indivíduo com uma alta P_{pl} , um certo nível da PEEP possa melhorar a oxigenação e proteger o pulmão do colapso alveolar repetitivo, enquanto que o mesmo nível de PEEP em um indivíduo com uma P_{pl} menor poderia levar a hiperdistensão do pulmão ao final da inspiração.

Dado que a mensuração da P_{pl} é invasiva, sendo raramente possível na UTI, duas estratégias são utilizadas para estimar a P_{pl} e a P_L usando a

mensuração da P_{es} através de um cateter balão colocado no esôfago.

A primeira dessas estima a P_{pl} usando as mudanças na P_{es} durante a ventilação cíclica para calcular a elastância da caixa torácica (E_{cw}). A P_{pl} derivada da elastância é uma fração da PEEP corrigida pela relação da E_{cw} com a Elastância total do sistema respiratório (E_{RS}) definida como $P_{pl} = PEEP \times (E_{cw}/E_{RS})$, assumindo que na situação do equilíbrio do sistema respiratório (na capacidade residual funcional, CRF) as pressões da via aérea e a P_{pl} são iguais (22, 23). No entanto, estudos da mecânica pulmonar e da caixa torácica feitos com transdutores de pressão diretamente implantados no espaço pleural em cães e seres humanos sugeriram que a P_{pl} pode ser diferente de zero na CRF (24-26).

A segunda estratégia utiliza o valor absoluto da P_{es} para estimar a P_{pl} e, posteriormente, calcular a P_L (27). Esta estratégia é baseada no conceito que em condições estáticas, quando as vias aéreas intrapulmonares estão abertas e não há fluxo de ar, a pressão transpulmonar (P_L) é calculada como a pressão na via aérea aberta (que se equilibra com a pressão alveolar) menos P_{es} , onde P_{es} é usado como substituto da pressão pleural (P_{pl}). Loring et al. (28) propõem que o fechamento das vias aéreas pequenas durante a exalação (como no caso de volumes pulmonares muito baixos ou quando os alvéolos são preenchidos com líquido ou espuma) pode impedir o equilíbrio entre a pressão alveolar e a pressão das vias aéreas. Nesta situação, poderia se manter um volume de ar diferente de zero distalmente às vias aéreas colapsadas quando as verdadeiras pressões alveolar e pleural fossem maiores que a pressão da via aérea ($P_{es} > PEEP$) (29, 30).

Estudos baseados nesta segunda abordagem (20, 21) consideraram que os doentes nos quais a P_{es} excede a PEEP, ou seja, quando a pressão transpulmonar estimada no final de expiração (P_{Lexp}) é negativa, apresentavam maior risco de derecrutamento de segmentos viáveis do pulmão durante o ciclo respiratório. Para evitar este fenômeno, esses autores propuseram titular a PEEP na prática clínica buscando sempre obter uma P_{Lexp} positiva que possa evitar o colapso, enquanto procura se limitar a pressão transpulmonar ao final da

inspiração (P_{Linsp}). Este mesmo grupo⁽¹⁸⁾ realizou um estudo unicêntrico de fase 2 (EPvent), randomizado e controlado, comparando um grupo de pacientes com ventilação baseada no protocolo ARDSNET (o “padrão ouro” atual)⁽⁴⁾ com outro grupo que também usava volume corrente baixo, mas o ajuste da PEEP era guiado pela P_{Lexp} (calculada usando a pressão esofágica como substituto da pressão pleural). O objetivo primário deste estudo era observar melhora na oxigenação; o estudo foi interrompido precocemente pelo seu efeito benéfico na oxigenação, após inclusão de 61 pacientes. Os autores concluíram que a P_L reflete com maior precisão a pressão de distensão pulmonar e sugeriram que a P_L , estimada através de um balão esofágico, pode ser usada para determinar um nível adequado de PEEP. Devido ao sucesso inicial, atualmente está sendo conduzido um novo ensaio clínico multicêntrico, de fase 2, randomizado e controlado (EPvent 2), que tem como hipótese que uma estratégia ventilatória com o objetivo de atingir uma adequada P_L levaria a uma melhoria no desfecho composto de mortalidade e tempo livre do ventilador mecânico aos 28 dias, quando comparado com o protocolo ARDSNET, mas nesta vez usando a tabela de PEEP alta. Com algumas pequenas mudanças do protocolo inicial, o objetivo é alcançar uma P_{Lexp} entre 0-6 cmH₂O que impediria o colapso, mediante uma titulação crescente da PEEP após uma manobra de recrutamento, enquanto procura se limitar a P_{Linsp} .⁽³¹⁾

No entanto, os métodos de estimativa da P_{pl} usando a P_{es} têm algumas limitações importantes. Alguns pressupostos têm de ser preenchidos para que a pressão no esôfago reflita de forma dinâmica e com precisão a pressão pleural. Por exemplo, temos que assumir: 1) que o posicionamento do balão é adequado e a pressão do balão reflete a pressão do esôfago; 2) que a pressão transmural no esôfago é igual a 0 cmH₂O; 3) que o esôfago não é comprimido por estruturas intratorácicas, como o coração ou outras estruturas intratorácicas; 4) que as pressões na área periesofágica são iguais à pressão pleural; e 5) que a pressão pleural é relativamente uniforme em todo o tórax.

A medida da P_{es} pode ser afetada por artefatos como o recolhimento elástico do balão esofágico, que pode ser agravado caso o balão esteja

hiperinsuflado, recolhimento elástico do esôfago, contração ativa esofágica ou pressão transmitida a partir de estruturas vizinhas. Além disso, a P_{es} varia de acordo com o volume pulmonar e posição corporal. As diferenças observadas entre o decúbito supino e a posição ereta (de pé) na P_{pl} são atribuídas a artefatos causados por compressão direta do esôfago pelo conteúdo mediastinal, tais como o coração. No estudo de Talmor et al. ⁽¹⁸⁾, um fator de correção de 5 cmH₂O foi subtraído da P_{es} na tentativa de compensar estes artefatos. No entanto, o fator de correção exato para este artefato é altamente variável até mesmo em indivíduos normais ⁽³²⁾, quanto mais em pacientes criticamente enfermos, e apresenta outra fonte potencial de erro na utilização desta estimativa da P_{pl} ^(33, 34).

Na SDRA, a medição absoluta da P_{es} fornece uma boa estimativa da P_{pl} somente na região média do pulmão, mas pode superestimar a P_{pl} na região não dependente e subestimar a P_{pl} na região dependente ^(26, 35). Finalmente, alguns autores postulam que não é mais aceitável usar a oxigenação como um substituto de desfechos clínicos mais robustos (geralmente mortalidade ou sobrevida), como foi demonstrado em estudos multicêntricos ^(4, 11, 34). No contexto de pacientes com SDRA, com envolvimento pulmonar heterogêneo, um aumento na oxigenação causado pelo recrutamento devido aumento da PEEP pode determinar, também, aumento de hiperdistensão do pulmão, anulando os efeitos benéficos do uso de baixo volume corrente ⁽³⁶⁾.

1.2. Ajuste da PEEP através da Tomografia de Impedância Elétrica (TIE)

A TIE é uma tecnologia não invasiva, que não usa radiação e que mede de forma contínua as mudanças regionais e globais dos volumes pulmonares. O aparelho consiste de 32 eletrodos colocados circunferencialmente na superfície do tórax formando um plano axial em torno do 6º espaço intercostal (no porco). A imagem é obtida através da aplicação de pequenas e inócuas correntes elétricas (5 a 12 mA) num par de eletrodos, enquanto os restantes medem a diferença de voltagens gerado pela passagem da corrente elétrica através das estruturas torácicas. Essas voltagens, através de um algoritmo de reconstrução

de imagens, geram uma estimativa da distribuição das impedâncias intratorácicas, considerando que as estruturas intratorácicas impedem a passagem da corrente elétrica em diferentes graus, criando um contraste intratorácico conveniente para gerar imagens dos pulmões. A imagem é reconstruída baseado em mudanças da impedância comparada com uma imagem de referência gravada previamente, assumindo que as estruturas do tórax não mudam entre estas imagens. Esta mudança de impedância é proporcional à mudança de volume corrente local, permitindo analisar o padrão de ventilação pulmonar regional, através da análise das variações de impedância (37, 38). Adicionalmente, pode se calcular a mecânica pulmonar regional integrando os sinais de fluxo e pressão através de um pneumotacógrafo conectado ao aparelho.

A titulação da PEEP através da Tomografia de Impedância Elétrica é baseada no conceito de que, para demonstrar os efeitos protetores do uso de níveis mais elevados de PEEP em pacientes com SDRA, devemos aplicar uma manobra de recrutamento eficaz para reverter, tanto quanto possível, o colapso do pulmão e depois fazer uma titulação decrescente da PEEP para selecionar a menor pressão que determine pequena quantidade de colapso pulmonar e, também, grau aceitável de hiperdistensão (17, 39-41). Diferente da curva de PEEP versus complacência do sistema respiratório que fornece um valor global, a TIE avalia regionalmente a distribuição do colapso e hiperdistensão, através do cálculo da complacência regional, o que permite uma melhor avaliação da heterogeneidade do acometimento pulmonar da SDRA, permitindo um ajuste da PEEP mais adequado à beira leito e verificação da distribuição de volume corrente, evitando o excessivo colapso ou hiperdistensão ao final da expiração (38, 42, 43).

Considerando que os volumes correntes locais se correlacionam bem com as mudanças de impedância elétrica locais (ΔZ) (37, 44, 45) e combinando essa informação com medidas de pressão e fluxo das vias aéreas, a TIE permite avaliar a mecânica pulmonar regional e detectar simultaneamente colapso e hiperdistensão das regiões pulmonares dependentes e não dependentes,

respectivamente ⁽⁴⁶⁾. Costa et al ⁽¹⁹⁾ descreveram um método que estima o colapso pulmonar durante uma titulação decrescente da PEEP, após o recrutamento máximo do pulmão. Em primeiro lugar, calcula-se a complacência regional (complacência do pixel) em cada passo da titulação da PEEP como $\Delta Z / \Delta P$, onde ΔP é a pressão de distensão. Em seguida, durante a titulação, a complacência regional aumenta gradualmente, indicando alívio da hiperdistensão, atingindo um máximo valor ("melhor complacência do pixel") e diminuindo posteriormente indicando colapso pulmonar progressivo. Assim, a quantidade relativa de colapso (quantidade de unidades perdidas) dentro de um determinado pixel pode ser inferida a partir da diminuição na complacência do pixel em relação a sua "melhor complacência". A percentagem de colapso do pixel é definida como zero se a melhor complacência do pixel ainda não foi alcançada para esse pixel ^(19, 40). Finalmente, em cada passo da titulação da PEEP, o colapso acumulado para todo o pulmão é estimado como a média ponderada do colapso dos pixels, onde o fator de ponderação é a melhor complacência de pixel. Com o mesmo raciocínio, a hiperdistensão pode ser calculada, ajudando a encontrar o melhor compromisso entre colapso e hiperdistensão. No entanto, a TIE tem como limitações ^(47, 48) ser uma técnica que fornece imagens e medidas relativas do pulmão e assumir que a região avaliada pela cinta de eletrodos, colocada ao redor do tórax, é representativa de todo o pulmão.

A titulação da PEEP baseada na TIE foi avaliada em modelos animais de SDRA e comparada com o protocolo ARDSNET (estratégia de atelectasia permissiva), com resultados fisiológicos e histopatológicos favoráveis ⁽⁴⁹⁾. No entanto, ainda não há estudos comparando a estratégia que usa a TIE com outras estratégias dirigidas fundamentalmente a prevenir o colapso alveolar mediante a aplicação de maiores valores de PEEP, que pode determinar maior grau de hiperdistensão alveolar.

1.3. Melhor estratégia para ajuste da PEEP na SDRA

Conforme discutimos, ainda não existe um consenso sobre o melhor modo de se obter a PEEP mais adequada para a ventilação dos pacientes com SDRA. Consideramos que as duas estratégias discutidas acima representam um avanço em relação à estratégia ARDSNET⁽⁴⁾, que é atualmente a mais aceita na prática clínica.

A investigação sobre o impacto das duas estratégias de titulação da PEEP (guiado por pressão esofágica vs. TIE) nas trocas gasosas, mecânica respiratória e na aeração pulmonar (usando a Tomografia Computadorizada de Tórax como padrão ouro para avaliação da aeração) permitirá determinar se a melhora observada na oxigenação e mecânica respiratória com essas duas estratégias está associada ou não a grau de colapso pulmonar semelhante. Também permitirá avaliar o grau de recrutamento cíclico e hiperinsuflação que essas estratégias determinam, alterações essas que são consideradas os principais mecanismos para a lesão pulmonar induzida pelo ventilador.

Nossa hipótese principal é de que, num modelo animal de SDRA grave, o ajuste da PEEP guiado por TIE produzirá um maior recrutamento pulmonar e grau similar de hiperdistensão quando comparado com o ajuste da PEEP guiado por P_{es} . As hipóteses secundárias são que o ajuste da PEEP guiado por TIE estará associado com melhora na mecânica pulmonar, trocas gasosas e distribuição da ventilação regional avaliada pela TIE, quando comparado com o ajuste da PEEP guiado por P_{es} .

2. OBJETIVOS

Testar duas estratégias para ajuste da PEEP (guiada por Pressão Esofágica vs. guiada por Tomografia de Impedância Elétrica) em modelo suíno de SDRA para:

- a) Avaliar, através de Tomografia Computadorizada de Tórax (raios X), qual estratégia induz uma melhor aeração pulmonar: maior recrutamento pulmonar e menor hiperdistensão.
- b) Avaliar as alterações da distribuição regional da ventilação, do volume pulmonar e da complacência regional medidos pela Tomografia de Impedância Elétrica.
- c) Avaliar as alterações na mecânica pulmonar e nas trocas gasosas produzidas por ambas as estratégias de titulação da PEEP.

3. METODOLOGIA

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 sala de Tomografia do Departamento de Patologia da FMUSP.

Trata-se de um estudo experimental tipo cruzado (“crossover”), aprovado pelo comitê de ética em pesquisa sob número 140/2013. Foram utilizados 10 suínos da raça *Landrace*, fêmeas com peso entre 30 e 35 kg (média = 33,2 kg). A aleatorização da sequência da estratégia foi feita em blocos.

3.1. Procedimentos

Os animais receberam medicação pré-anestésica intramuscular: acepromazina (0,1 mg/kg), cetamina (5,0 mg/kg) e midazolam (0,5 mg/kg). Após sedação, foi obtido acesso venoso periférico na orelha e feita indução anestésica com propofol (3 mg/kg) seguida de intubação orotraqueal. A manutenção da anestesia foi realizada com: cetamina (5-15 mg/kg/h), midazolam (0,2-0,5 mg/kg/h), fentanil (0,02 mg/kg/h) e brometo de pancurônio (0,06 mg/kg/h) ministrados através de bomba de infusão durante o experimento. Após intubação, foi administrado antibiótico endovenoso (ampicilina, dose de 1g).

Foi realizada monitoração cardíaca, da saturação periférica de oxigênio e da pressão arterial média invasiva. Durante o preparo e durante todo o experimento, os sinais de dor ou desconforto respiratório dos animais foram vigiados para imediata prevenção e controle dos mesmos.

Foi administrada amiodarona endovenosa (dose de 150 mg) antes da punção dos acessos venosos centrais para evitar arritmias cardíacas. Foi obtido acesso venoso central (jugular interna) bilateralmente. Um dos acessos centrais foi utilizado para instalação do cateter de Swan Ganz® (Baxter International Inc, EUA) necessário para avaliação hemodinâmica e coleta de gasometria venosa mista. O outro acesso foi utilizado para administração de medicamentos e expansão volêmica. Um acesso arterial femoral foi puncionado para introdução

de cateter para monitoração da pressão arterial invasiva e para coleta de gasometria arterial. Foi realizada cistostomia e instalação de sonda vesical para quantificação da diurese. Traqueostomia cirúrgica foi realizada para garantir uma via aérea estável.

Foi administrada hidratação conforme necessidade do animal, observada através da variação da pressão de pulso. Administração de fluidos ou uso de drogas vasoativas (norepinefrina) também foi realizada para manter a pressão arterial média invasiva entre 70 -90 mmHg.

As amostras de sangue arterial e venoso misto (cada coleta com volume médio de 0,5 ml) foram avaliadas no ABL800FLEX™ (©Radiometer Medical Aps, Dinamarca), colhidas em seringas previamente heparinizadas. Os sinais de fluxo e pressão proximal da via aérea foram monitorados através do monitor NICO® (Respironics™, Murrysville, EUA), sendo seu sensor de fluxo/pressão conectado entre o tubo traqueal e circuito do ventilador mecânico. Para a ventilação mecânica foi utilizado o ventilador mecânico Servo i® (Maquet, Göteborg, Suécia). Foi instalada uma cinta de eletrodos na região torácica para a avaliação contínua da função pulmonar através do monitor funcional torácico por Tomografia de Impedância Elétrica, modelo Enlight 1800® (Timpel, São Paulo, Brasil).

Um cateter com balão (Ackradt esophageal balloon, Cooper Surgical, Trumbull, EUA) foi introduzido no esôfago por via transoral e locado entre 30 e 35 cm a partir dos incisivos para medida de pressão esofágica durante a ventilação mecânica e posterior cálculo da P_L e titulação da PEEP. A posição correta do balão esofágico foi confirmada pelas mudanças na P_L durante o ciclo respiratório durante o teste de oclusão expiratório ("Manobra de Baydur" modificada, onde a caixa torácica foi comprimida durante a oclusão das vias aéreas) ^(47, 48) e pela presença de um artefato cardíaco na curva da pressão esofágica. Um teste de oclusão expiratório com uma relação delta de pressão esofágica / delta de pressão da via aérea ($\Delta P_{es} / \Delta P_{aw}$): $1 \pm 0,1$ foi considerado adequado (Figura 1). O balão esofágico foi preenchido com ar no mínimo volume não estressado determinado em testes de bancada da complacência de balão esofágico ⁽⁵⁰⁾ e pela construção de curvas pressão-volume in vivo (figura 2) em

nosso laboratório.

Também foi adaptado na via aérea, proximal ao sensor do NICO®, um pneumotacógrafo aquecido (Hans Rudolph, Kansas City, EUA) e um conector com uma saída lateral para medida da pressão proximal em vias aéreas.

O cateter no esôfago, juntamente com o pneumotacógrafo e a conexão para medida da pressão proximal, foram conectados a um sistema de medidas composto de sensores de pressão e conversor analógico-digital de sinais (Servo controlador digital Odin 1400, Lynx Technology, São Paulo, Brasil) que, por sua vez, é conectado a um notebook para armazenagem desses sinais de fluxo e pressão. Foi realizado registro e monitoramento contínuo da P_L durante o experimento.

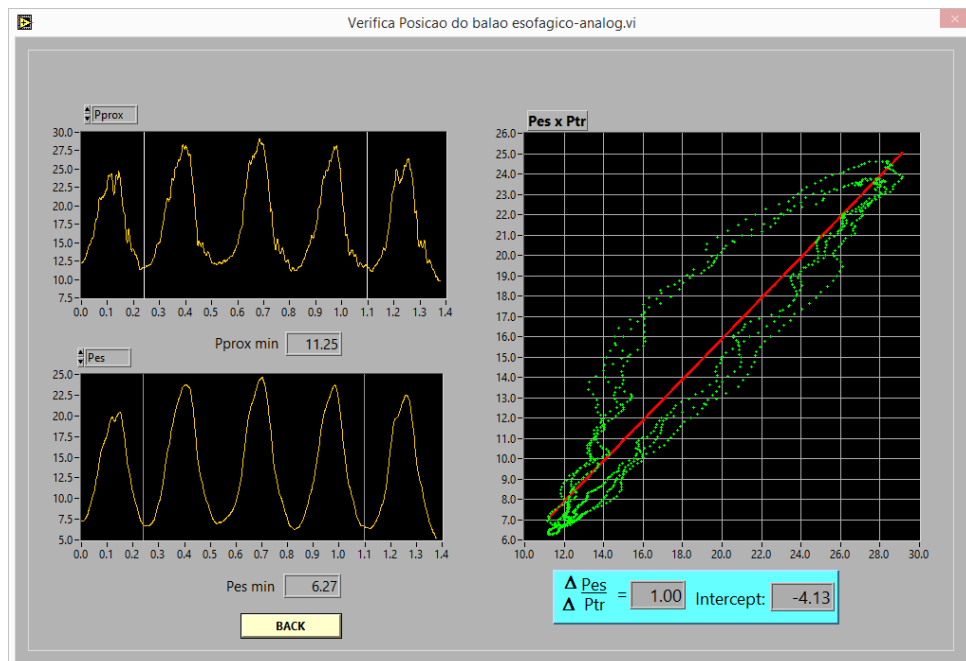


Figura 1. Teste de oclusão expiratório.

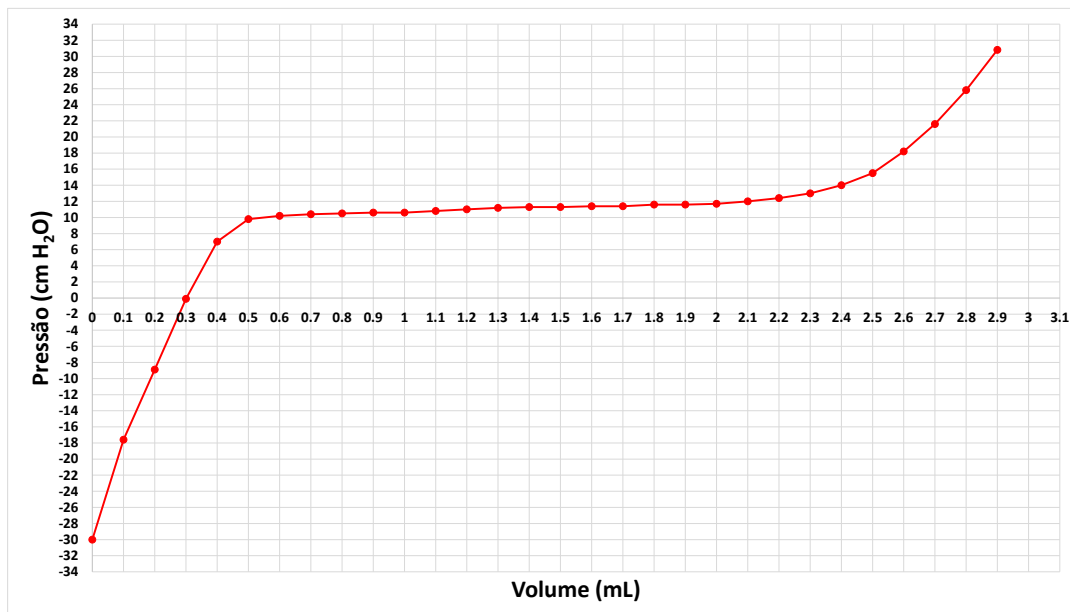


Figura 2. Curva P-V in vivo do balão esofágico obtida em suíno ventilado com PEEP 10 cmH₂O.

3.2. Critério de exclusão

Após preparo do animal, foi feita uma manobra de homogeneização pulmonar em modo pressão controlada (PCV), com frequência respiratória (FR) de 25 incursões por minuto (ipm), delta de pressão (ΔP) de 20 cmH₂O e PEEP de 15 cmH₂O durante 2 minutos, no intuito de abrir possíveis áreas de colapso. Após esta manobra, o animal foi ventilado em PCV, FIO₂ de 1, ΔP de 10 cmH₂O e PEEP de 10 cmH₂O durante 10 minutos. Em seguida foi colhida a “gasometria arterial de exclusão” cujo objetivo era garantir que o protocolo fosse iniciado com suínos sem alterações pulmonares prévias. Foram incluídos no estudo os suínos que apresentaram soma da PaO₂ com a PCO₂ \geq 400 mmHg.

3.3. Modelo experimental da Síndrome de Desconforto Respiratório Agudo

Foi utilizado um modelo experimental de SDRA desenvolvido pelo nosso laboratório⁽⁵¹⁾. Animais foram submetidos à lavagem pulmonar com 30 mL/kg de solução salina (soro fisiológico 0,9%) aquecida a 37°C através de tubo traqueal. O tubo foi desconectado do ventilador mecânico e acoplado a um funil com uma mangueira de 25 cm, onde a solução foi instilada e drenada repetida vezes em

intervalos de até 5 minutos, até que fosse obtida uma $\text{PaO}_2 < 100$ mmHg, estável por no mínimo 10 minutos. Após a lavagem pulmonar, os animais foram submetidos à ventilação lesiva com valores elevados de pressão inspiratória por período de 3 horas, até que a PaO_2 obtida fosse inferior a 150 mmHg com PEEP de 10 cmH_2O e posteriormente transportados para a sala de Tomografia do Departamento de Patologia da FMUSP para a realização do protocolo.

3.4. Comparação das estratégias

Duas estratégias diferentes foram realizadas em ordem aleatória (sorteio em bloco):

- Ajuste da PEEP guiado pela pressão esofágica;
- Ajuste da PEEP guiado pela Tomografia de Impedância Elétrica.

Cada estratégia foi dividida em 3 etapas:

- Ventilação Basal;
- Titulação da PEEP;
- Ventilação por 1 hora com a PEEP titulada por cada método.

Excetuando a PEEP, os demais parâmetros do ventilador (volume corrente, tempo inspiratório etc.) durante a etapa inicial (ventilação basal) e final (ventilação por 1 hora com a PEEP titulada por cada método) foram semelhantes para ambos grupos.

3.4.1. Ventilação Basal

Antes de cada uma das estratégias de titulação da PEEP, foi aplicada uma manobra de recrutamento para homogeneizar o volume pulmonar, utilizando modo pressão controlada (PCV) e incrementos graduais da PEEP (20 cmH_2O por 30 segundos, 25 cmH_2O por 30 segundos e 30 cmH_2O por 1 minuto) mantendo ΔP constante de 15 cmH_2O até alcançar uma pressão de platô de 45 cmH_2O . Após esta manobra, a ventilação foi feita em modo Ventilação controlada

a volume (VCV), com volume corrente de 6 mL/kg, PEEP de 10 cmH₂O, frequência respiratória de 25/min, pausa inspiratória de 0,5 segundos e FIO₂ de 1 por um período de 10-15 minutos (etapa basal).

Para evitar o efeito “carry over”, antes de começar cada uma das estratégias de titulação da PEEP, procurou-se certificar que o recrutamento pulmonar foi semelhante nas duas estratégias, avaliando se os valores de complacência do sistema respiratório, saturação arterial de oxigênio (SpO₂) e CO₂ ao final da expiração (ETCO₂) eram similares.

3.4.2. Titulação da PEEP

Titulação da PEEP guiada pela pressão esofágica

Foi feita uma manobra de recrutamento usando CPAP de 40 cmH₂O por 40 segundos. Após esta manobra, a ventilação foi feita em modo VCV, V_T de 6 mL/kg, FR de 25/min, pausa inspiratória de 0,5 segundos, FIO₂ de 1 e PEEP inicial de 10 cmH₂O. Foi realizada uma titulação crescente da PEEP em passos de 2 cmH₂O por períodos de 4 minutos, mantendo os mesmos parâmetros ventilatórios. Foi feito o cálculo da P_{Le_{exp}} mediante uma pausa expiratória de 3 a 5 segundos. Foi aumentado o nível da PEEP até alcançar o intervalo de P_{Le_{exp}} entre 5-6 cmH₂O (ou um máximo de P_{L_{insp}} de 24 cmH₂O) o que foi considerado a PEEP titulada pela pressão esofágica (figura 3). Este critério foi selecionado com base em estudos pilotos prévios feitos em nosso laboratório que mostraram extensas áreas de colapso na TC de tórax com uma P_{Le_{exp}} positiva entre 1-2 cmH₂O (figura 4) e em estudo clinico atualmente em curso ⁽³¹⁾.

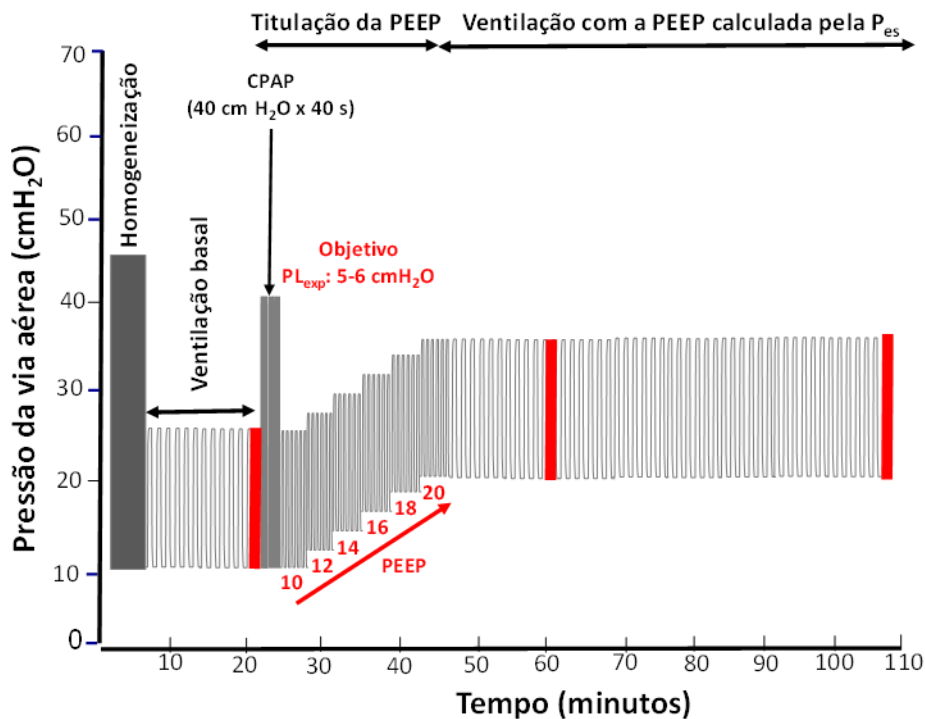


Figura 3. Traçado pressão-tempo ilustrando o protocolo ventilatório do grupo P_{es} . Neste exemplo a PEEP calculada foi 20 cmH_2O . As barras vermelhas indicam os tempos (basal, 15 minutos e 60 minutos) onde foram realizadas as aquisições das tomografias computadorizadas de tórax, coleta das amostras de sangue e registro da mecânica respiratória e hemodinâmica.

CPAP: Pressão positiva contínua das vias aéreas.

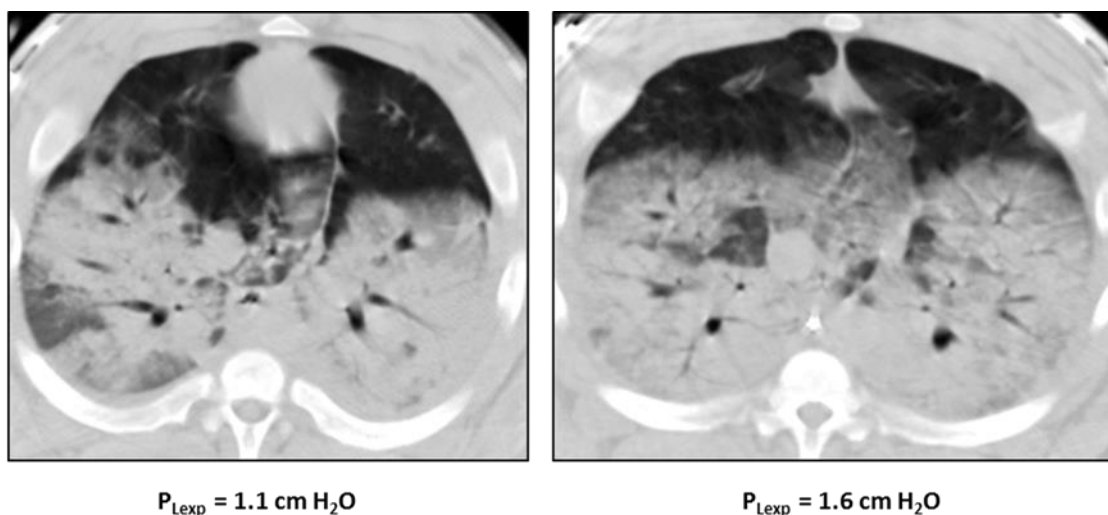


Figure 4. Tomografias computadorizadas de tórax mostrando extensas áreas de colapso pulmonar com uma P_{Lexp} positiva entre 1-2 cmH_2O (após MR com CPAP de 40 cmH_2O por 40 segundos e PEEP de 10 $\text{cm H}_2\text{O}$).

Titulação da PEEP guiado pela Tomografia de Impedância Elétrica

Foi feita uma manobra de recrutamento alveolar em modo PCV, com FR de 20/min, relação inspiratória: expiratória de 1:1 e FIO₂ de 1, seguindo três passos:

- Passo 1: PEEP 25 cmH₂O, ΔP 15 cmH₂O, P Platô 40 cmH₂O por 30 segundos;
- Passo 2: PEEP 35 cmH₂O, ΔP 15 cmH₂O, P Platô 50 cmH₂O por 30 segundos;
- Passo 3: PEEP 45 cmH₂O, ΔP 15 cmH₂O, P Platô 60 cm H₂O por 1 minuto.

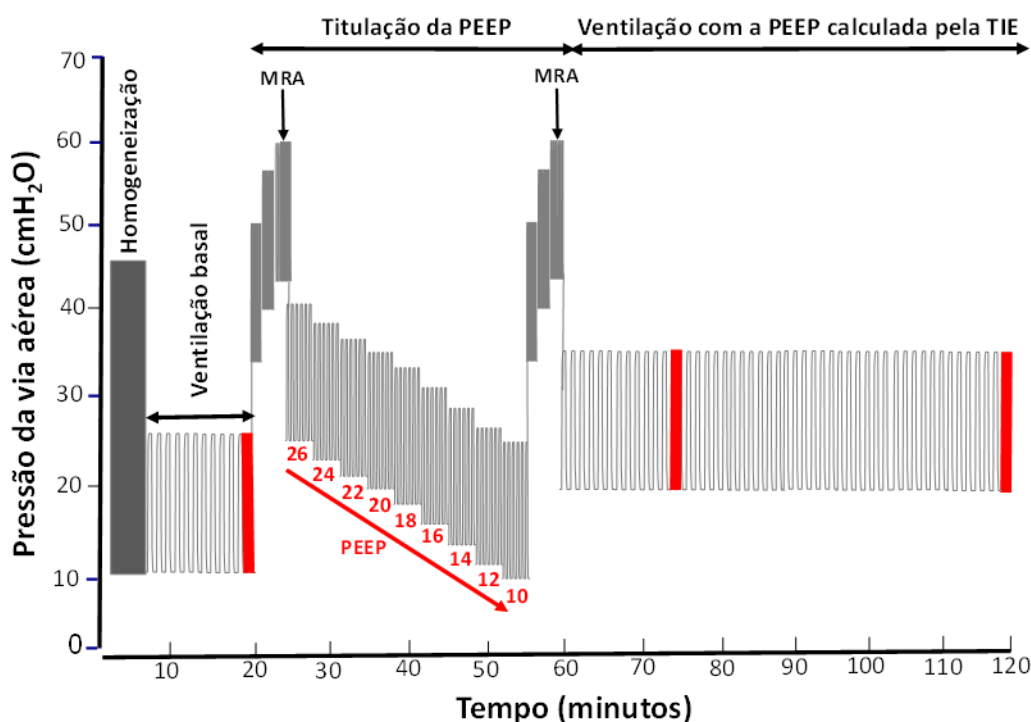


Figura 5. Traçado pressão-tempo ilustrando o protocolo ventilatório do grupo TIE. Neste exemplo a PEEP calculada foi 20 cm H₂O. As barras vermelhas indicam os tempos (basal, 15 minutos e 60 minutos) onde foram realizadas as aquisições das tomografias computadorizadas de tórax, coletadas amostras de sangue e registro da mecânica respiratória e hemodinâmica.

MRA: Manobra de recrutamento alveolar.

Após esta manobra, a ventilação foi feita em modo VCV, volume corrente de 6 mL/kg, FR de 25/min, pausa inspiratória de 0,5 segundos, FIO₂ de 1 e PEEP inicial de 26 cmH₂O. Foi realizada uma titulação decrescente da PEEP em

passos de 2 cmH₂O (de 26 até 10 cmH₂O) por períodos de 4 minutos, mantendo os mesmos parâmetros ventilatórios (figura 5). Em cada valor de PEEP, o tomógrafo de impedância estimava a porcentagem de colapso e hiperdistensão através de um algoritmo que combina a variação da ventilação regional com a mecânica do sistema respiratório obtida através de um pneumotacógrafo conectado na via aérea proximal e integrado ao aparelho ⁽¹⁹⁾. Durante a titulação decrescente da PEEP, a complacência regional aumenta gradualmente indicando alívio da hiperdistensão, alcançando um ponto máximo (pressão de fechamento regional) e diminuindo posteriormente indicando colapso pulmonar progressivo. Ao final da titulação, é gerado um relatório com valores percentuais de colapso e hiperdistensão, sendo que a “PEEP titulada pela TIE” é definida como o menor valor de PEEP com colapso inferior a 1% (figura 6).

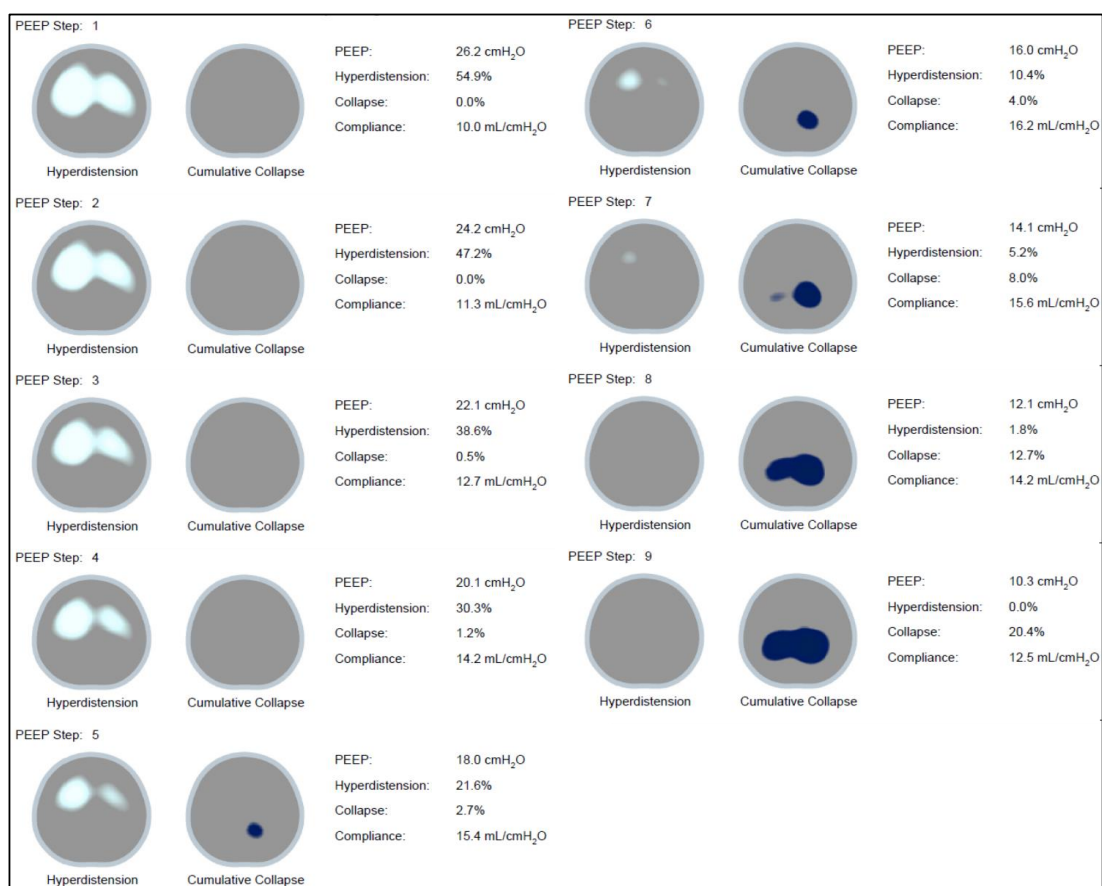


Figura 6. Relatório da titulação decrescente da PEEP (de 26 para 10 cmH₂O) usando a ferramenta específica disponível na TIE em modelo experimental de SDRA. Neste exemplo a PEEP ótima calculada pela TIE (o menor valor da PEEP com colapso menor de 1%) foi de 22 cmH₂O. (Imagem cedida pelo LIM 09).

3.4.3. Ventilação por 1 hora com a PEEP titulada por cada método

Os seguintes parâmetros ventilatórios foram mantidos por uma hora em ambos grupos: modo VCV, V_T de 6 mL/kg, FR de 25/min, pausa inspiratória de 0,5 segundos, FIO_2 de 1 e PEEP titulada por cada uma das estratégias (etapa final).

3.5 Medições efetuadas durante o protocolo

Durante o experimento, os dados de TIE e de pressão esofágica foram gravados de forma contínua para posterior análise. Nos três períodos abaixo foram anotados os parâmetros fisiológicos, coletado gasometria arterial e venosa mista e realizado aquisições de Tomografia Computadorizada de raios X de Tórax (TC):

- Antes da titulação da PEEP (Basal);
- Com 15 minutos do período de 1 hora de ventilação (15 min);
- Ao final do período de 1 hora de ventilação com a PEEP titulada (60 min).

As imagens tomográficas foram obtidas com um equipamento de tomografia computadorizada Multislice Siemens Somaton® Emotion 16 (Siemens, Alemanha) localizado na sala de Tomografia do Departamento de Patologia da FMUSP. Em cada um dos três períodos foram realizadas duas aquisições de tomografia computadorizada helicoidal multislice de todo o pulmão, em modo CPAP: uma delas com valor de PEEP utilizado e outra com o valor da pressão de platô do momento da medida.

3.6. Análise de dados

A análise da Tomografia computadorizada foi realizada através de dois softwares. O software Osiris para Windows, versão 4.19 (University Hospital of

Geneva) era usado para desenhar manualmente o contorno interno de cada hemitórax, excluindo a parede torácica, mediastino, efusões pleurais e regiões que apresentarem efeitos de volume parcial. Apenas nas regiões pulmonares aeradas, foi utilizado um valor de corte de -350 Hounsfield units (HU) para ajudar a exclusão de efeitos de volume parcial ⁽⁵²⁾. Foram utilizados 10 cortes representativos do pulmão ⁽⁵³⁾. A seguir era utilizado um software desenvolvido em linguagem JAVA (Luva, University Hospital Carl Gustav Carus, Dresden, Alemanha) para determinar o número de voxels, volume e peso (em gramas) de todo o pulmão e dos seguintes compartimentos: Hipereraerado (-1000 a -901 HU), normalmente aerado (-900 a 501 HU), pobremente aerado (-500 a -201 HU) e não aerado (-200 a 100 HU) ⁽⁵⁴⁾.

A quantificação do colapso, hiperdistensão, recrutamento intracíclico e hiperdistensão cíclica foram feitos usando as seguintes formulas:

- Colapso pulmonar = peso do pulmão não aerado/peso total do pulmão estimado pela TC (porcentagem de tecido colapsado);
- Hiperdistensão pulmonar = peso do pulmão hipereraerado / peso total do pulmão estimado pela TC (porcentagem de tecido hipereraerado);
- Recrutamento intracíclico = $100 \times [(\text{peso tecido não aerado ao final da expiração} / \text{peso total do pulmão ao final da expiração}) - (\text{peso tecido não aerado ao final da inspiração} / \text{peso total do pulmão ao final da inspiração})]$;
- Hiperdistensão cíclica = $100 \times [(\text{peso tecido hipereraerado ao final da inspiração} / \text{peso total do pulmão ao final da inspiração}) - (\text{peso tecido hipereraerado ao final da expiração} / \text{peso total do pulmão ao final da expiração})]$.

Dado que não há consenso sobre qual é o intervalo de densidade para avaliar a hiperdistensão no modelo suíno, também foi feito o cálculo da porcentagem de tecido hipereraerado e a hiperdistensão cíclica utilizando o intervalo de densidade pulmonar: -801 a -1000 HU como foi sugerido por Dambrosio et al. ⁽⁵⁵⁾. Adicionalmente, foi feita a análise usando volume pulmonar

em vez do peso pulmonar ⁽⁵⁶⁾.

Para avaliação da hiperdistensão regional foi usada a TC helicoidal multislice de todo o pulmão, sendo dividido o pulmão em 3 regiões de interesse (ROIs: 1 a 3), representando a ROI 1, a região não dependente (ventral) e a ROI 3, a região dependente (dorsal) e calculada a complacência regional usando uma adaptação do método descrito por Fuld et al. ^(57, 58) :

$$\text{TC-Complacência Regional} = \Delta V_{\text{TC}} / \Delta P;$$

Onde ΔV_{TC} é a variação do volume regional medido pelo TC e ΔP é a pressão de distensão. ΔV_{TC} é estimado como:

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

V_{ROI} é o volume da ROI; H_e é a densidade média da ROI em HU ao final da expiração, e H_i é a densidade média da ROI em HU ao final da inspiração.

H_e = volume de ar (*gas content*) na expiração (%) x (-10), e

H_i = volume de ar (*gas content*) na inspiração (%) x (-10)

Para análise dos dados gravados pelo Tomógrafo de Impedância Elétrica foi utilizado um conjunto de ferramentas desenvolvidas em Labview versão 2014 (National instruments, Tx, EUA). Foi realizada uma análise global e regional da ventilação. Para a análise regional, a imagem gerada foi dividida em 4 ROIs como descrito por Victorino et al. ⁽³⁷⁾, representando a ROI 1, a região não dependente (ventral) e a ROI 4, a região dependente (dorsal). Para essas ROIs foram avaliados o Delta Z (que representa a variação da impedância e avalia as alterações da distribuição regional da ventilação), o Z mínimo (que representa a linha de base da impedância e avalia a aeração e o volume pulmonar) e a Complacência Z (que avalia a complacência regional, combinando a ventilação medida pela impedância com as pressões de via aérea medidas pelo pneumotacógrafo integrado ao aparelho) (figura 7).

Nos períodos de registro dos dados, preferiu-se regular a pressão arterial com o uso de norepinefrina em vez da administração de fluidos para evitar interferências com os sinais obtidas pela impedância elétrica.

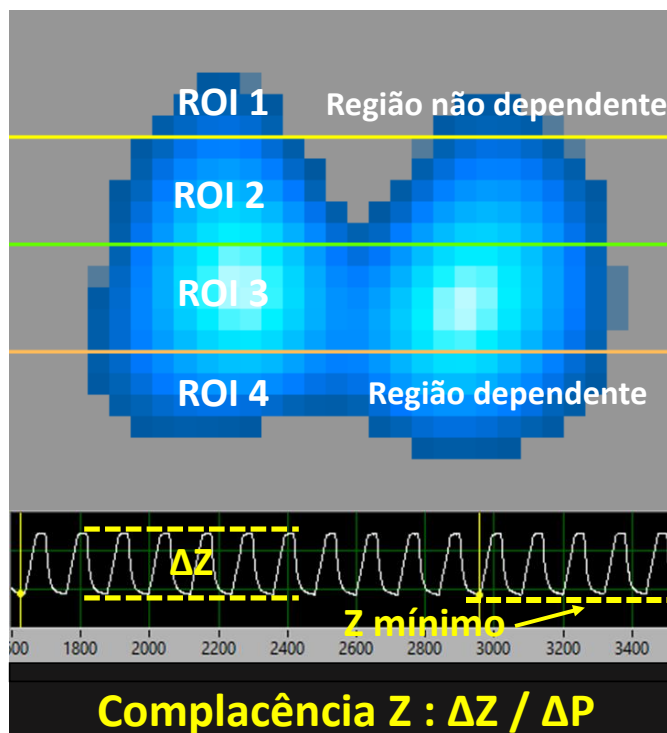


Figura 7. Imagens obtidas pela TIE mostrando as mudanças na ventilação e a aeração pulmonar medidos pelo Delta Z (ΔZ) e Z mínimo respectivamente, assim como o cálculo da complacência regional (Complacência Z).

ΔP : Pressão de distensão (pressão platô – PEEP).

Os sinais de pressão proximal, pressão esofágica e fluxo gravados através do sistema de medidas foram analisados usando um programa específico desenvolvido em linguagem Labview (National Instruments, EUA). Para as análises foi gerado um ciclo médio, que representa a média de 25 ciclos respiratórios (1 minuto). Não foi observada autoPEEP nos 3 períodos onde foram realizadas pausas expiratórias de 3-5 segundos. Os parâmetros da mecânica respiratória analisados foram:

- (i) Pressão platô (P_{plat}) = pressão da via aérea ao final da pausa inspiratória (0.5 segundos);
- (ii) Pressão de distensão (ΔP) = $P_{\text{plat}} - \text{PEEP}$;
- (iii) Pressão transpulmonar (P_L) = pressão da via aérea - P_{es} ;
- (iii) P_L inspiratória ($P_{L\text{insp}}$) = $P_{\text{plat}} - P_{\text{es}}$ ao final da pausa inspiratória;
- (iv) P_L expiratória ($P_{L\text{exp}}$) = $\text{PEEP} - P_{\text{es}}$ na PEEP;
- (v) Pressão de distensão transpulmonar (ΔP_L) = P_L inspiratória –

P_L expiratória;

(vi) Delta P_{es} (ΔP_{es}) = P_{es} ao final da pausa inspiratória – P_{es} na PEEP;

(vii) Complacência do sistema respiratório (C_{RS}) = $V_T / \Delta P$;

(viii) Complacência do pulmão (C_{Lung}) = $V_T / \Delta P_L$;

(ix) Complacência da caixa torácica (C_{cw}) = $V_T / \Delta P_{es}$;

(x) Relação E_{Lung}/E_{rs} = $(\Delta P_L / V_T) / (\Delta P / V_T)$.

Escolheu-se uma pausa inspiratória de 0,5 segundos para o cálculo das pressões inspiratórias porque pausas mais prolongadas podem subestimar o seu verdadeiro valor ^(59, 60).

As seguintes variáveis de trocas gasosas foram obtidas: PaO_2 / FIO_2 , $PaCO_2$ e pH das amostras coletadas de sangue arterial e venoso misto. O shunt intrapulmonar foi calculado com $FIO_2=1$ pela equação clássica com a correção para a altitude da cidade de São Paulo ⁽⁶¹⁾.

$$\text{Shunt} = (CcO_2 - CvO_2) / (CcO_2 - CaO_2);$$

onde CcO_2 é o conteúdo capilar de oxigênio (mL/dL), CaO_2 é o conteúdo arterial de oxigênio (mL/dL) e CvO_2 é o conteúdo venoso misto de oxigênio (mL/dL) obtido de uma amostra do cateter de artéria pulmonar. O conteúdo capilar de oxigênio (CcO_2) foi calculado como:

$$CcO_2 = (Hb * 1 * 1,39) + (PAO_2 * 0,003);$$

onde PAO_2 é a pressão parcial alveolar de oxigênio com a correção para a altitude da cidade de São Paulo foi calculada como $PAO_2 = [(643) * FIO_2 - (PaCO_2 / 0,8)]$ e a Hb é a concentração sanguínea da hemoglobina (mg/dL); assumindo que a hemoglobina capilar está totalmente saturada com $FIO_2=1$. O conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2) foi calculada como:

$$CaO_2 = (Hb * SaO_2 * 1,39) + (PaO_2 * 0,003);$$

onde SaO_2 é a fração saturada de hemoglobina do sangue arterial e a PaO_2 é a pressão parcial arterial de oxigênio. O conteúdo venoso misto de oxigênio (CvO_2) foi calculado como:

$$CvO_2 = (Hb * SvO_2 * 1,39) + (PvO_2 * 0,003);$$

onde SvO_2 é a fração saturada de hemoglobina do sangue venoso misto e a PvO_2 é a pressão parcial venosa mista de oxigênio.

Não foi possível o cálculo do espaço morto usando o $ETCO_2$ pelo NICO® (equação modificada de Bohr) pois este sinal ficou muito instável durante os experimentos na sala de tomografia, mas foi realizado o cálculo indireto do espaço morto utilizando a equação do gás alveolar reordenada para a $PaCO_2$ como descrita por Siddiki et al, ⁽⁶²⁾.

3.7. Análise estatística e cálculo do tamanho da amostra

Nossa variável principal é a quantidade de tecido pulmonar não aerado medido pela TC de tórax. Dados prévios de nosso laboratório mostravam um grau de tecido pulmonar não aerado de cerca de 5% quando se utilizava, neste modelo de lesão pulmonar, a estratégia de titulação da PEEP guiada por TIE.

Não existem estudos utilizando TC para avaliar o grau de tecido pulmonar não aerado obtido titulando a PEEP guiada pela P_{es} . No estudo de Talmor et al. ⁽¹⁸⁾, a relação PaO_2/FIO_2 obtida em pacientes, titulando a PEEP guiada pela P_{es} , foi de 250, usando uma FIO_2 média de 0,5. Segundo estudo recente de Reske et al. ⁽⁵⁴⁾, esta relação de 250 corresponderia a um tecido pulmonar não aerado de 25%, quando em uso de FIO_2 de 1. Como o estudo usou uma FIO_2 de 0,5 fizemos uma estimativa conservadora de colapso a ser obtido de 15%.

Baseado nesses dados, para detectar uma diferença na aeração pulmonar (região não aerada do pulmão) entre os dois grupos de 10%, com um erro tipo I de 5%, um poder do teste de 80% e desvio padrão de 8%, usando um teste bicaudado, seria necessária uma amostra de 10 animais.

Os dados são apresentados como média \pm desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, conforme a variável tenha distribuição normal ou não paramétrica. A distribuição normal foi verificada utilizando o teste Kolmogorov-Smirnov. Para análise multivariada das variáveis (de impedância elétrica, mecânica pulmonar, troca gasosa e TC de Tórax) nos três tempos (antes da

titulação da PEEP, aos 15 minutos e ao final da 1 hora do período de ventilação de cada estratégia) e nas duas estratégias foi utilizado o modelo de regressão de efeitos mistos. As variáveis sem distribuição normal foram transformadas para realização da análise multivariada. Uma análise univariada foi realizada para a comparação dos valores das duas estratégias no tempo basal, utilizando o teste t pareado ou o teste de Wilcoxon conforme a variável tinha distribuição normal ou não paramétrica. O nível de significância fixado foi $P < 0,05$.

Para análise dos dados e confecção dos gráficos foram usados os softwares SPSS 20 (IBM Corp, Armond, NY, EUA) e GraphPad Prism 6 (GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA).

3.8. Eutanásia e descarte do animal

Ao término do experimento, o animal recebeu uma dose adicional de analgésico e sedativo e, posteriormente, foi administrado 20 mL de cloreto de potássio 19,1% através do acesso venoso central.

O descarte da carcaça do animal foi realizado conforme a “Cartilha de Orientação de Descarte de Resíduo no Sistema FMUSP-HC”, disponível no site da FMUSP (http://www2.fm.usp.br/gdc/docs/cep_5_grss_2_cartilha.pdf).

4. RESULTADOS

4.1. Tomografia Computadorizada de tórax

Foram estudados 10 animais, sendo que cinco começaram pela estratégia TIE e cinco pela estratégia P_{es} . No tempo basal, antes da titulação da PEEP, não se apresentaram diferenças significantes nos parâmetros avaliados entre os dois grupos (Tabela 1).

Tabela 1. Variáveis Tomográficas nas duas estratégias nos tempos basal e 60 minutos

Variáveis	Basal			60 minutos		
	TIE (N=10)	P_{es} (N=10)	P	TIE (N=10)	P_{es} (N=10)	P
Tecido não aerado (%)	67,7±10,9	64,4±12,5	0,25	20,3±11,8	38,6±13,1	<0,01
Tecido normalmente aerado (%)	12,4±4,7	14,0±5,6	0,17	42,4±15,9	26,5±9,0	<0,01
Tecido pobremente aerado (%)	19,9±8,1	21,5±9,1	0,40	37,1±6,9	34,7±8,2	0,15
Tecido hiperaerado (%)	0,06±0,07	0,05±0,05	0,30	0,2±0,18	0,12±0,1	0,27
Volume pulmonar total (mL)	1210±196	1219±163	0,49	1777±357	1479±198	<0,01
Volume de ar (gas content) (%)	30,8±5,9	32,3±5,7	0,33	53,6±6,9	45,3±4,8	<0,01
Recrutamento cíclico (%)	16,3±6,2	13,6±5,1	0,16	4,8±3,7	8,7±2,7	<0,01
Hiperdistensão cíclica (%)	0,9±1,0	0,9±0,7	0,73	0,8±0,8	0,6±0,7	0,12
Complacência global (mL/cmH ₂ O)	13,4±3,3	13,4±2,3	0,99	18,2±3,5	14,9±2,2	<0,01
Complacência região não dependente (mL/cmH ₂ O)	2,6±1,1	2,1±2,0	0,27	1,5±0,9	1,4±1,0	0,75
Complacência região dependente (mL/cmH ₂ O)	3,3±2,5	3,1±2,3	0,75	7,3±2,7	5,7±2,2	<0,01
Peso (gr)	843±143	834±145	0,55	814±135	814±144	0,87

Valores em média ± desvio padrão.

O volume de ar (*gas content*) aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P<0,01$), com maior incremento na estratégia TIE ($P<0,01$) (figura 8).

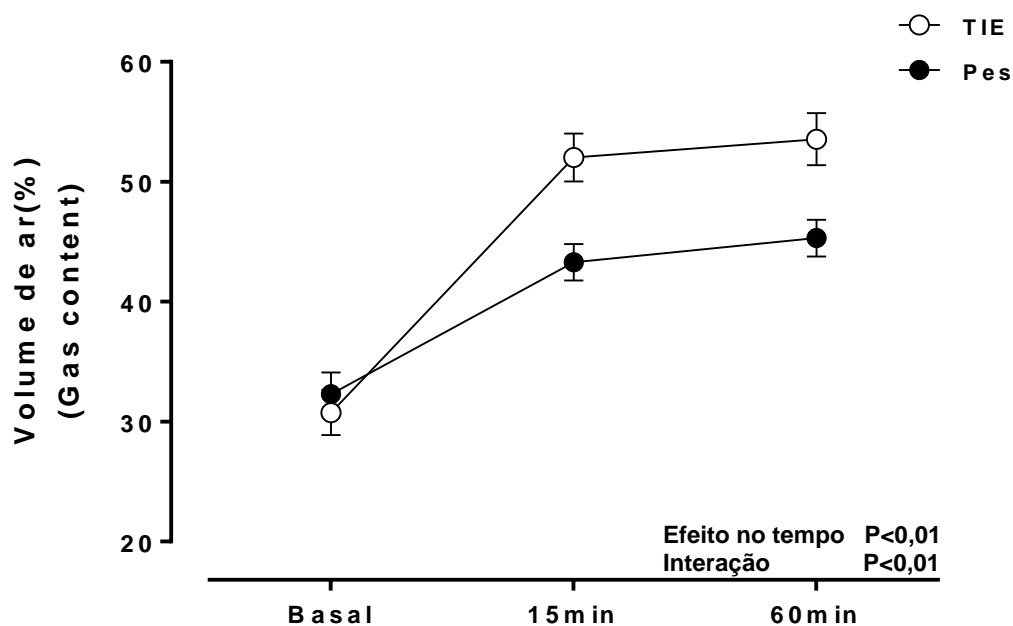


Figura 8. Evolução do volume de ar medido pela TC de tórax (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

A porcentagem de tecido não aerado (colapso pulmonar) diminuiu de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P < 0,01$), sendo a diminuição mais acentuada na estratégia TIE ($P < 0,01$) (figuras 9 e 11).

A porcentagem de tecido normalmente aerado aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P < 0,01$), sendo o aumento mais acentuado no grupo TIE ($P < 0,01$) (figuras 10 e 11).

A porcentagem de tecido pobremente aerado aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP nas duas estratégias ($P < 0,01$), não havendo diferença significativa entre os dois grupos ($P > 0,05$) (figuras 11 e 12).

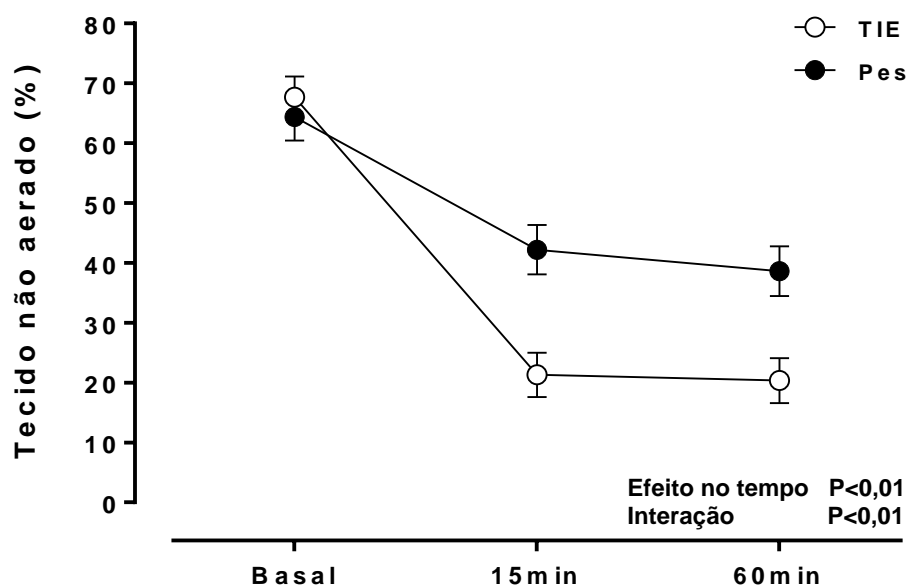


Figura 9. Evolução da porcentagem de tecido não aerado obtido pela TC de tórax (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

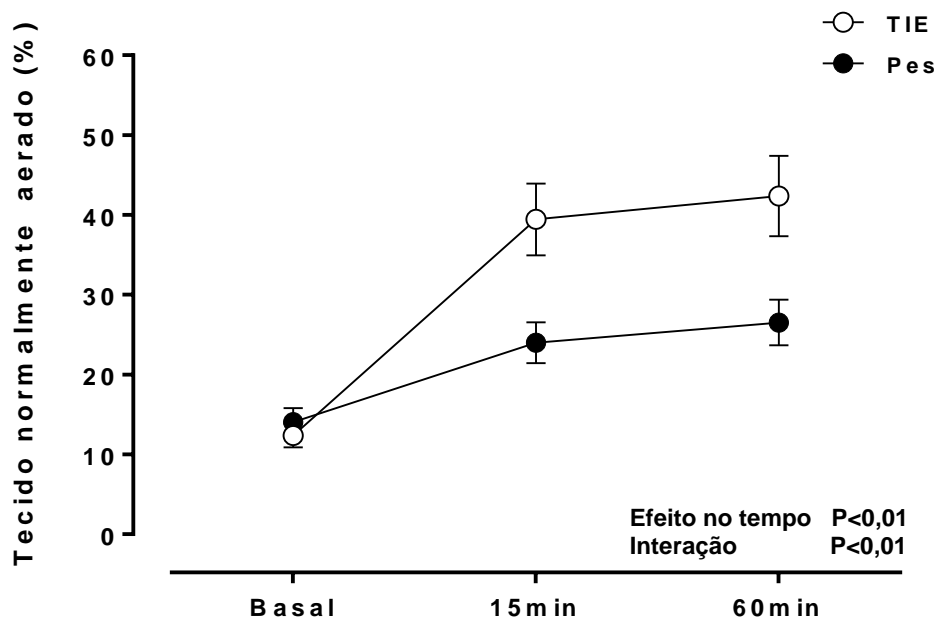


Figura 10. Evolução da porcentagem de tecido normalmente aerado obtido pela TC de tórax (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

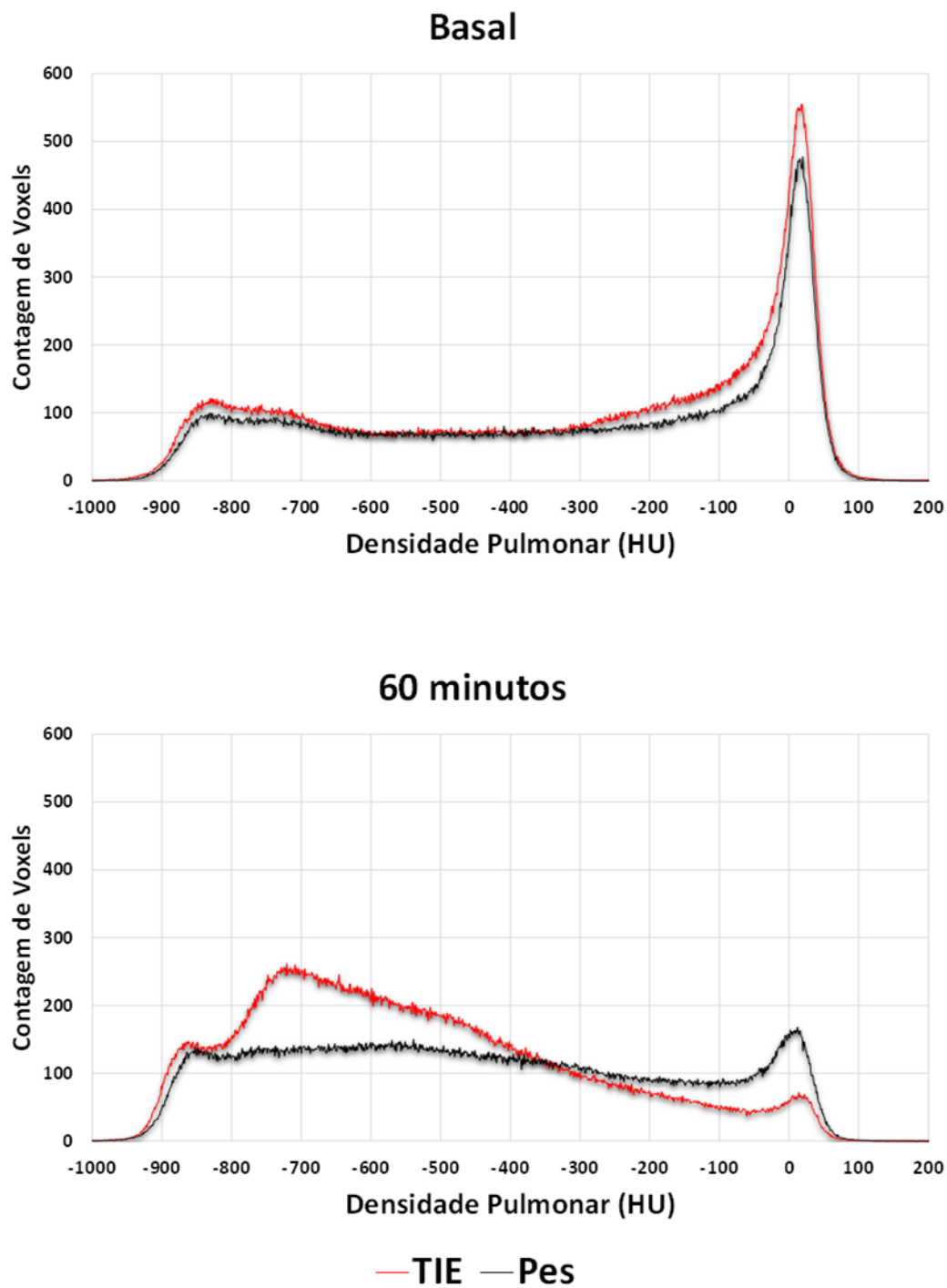


Figura 11. Histograma da densidade do pulmão inteiro obtido pela TC de tórax (média dos 10 experimentos) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos tempos de comparação Basal (imagem superior) e 60 minutos (imagem inferior) do período de ventilação com a PEEP titulada.

HU: Unidades Hounsfield.

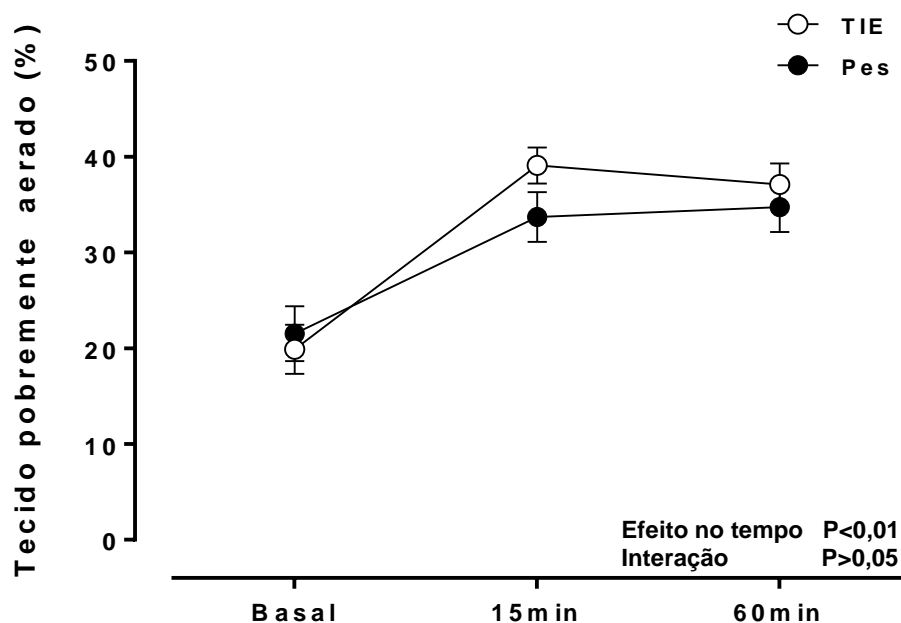


Figura 12. Evolução da porcentagem de tecido pobremente aerado obtido pela TC de tórax (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

O cálculo da porcentagem de tecido hiperaerado e a hiperdistensão cíclica foi feito utilizando dois intervalos de densidade pulmonar: -901 a -1000 HU (convencional) e -801 a -1000 HU.

Utilizando o intervalo convencional, os resultados obtidos foram:

- A porcentagem de tecido hiperaerado foi mínima (menor que 1%) em ambos os grupos. No entanto, houve aumento de forma mínima, mas significativa após a titulação da PEEP nas duas estratégias ($P < 0,01$), não havendo diferença significativa entre os dois grupos ($P > 0,05$) (figuras 11 e 13);
- A hiperdistensão cíclica calculada pela TC de tórax foi mínima (menor que 3%) nas duas estratégias, não havendo diferença significativa entre os dois grupos ($P > 0,05$) (figura 14).

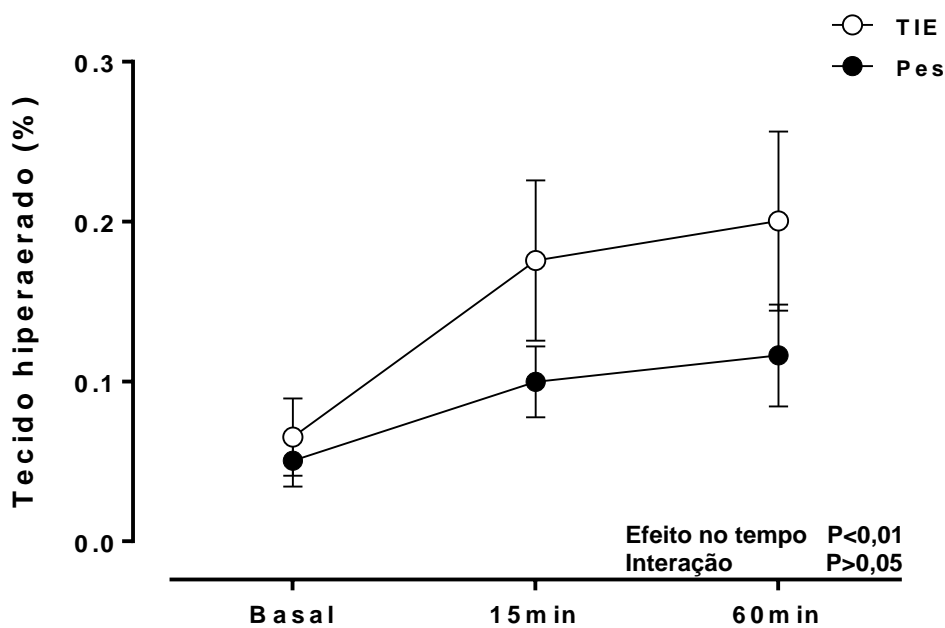


Figura 13. Evolução da porcentagem de tecido hiperaerado obtido pela TC de tórax utilizando o intervalo de densidade pulmonar -901 a -1000 HU (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

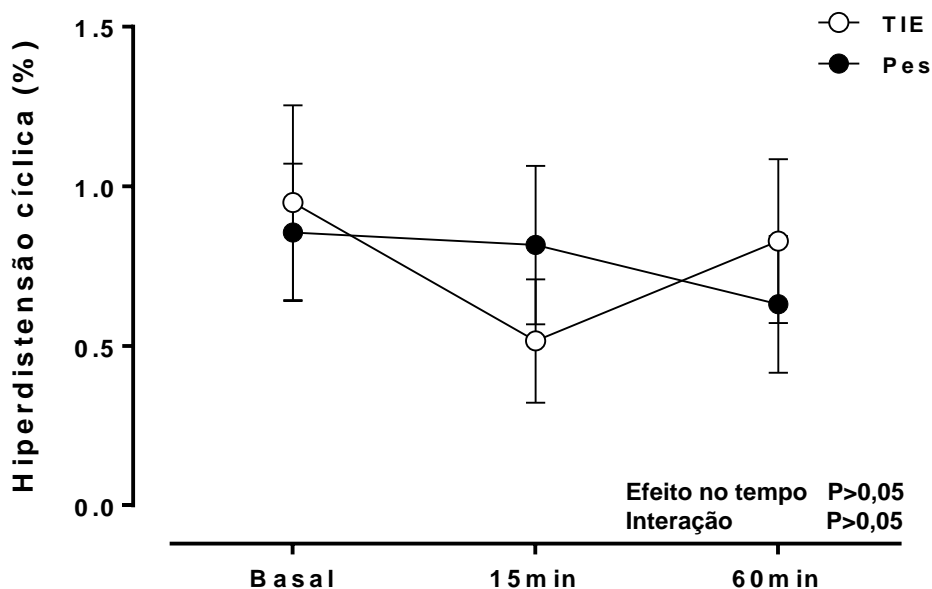


Figura 14. Evolução da hiperdistensão cíclica calculado pela TC de tórax utilizando o intervalo de densidade pulmonar -901 a -1000 HU (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

Quando foi utilizado o intervalo de densidade pulmonar -801 a -1000 HU para o cálculo da porcentagem de tecido hiperaerado e a hiperdistensão, os resultados obtidos foram:

- A porcentagem de tecido hiperaerado aumentou de forma mínima, mas significativa após a titulação da PEEP nas duas estratégias ($P < 0,01$), não havendo diferença significativa entre os dois grupos ($P > 0,05$) (figura 15);
- A hiperdistensão cíclica diminuiu de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P < 0,01$), mas não houve diferença significativa entre as duas estratégias ($P > 0,05$) (figura 16).

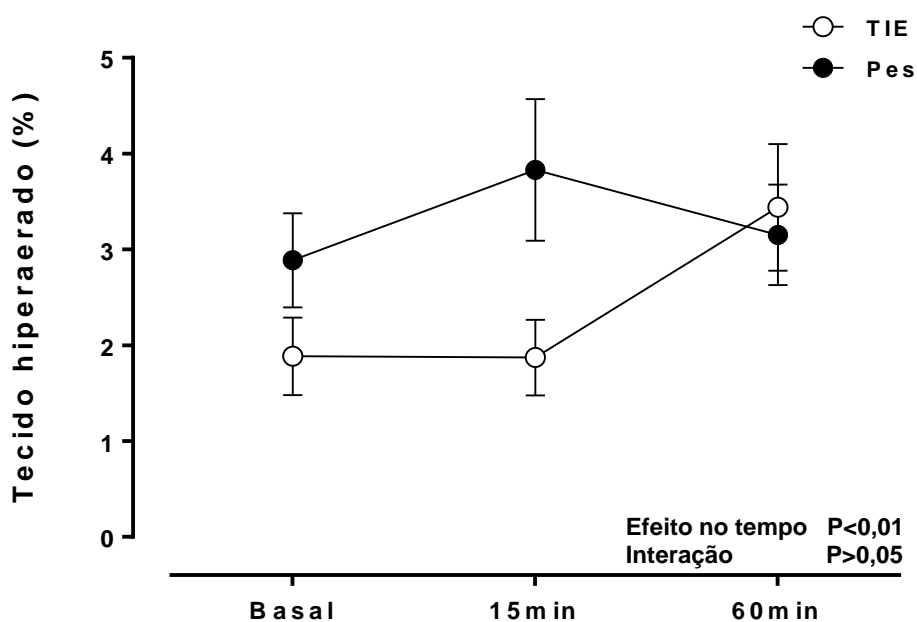


Figura 15. Evolução da porcentagem de tecido hiperaerado calculado pela TC de tórax utilizando o intervalo de densidade pulmonar -801 a -1000 HU (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

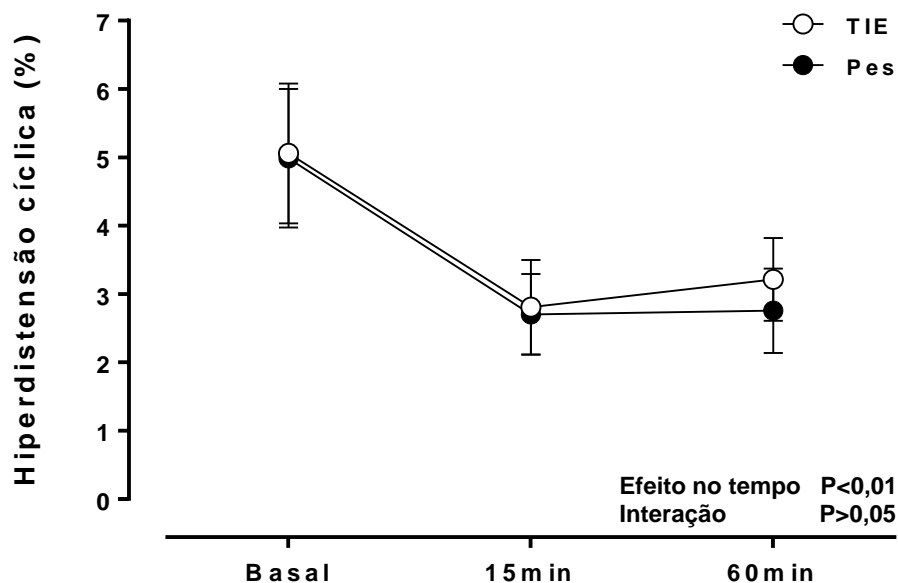


Figura 16. Evolução da hiperdistensão cíclica calculada pela TC de tórax utilizando o intervalo de densidade pulmonar -801 a -1000 HU (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

Resumindo, quando comparamos a porcentagem de tecido hiperaerado e a hiperdistensão cíclica utilizando diferentes intervalos de densidade pulmonar e usando volume versus peso, as duas estratégias não foram diferentes ($p>0.05$) aos 60 minutos.

Tabela 2. Tecido hiperaerado nos tempos basal e 60 minutos: comparação usando diferentes intervalos de HU e usando peso versus volume

Tecido Hiperaerado	Basal		P	60 minutos		P
	TIE (N=10)	P_{es} (N=10)		TIE (N=10)	P_{es} (N=10)	
Tecido hiperaerado (%) peso -901 a -1000 HU	0,06 \pm 0,07	0,05 \pm 0,05	0,3	0,2 \pm 0,18	0,12 \pm 0,1	0,27
Tecido hiperaerado (%) peso -801 a -1000 HU	1,9 \pm 1,3	2,9 \pm 1,6	0,96	3,4 \pm 2,1	3,2 \pm 1,7	0,23
Tecido hiperaerado (%) volume -901 a -1000 HU	0,6 \pm 0,7	0,4 \pm 0,4	0,23	1,1 \pm 0,9	0,8 \pm 0,7	0,86
Tecido hiperaerado (%) volume -801 a -1000 HU	8,4 \pm 5,5	11,0 \pm 5,8	0,7	10,9 \pm 6,5	11,6 \pm 6,2	0,94

Valores em média \pm desvio padrão.

Tabela 3. Hiperdistensão cíclica nos tempos basal e 60 minutos: comparação usando diferentes intervalos HU e usando peso versus volume

Hiperdistensão cíclica	Basal			60 minutos		
	TIE (N=10)	P _{es} (N=10)	P	TIE (N=10)	P _{es} (N=10)	P
Hiperdistensão cíclica (%) peso -901 a -1000 HU	0,14±0,15	0,13±0,11	0,67	0,18±0,17	0,13±0,13	0,14
Hiperdistensão cíclica (%) peso -801 a -1000 HU	0,9±1,0	0,9±0,7	0,73	0,8±0,8	0,6±0,7	0,12
Hiperdistensão cíclica (%) volume -901 a -1000 HU	1,5±1,0	1,5±0,9	0,98	1,8±1,2	1,3±0,6	0,56
Hiperdistensão cíclica (%) volume -801 a -1000 HU	5,1±3,2	5,0±3,2	0,85	3,2±1,9	2,8±1,9	0,91

Valores em média ± desvio padrão.

O recrutamento cíclico (*Tidal Recruitment*) diminuiu de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P < 0,01$) com uma redução maior na estratégia TIE ($P < 0,01$) (figura 17).

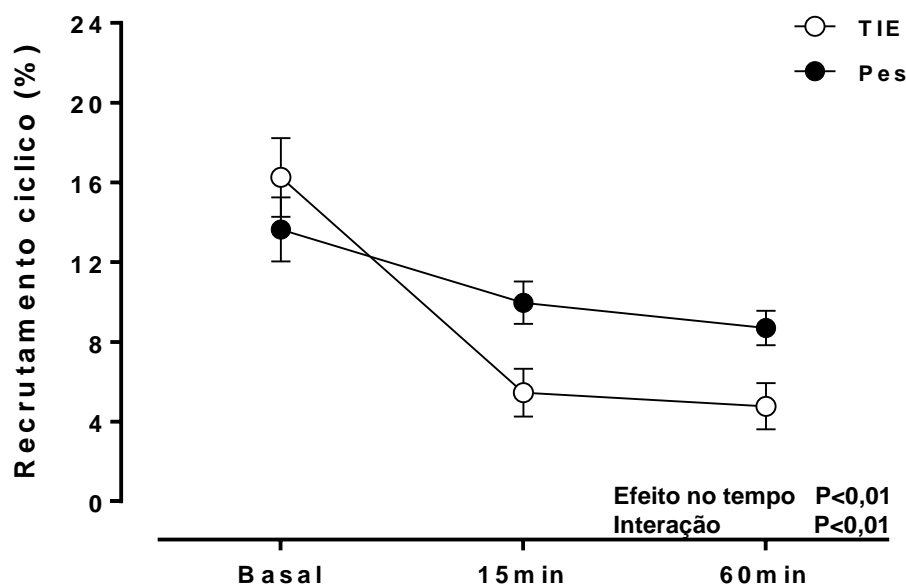


Figura 17. Evolução do recrutamento cíclico calculado pela TC de tórax (média ± erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

A complacência do sistema respiratório calculada pela TC de tórax aumentou de forma significativa em ambos os grupos ($P < 0,01$), com maior incremento no grupo TIE ($P < 0,01$) (figura 18).

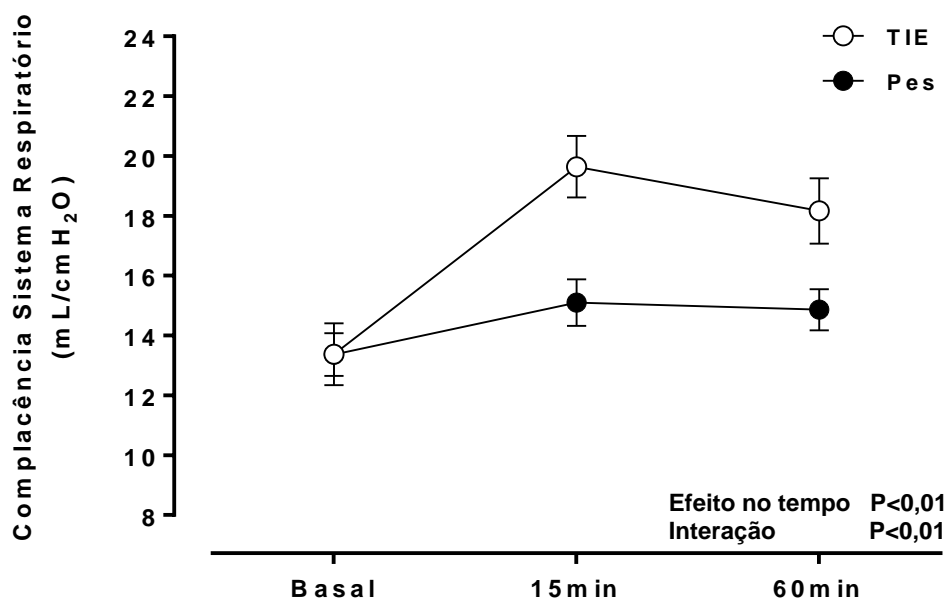


Figura 18. Evolução da complacência do sistema respiratório calculada pela TC de tórax (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

A complacência da região não dependente do pulmão calculada pela TC de tórax diminuiu de forma significativa nas duas estratégias ($P < 0,01$), sem diferença significativa entre os dois grupos ($P > 0,05$) (figuras 19 e 21).

A complacência da região dependente do pulmão calculada pela TC de tórax aumentou de forma significativa em ambos os grupos ($P < 0,01$), sendo o incremento maior no grupo TIE ($P < 0,01$) (figuras 20 e 22).

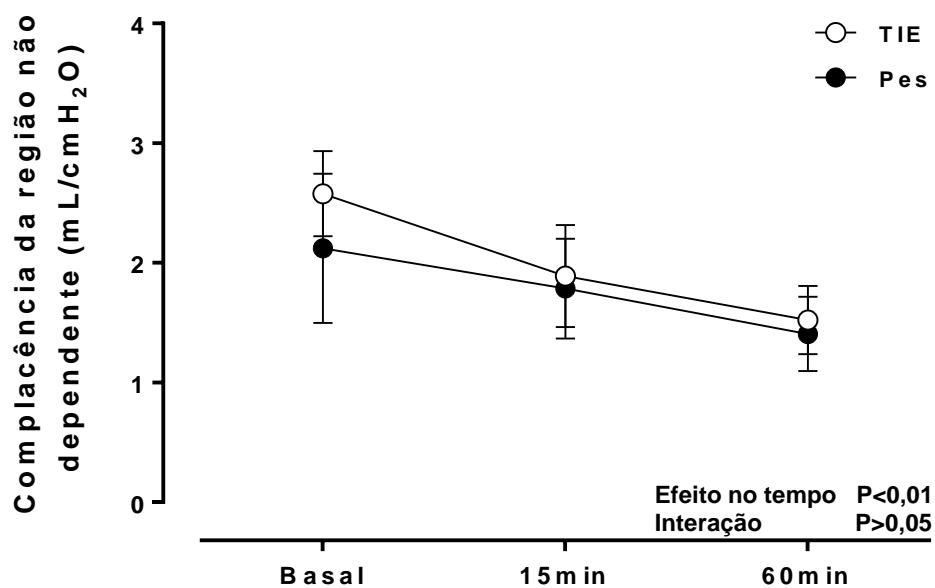


Figura 19. Evolução da complacência da região não dependente do pulmão calculada pela TC de tórax (média ± erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

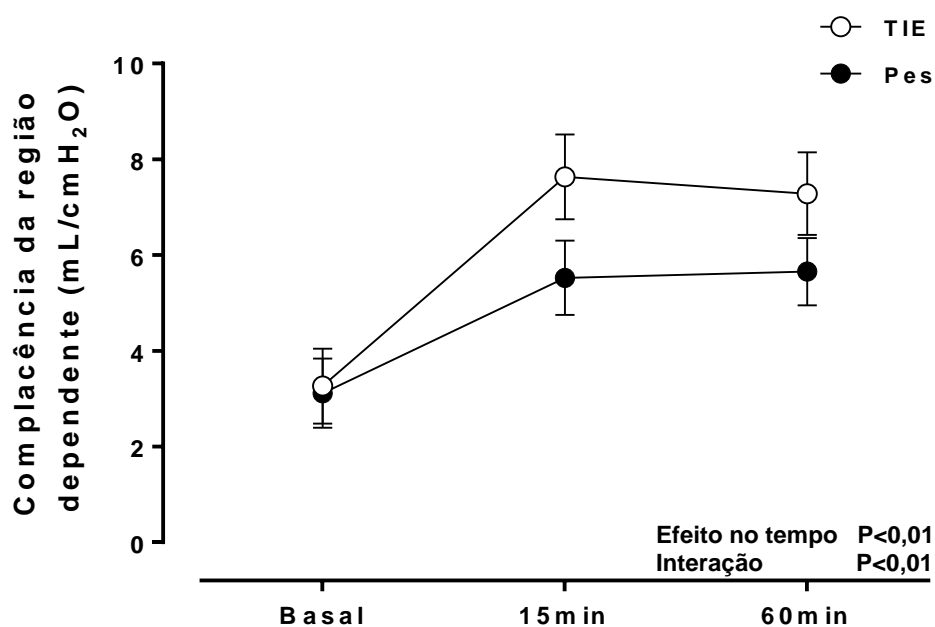


Figura 20. Evolução da complacência da região dependente do pulmão calculada pela TC de tórax (média ± erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

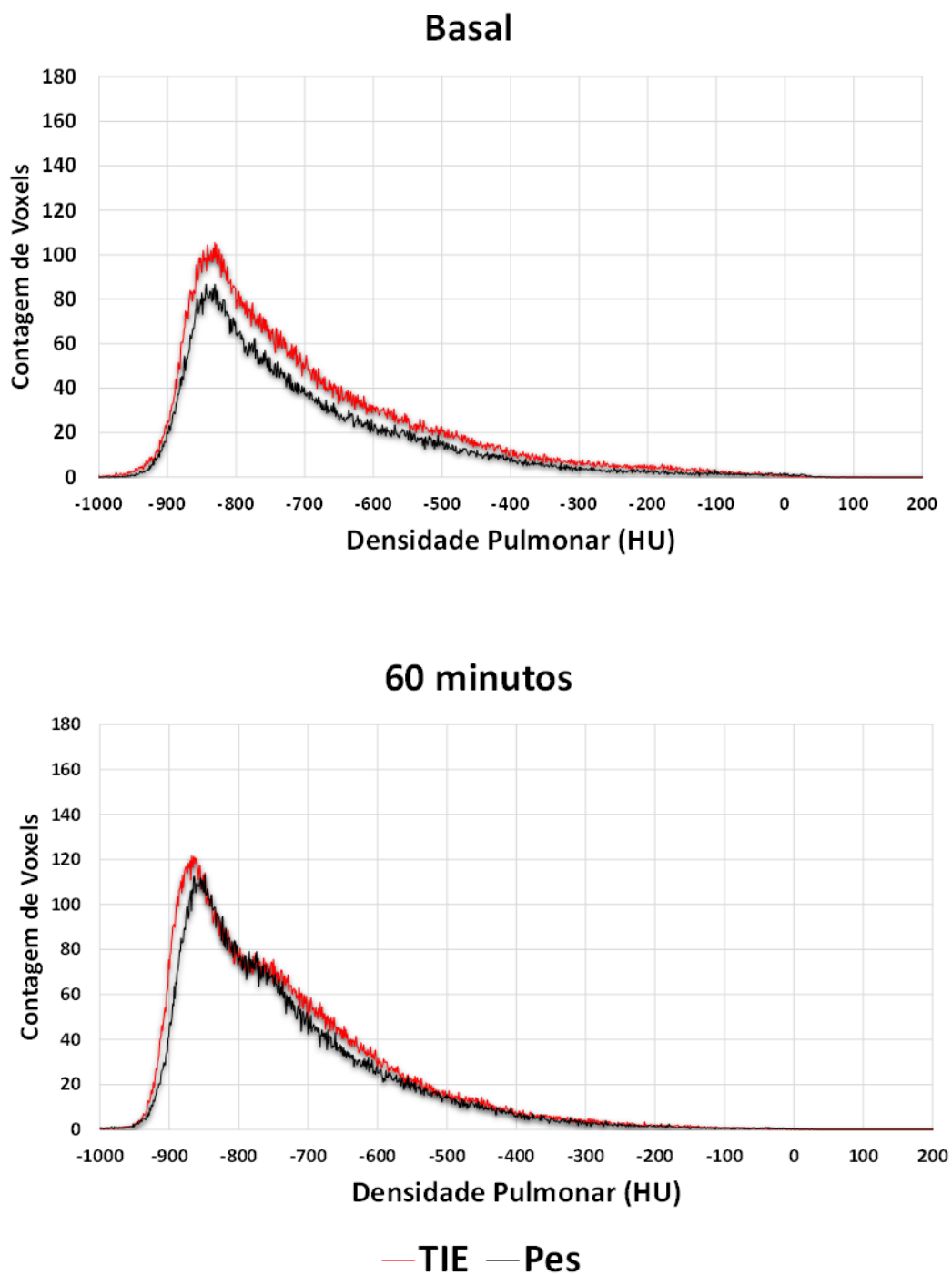


Figura 21. Histograma da densidade da região não dependente do pulmão obtida pela TC de tórax (média dos 10 experimentos), nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos tempos de comparação Basal (imagem superior) e 60 minutos (imagem inferior) do período de ventilação com a PEEP titulada. HU: Unidades Hounsfield.

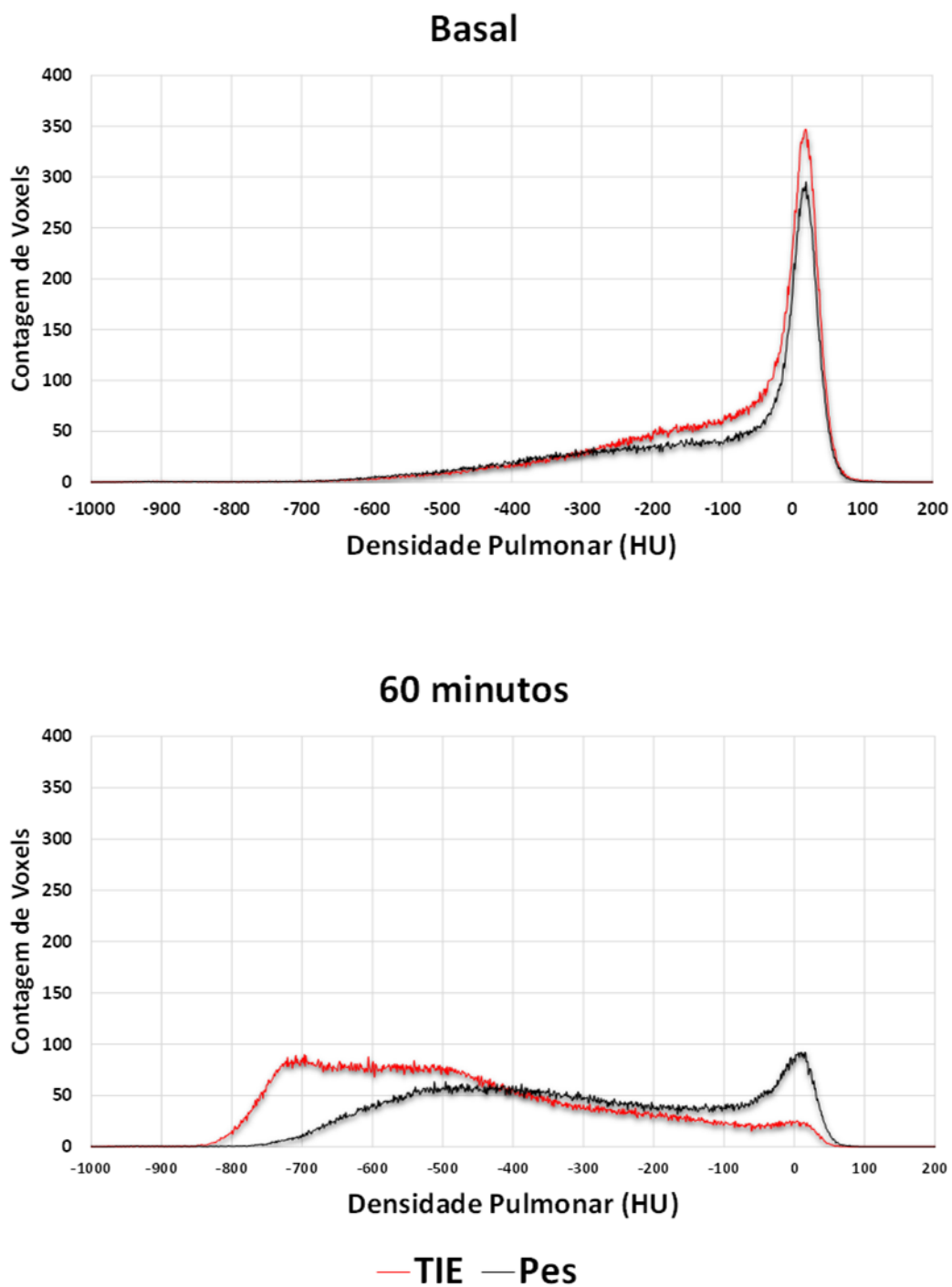


Figura 22. Histograma da densidade da região dependente do pulmão obtida pela TC de tórax (média dos 10 experimentos), nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos tempos de comparação Basal (imagem superior) e 60 minutos (imagem inferior) do período de ventilação com a PEEP titulada.

HU: Unidades Hounsfield.

Houve queda significativa no peso dos pulmões após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P < 0,01$), sem diferença significativa entre os dois grupos ($P > 0,05$) (figura 23).

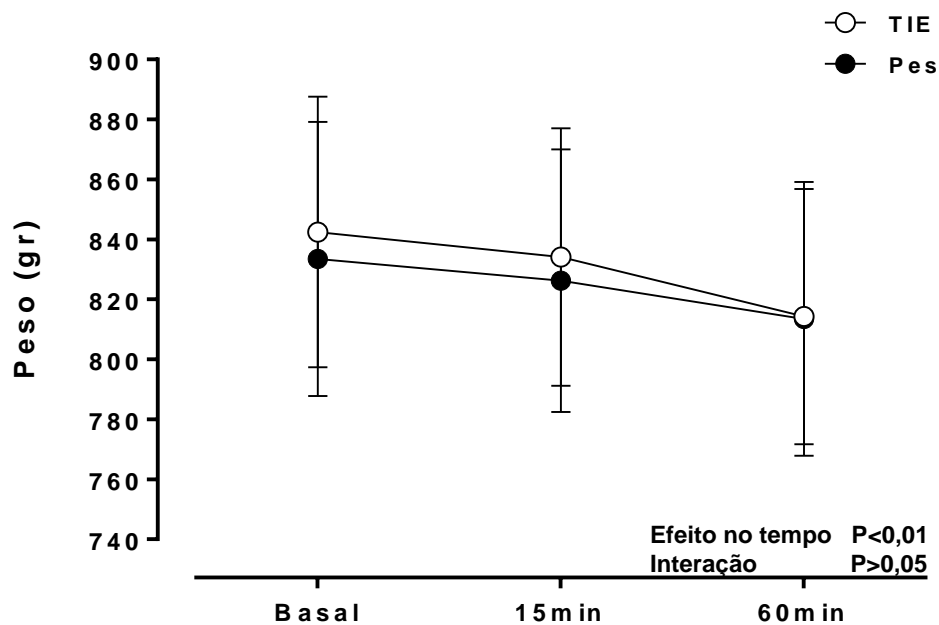


Figura 23. Evolução do peso do pulmão (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

4.2. Tomografia de Impedância Elétrica

No tempo basal, antes da titulação da PEEP, não houve diferenças significantes nos parâmetros avaliados entre os dois grupos (Tabela 4).

Tabela 4. TIE nas duas estratégias nos tempos basal e 60 minutos

Variáveis	Basal			60 minutos		
	TIE (N=10)	P _{es} (N=10)	P	TIE (N=10)	P _{es} (N=10)	P
Global						
Z mínimo global (UA)	-0,06±0,05	-0,04±0,04	0,34	0,23±0,18	0,10±0,09	<0,01
Complacência global (UA/cmH ₂ O)	1,94±0,31	2,02±0,35	0,20	2,03±0,40	1,96±0,36	0,14
Regional						
ROI 1						
Z mínimo regional (UA)	-0,04±0,06	-0,02±0,04	0,48	0,04±0,08	0,05±0,08	0,85
Complacência regional (UA/cmH ₂ O)	0,11±0,08	0,12±0,10	0,64	0,07±0,04	0,06±0,05	0,50
ROI 2						
Z mínimo regional (UA)	-0,07±0,06	-0,04±0,05	0,17	0,20±0,19	0,11±0,12	0,03
Complacência regional (UA/cmH ₂ O)	0,80±0,33	0,82±0,31	0,73	0,43±0,14	0,48±0,19	0,75
ROI 3						
Z mínimo regional (UA)	-0,06 ±0,04	-0,05±0,06	0,55	0,41±0,31	0,14±0,11	<0,01
Complacência regional (UA/cmH ₂ O)	0,88±0,20	0,94±0,20	0,19	1,03±0,22	1,03±0,23	0,20
ROI 4						
Z mínimo regional (UA)	-0,06±0,05	-0,05±0,06	0,76	0,11±0,11	0,04±0,07	0,01
Complacência regional (UA/cmH ₂ O)	0,19±0,14	0,18±0,15	0,54	0,52±0,18	0,40±0,19	0,04

Valores em média ± desvio padrão.

Na análise global:

O Z mínimo global obtido pela TIE, que expressa a aeração pulmonar na expiração (PEEP), aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP em ambas as estratégias (P<0,01), sendo o incremento mais acentuado no grupo TIE (P<0,01) (figura 24).

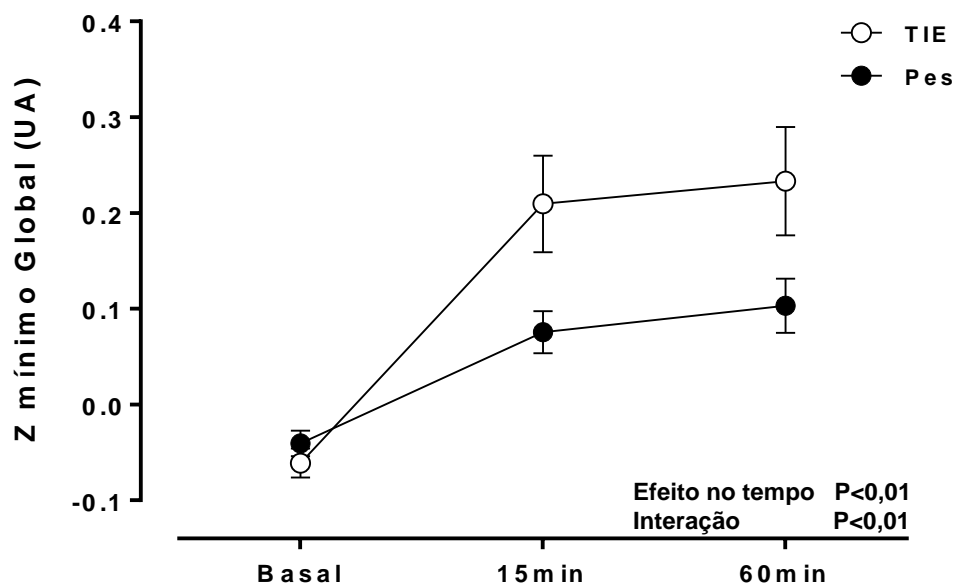


Figura 24. Evolução da aeração pulmonar global medido pelo Z mínimo obtido pela TIE (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

UA: unidades arbitrárias; Z mínimo é o valor médio dos pixels na expiração.

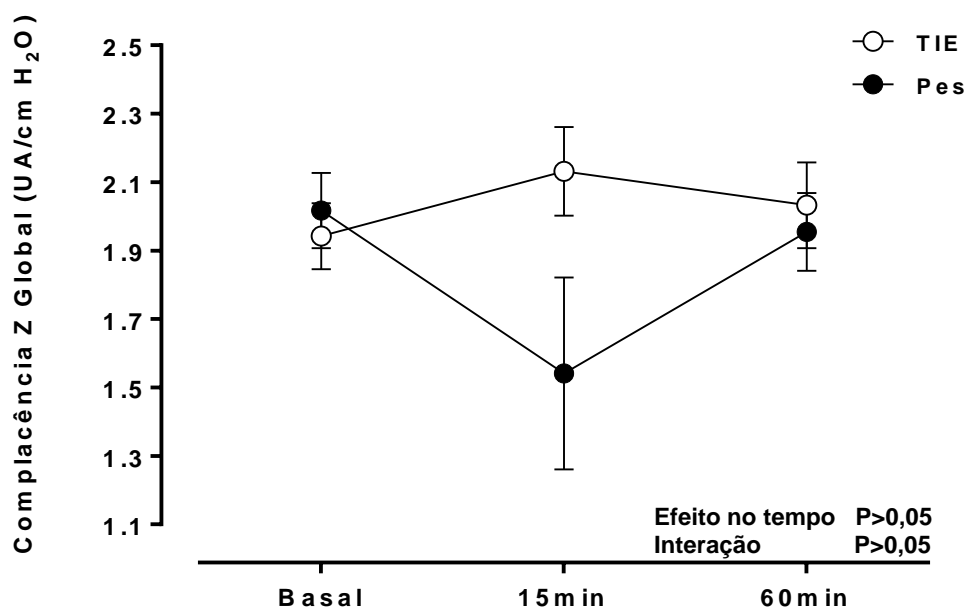


Figura 25. Evolução da complacência pulmonar global obtido pela TIE (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

UA: unidades arbitrárias; Complacência Z obtida pela soma dos Delta Z de todos os pixels.

A complacência global do sistema respiratório avaliada pela TIE (Complacência Z) não teve variação significativa após a titulação da PEEP em ambos grupos ($P>0,05$) (figura 25).

Na análise regional:

O pulmão foi dividido no eixo anteroposterior (ventrodorsal) em 4 regiões de interesse (ROIs), representando a ROI 1 (ventral) a região não dependente e a ROI 4 (dorsal) a região dependente.

O Z mínimo regional da ROI 1 aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P<0,01$), não havendo diferença significativa entre as duas estratégias ($P>0,05$) (figura 26).

A complacência Z da ROI 1 diminuiu após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P<0,01$), não havendo diferença significativa entre as duas estratégias ($P>0,05$) (figura 27).

O Z mínimo regional da ROI 2 aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P<0,01$), sendo o incremento maior na estratégia TIE ($P<0,05$) (figura 26).

A complacência Z da ROI 2 diminuiu após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P<0,01$), não havendo diferença significativa entre as duas estratégias ($P>0,05$) (figura 27).

O Z mínimo regional da ROI 3 aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP em ambas as estratégias ($P<0,01$), sendo o incremento mais acentuado no grupo TIE ($P<0,01$) (figura 26).

A complacência Z da ROI 3 aumentou após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P<0,05$), não havendo diferença significativa entre as duas estratégias ($P>0,05$) (figura 27).

O Z mínimo regional da ROI 4 aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P<0,01$), sendo o incremento mais

acentuado no grupo TIE ($P < 0,01$) (figura 26).

A complacência Z da ROI 4 também aumentou após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P < 0,01$), sendo neste caso o incremento mais acentuado no grupo TIE ($P < 0,05$) (figura 27).

Resumindo, no que se refere a análise das quatro regiões pulmonares, a aeração pulmonar regional avaliada pelo Z mínimo não foi diferente no tempo basal nas duas estratégias e aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos, sendo o incremento mais acentuado no grupo TIE especialmente nas ROIs 2, 3 e 4 (figura 26). Ao mesmo tempo, a Complacência Z regional diminuiu de forma significativa em ambos os grupos nas ROIs 1 (região não dependente) e 2 e aumentou nas ROIs 3 e 4, sendo o aumento mais acentuado na região 4 na estratégia TIE (região dependente) (figura 27).

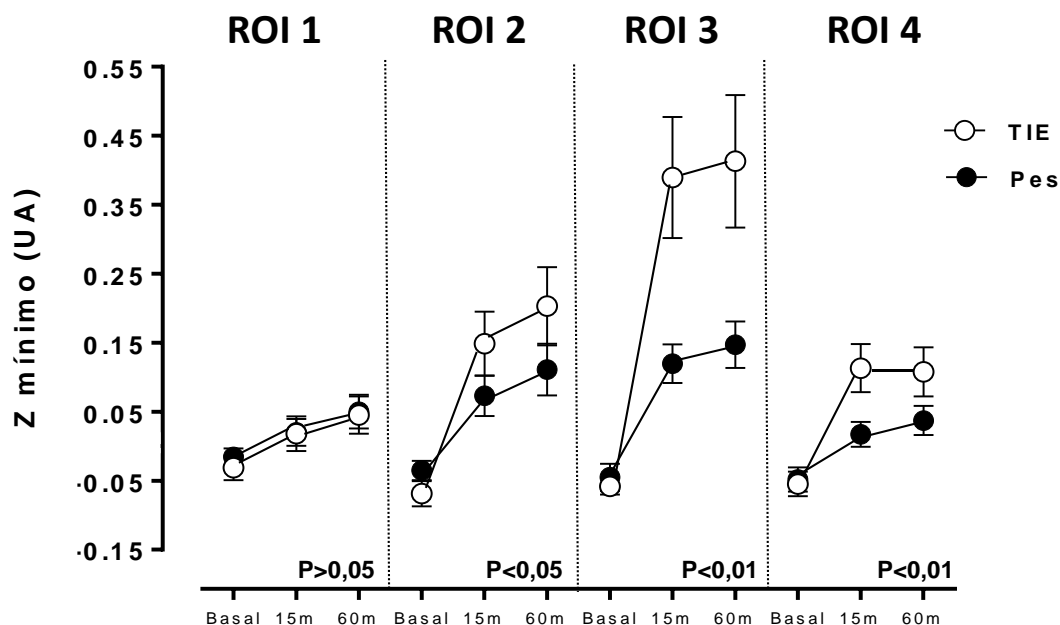


Figura 26. Resumo da evolução da aeração pulmonar nas 4 ROIs medida pela TIE (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

UA: unidades arbitrárias; Z mínimo é o valor médio dos pixels na expiração.

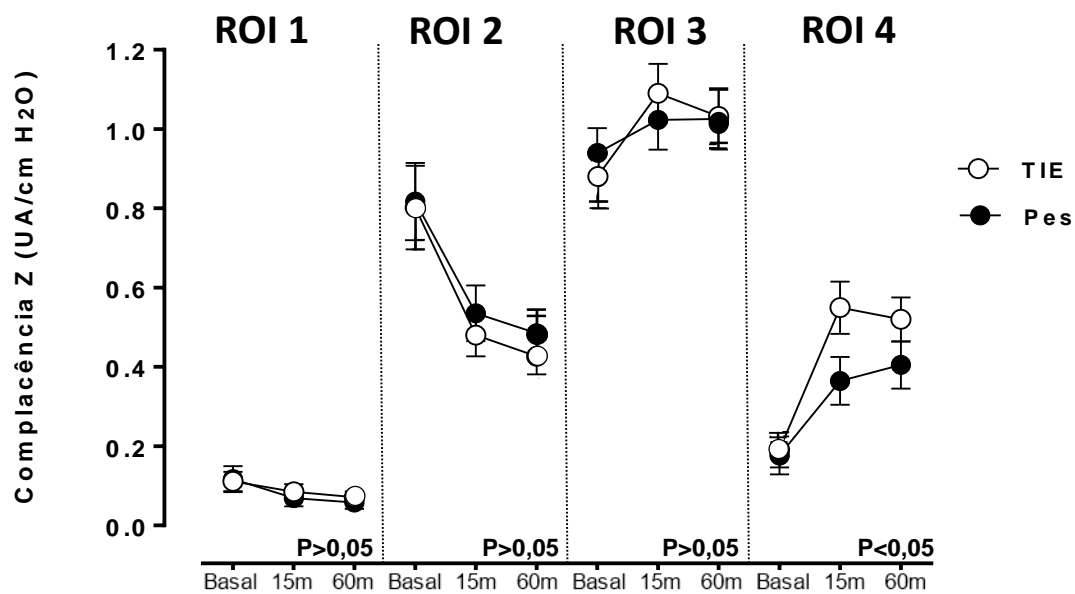


Figura 27. Resumo da evolução da complacência pulmonar regional nas 4 ROIs obtida pela TIE (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

UA: unidades arbitrárias; Complacência Z obtida pela soma dos Delta Z de todos os pixels.

4.3. Mecânica Respiratória

No tempo basal, antes da titulação da PEEP, não houve diferenças significantes nos parâmetros avaliados entre os dois grupos (tabela 5).

Tabela 5. Mecânica Respiratória nos tempos basal e 60 minutos

Variáveis	Basal			60 minutos		
	TIE (N=10)	P _{es} (N=10)	P	TIE (N=10)	P _{es} (N=10)	P
Pressão de platô (cmH ₂ O)	28±2,5	27,7±3,3	0,63	33,2±3,7	31,5±3,1	0,68
PEEP (cmH ₂ O)	10,3 (10,3-10,4)	10,3 (10,2-10,4)	0,19	18,2 (16,2-22,3)	16,3 (14,3-16,4)	0,01
Pressão de distensão (cmH ₂ O)	17,6±2,5	17,4±3,3	0,68	14,5±2,3	16,1±2,3	<0,01
Pressão esofágica inspiratória (cmH ₂ O)	11,2±1,5	10,9±1,8	0,24	13,1±2,4	12,3±2,3	0,58
Pressão esofágica expiratória (cmH ₂ O)	8,7±1,5	8,4±1,5	0,34	10,6±1,5	9,8±1,6	0,33
Pressão transpulmonar inspiratória (cmH ₂ O)	16,8±1,9	16,8±2,4	0,90	20,0±2,8	19,2±1,7	0,76
Pressão transpulmonar expiratória (cmH ₂ O)	1,6±1,5	1,9±1,5	0,42	8,1±2,3	5,7±	0,01
Delta da pressão transpulmonar (cmH ₂ O)	15,2±1,9	15,0±2,5	0,74	11,9±1,7	13,6±1,8	<0,01
Delta da pressão esofágica (cmH ₂ O)	2,3 (2,0-2,8)	2,2 (2,0-2,6)	0,45	2,1 (1,7-2,4)	2,1 (1,9-2,2)	0,92
Pressão média das vias aéreas (cmH ₂ O)	17,6±1,0	17,5±1,3	0,55	24,6±3,4	22,0±2,1	0,04
Complacência do sistema respiratório (mL/cmH ₂ O)	11,8±1,7	12,0±1,2	0,67	14,4±2,2	13,0±2,3	<0,01
Complacência do pulmão (mL/cmH ₂ O)	13,8±2,4	13,9±1,6	0,84	17,6±3,7	15,5±3,4	<0,01
Complacência da caixa torácica (mL/cmH ₂ O)	100,7±55,3	94,7±29,5	0,57	97,0±28,3	105,1±49,1	0,48
Relação ELung/Ers	0,85 (0,84-0,89)	0,86 (0,84-0,89)	0,78	0,85 (0,82-0,89)	0,87 (0,83-0,88)	0,58
Volume corrente (mL)	209 (177-234)	211 (175-233)	0,92	210 (174-233)	209 (174-234)	0,68

Valores em média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil.

A pressão de distensão (*Driving Pressure*) diminuiu de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P<0,01$), sendo esta redução mais acentuada no grupo TIE ($P<0,01$) (figura 28).

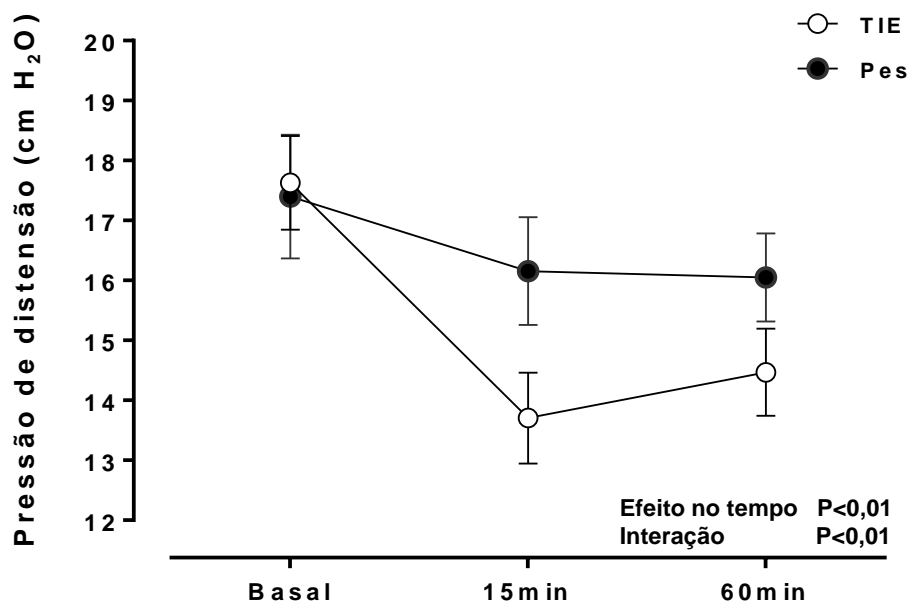


Figura 28. Evolução da pressão de distensão (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

O delta de pressão transpulmonar (*Driving Transpulmonar*) também diminuiu de forma significativa após a titulação da PEEP em ambas as estratégias ($P < 0,01$), com uma redução maior na estratégia TIE ($P < 0,01$) (figura 29).

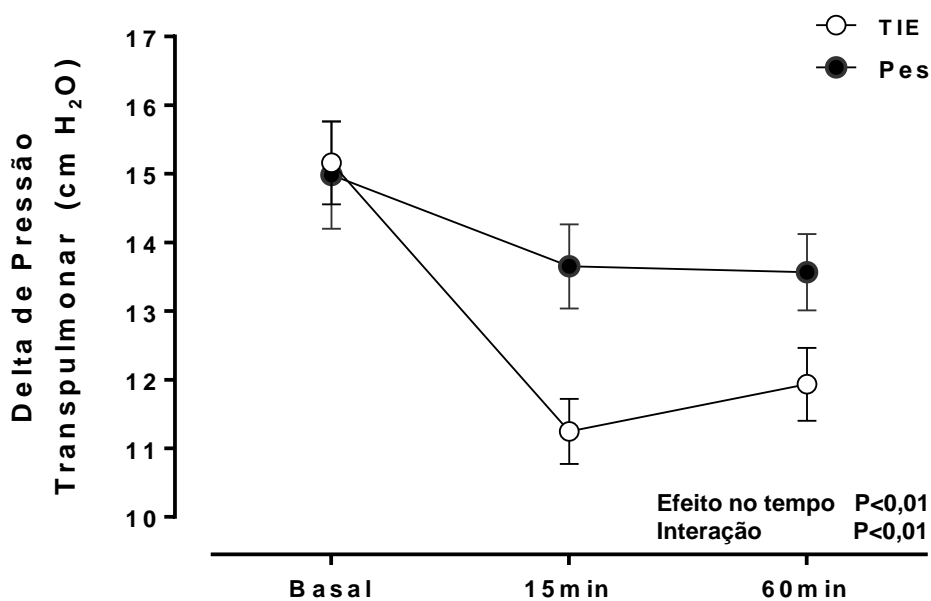


Figura 29. Evolução do delta de pressão transpulmonar (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

A complacência do sistema respiratório aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP nas duas estratégias ($P < 0,01$), sendo o incremento mais acentuado na estratégia TIE ($p < 0,01$) (figura 30).

A complacência do pulmão também aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP em ambas as estratégias ($P < 0,01$), sendo o incremento mais acentuado no grupo TIE ($p < 0,01$) (figura 31).

A complacência da caixa torácica foi semelhante nas duas estratégias no tempo basal e não teve variação significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P > 0,05$).

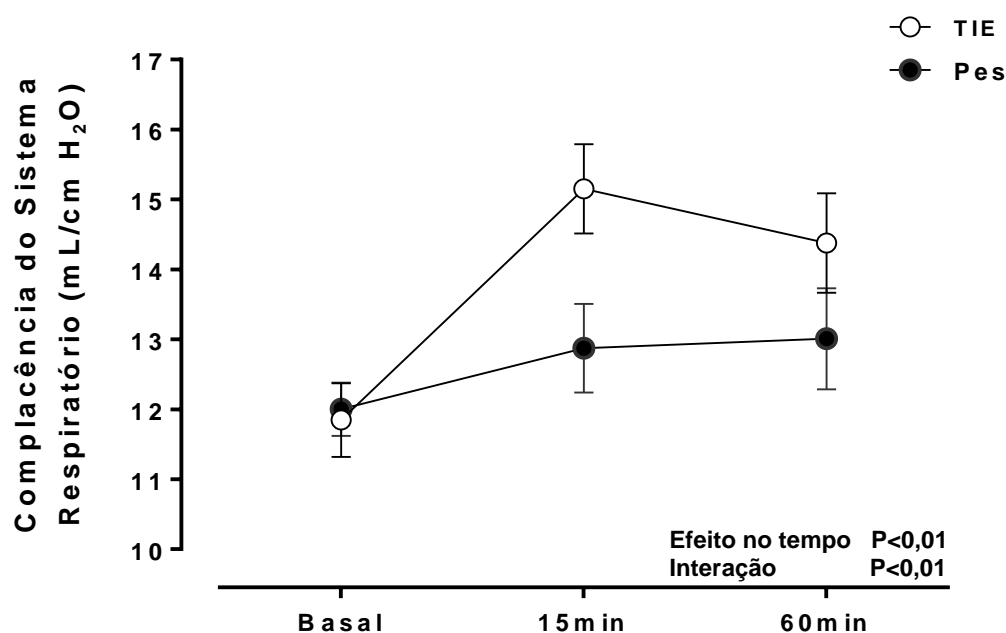


Figura 30. Evolução da complacência do sistema respiratório (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

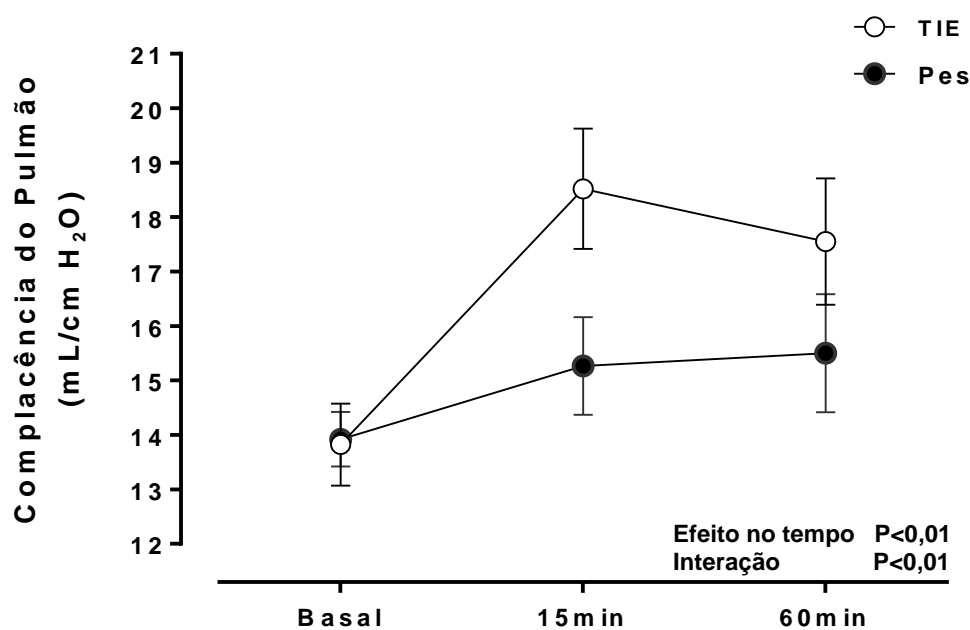


Figura 31. Evolução da complacência do Pulmão (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

Tanto a pressão platô quanto a pressão transpulmonar inspiratória, aumentaram de forma significativa após a titulação da PEEP, ($P < 0,01$), sem diferença significativa entre as duas estratégias ($P > 0,05$) (figuras 32 e 33).

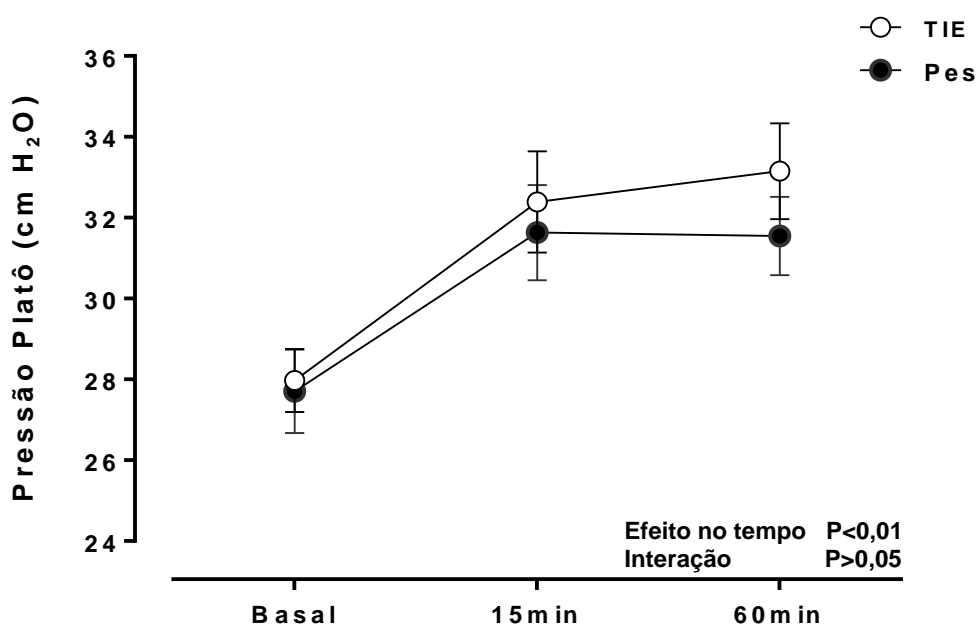


Figura 32. Evolução da pressão platô (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

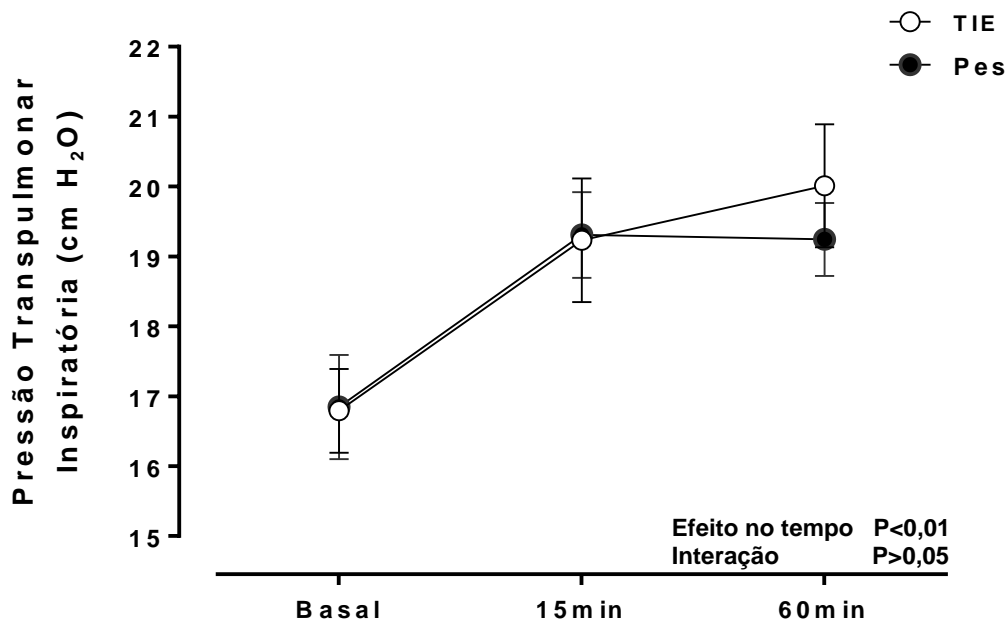


Figura 33. Evolução da pressão transpulmonar inspiratória (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

Tanto a PEEP quanto a pressão transpulmonar expiratória aumentaram de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos, ($P < 0,01$), sendo o incremento maior no grupo TIE ($P < 0,05$) (figuras 34 e 35).

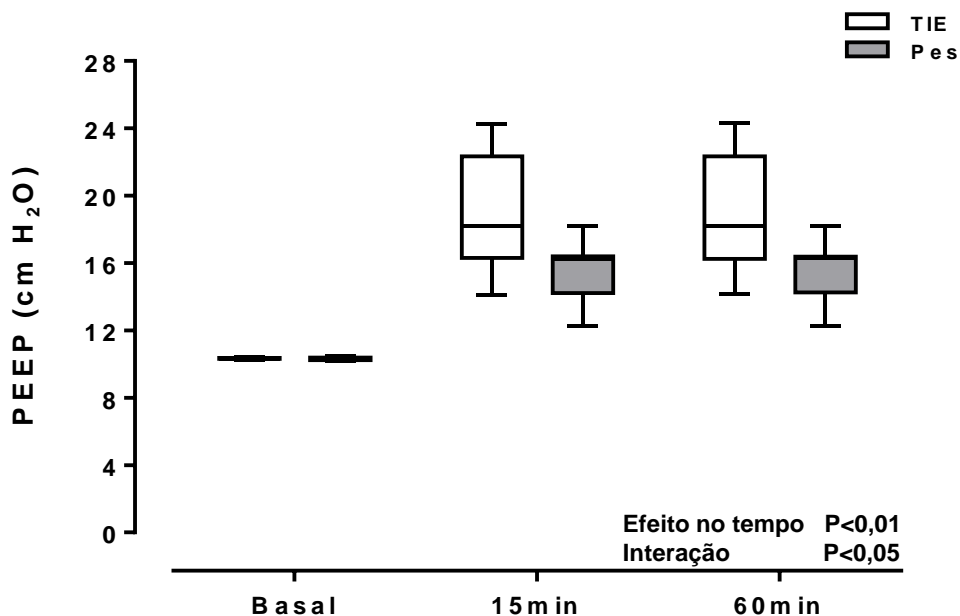


Figura 34. Evolução da PEEP (mediana e intervalo interquartil) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

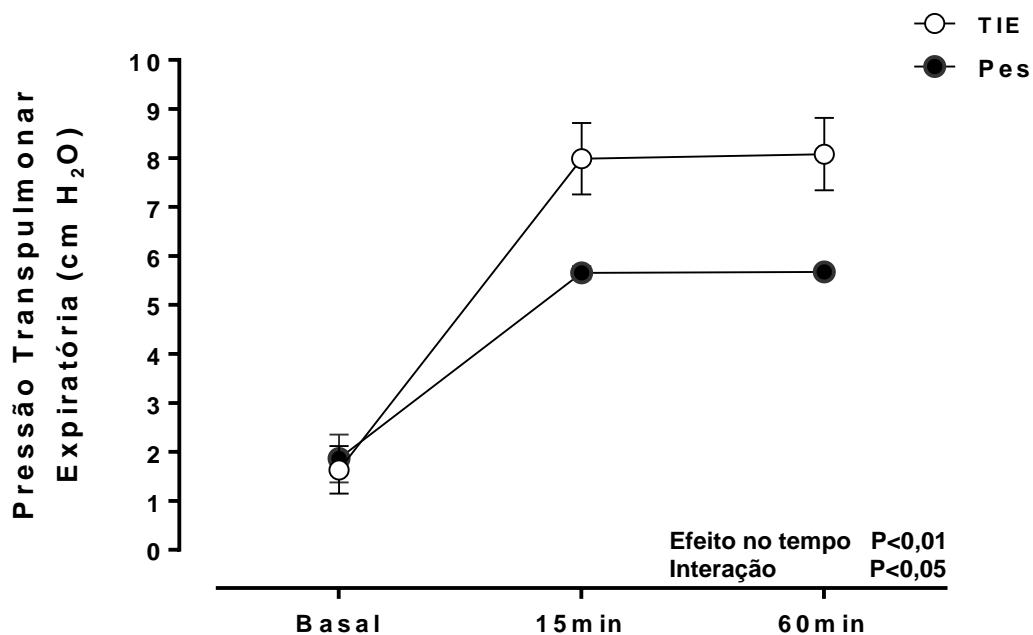


Figura 35. Evolução da pressão transpulmonar expiratória (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

A pressão média da via aérea, também aumentou de forma significativa após o tempo basal em ambas as estratégias ($P < 0.01$), sendo o incremento maior na estratégia TIE ($P < 0,05$) (figura 36).

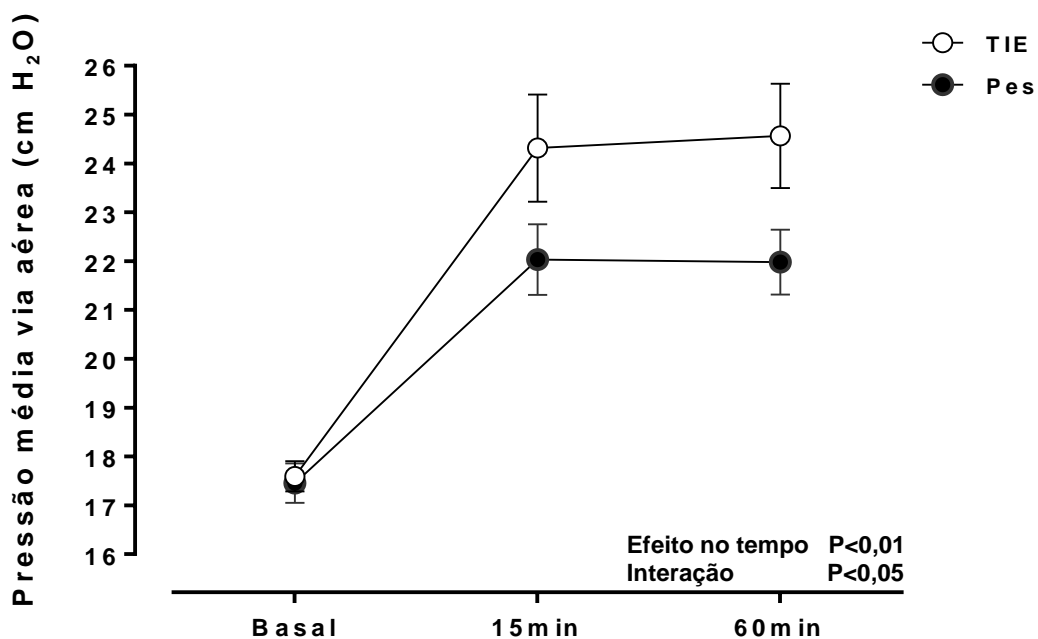


Figura 36. Evolução da pressão média da via aérea (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

4.4. Trocas gasosas

No tempo basal, antes da titulação da PEEP, não houve diferenças significantes nos parâmetros avaliados entre os dois grupos (tabela 6).

Tabela 6. Trocas gasosas nos tempos basal e 60 minutos

Variáveis	Basal			60 minutos		
	TIE (N=10)	P _{es} (N=10)	P	TIE (N=10)	P _{es} (N=10)	P
PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	90±38	100±49	0,38	289±78	209±92	<0,01
PaO ₂ +PaCO ₂ (mmHg)	193±38	191±47	0,85	370±71	295±82	<0,01
Shunt (%)	51,3 (34,9 - 63,5)	43,2 (35,0 - 56,3)	0,39	11,2 (9,7 - 13,7)	16,6 (12,7 - 23,5)	<0,01
PaCO ₂ (mmHg)	103,3±23,7	91,3±13,1	0,16	80,5±12,2	86,2±19,8	0,06
Espaço morto	0,85±0,04	0,83±0,03	0,29	0,81±0,02	0,82±0,03	0,18
pH	7,04±0,10	7,10±0,06	0,13	7,15±0,08	7,13±0,11	0,12

Valores em média ± desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil.

A relação PaO₂/FIO₂ aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos (p<0,01), com um incremento mais acentuado no grupo TIE (p<0,01) (figura 37).

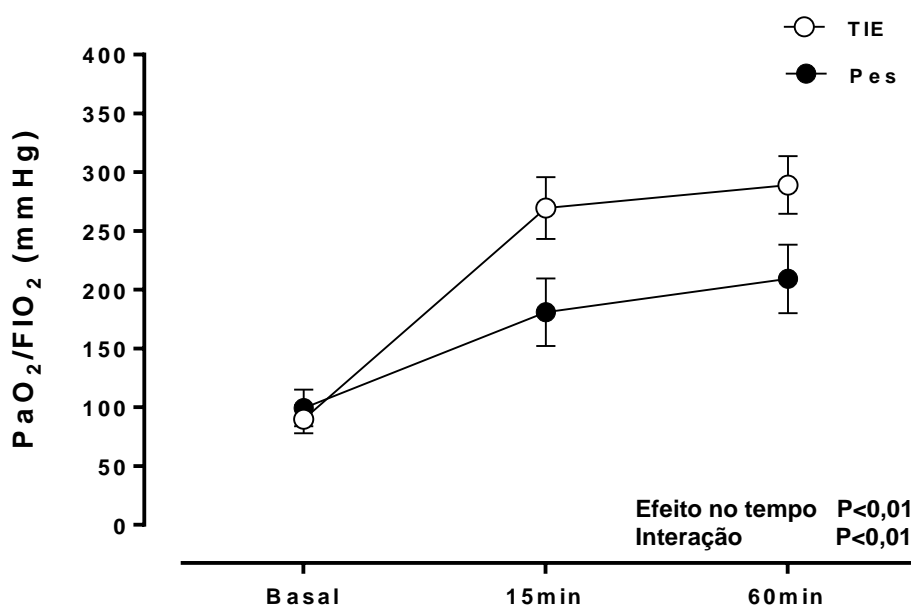


Figura 37. Evolução da relação PaO₂/FIO₂ (média ± erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

A soma da PaO_2+PaCO_2 também foi semelhante nas duas estratégias no tempo basal e aumentou de forma significativa após a utilização das duas estratégias de ajuste da PEEP nos dois grupos ($p<0,01$), com maior incremento no grupo TIE ($p<0,01$) (figura 38).

O shunt diminuiu de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P<0,01$), sendo a diminuição mais acentuada na estratégia TIE ($P<0,05$) (figura 39).

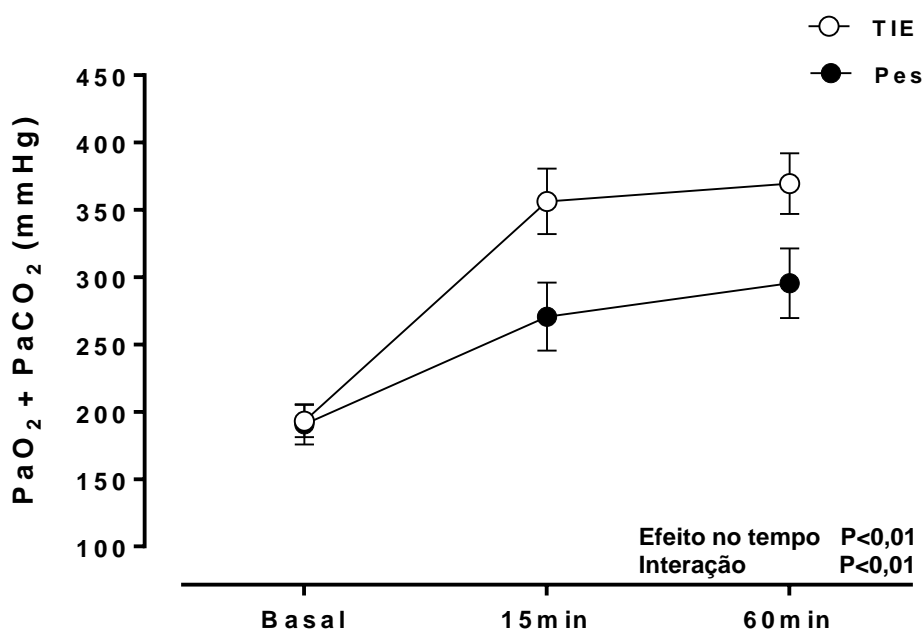


Figura 38. Evolução da soma da PaO_2+PaCO_2 (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

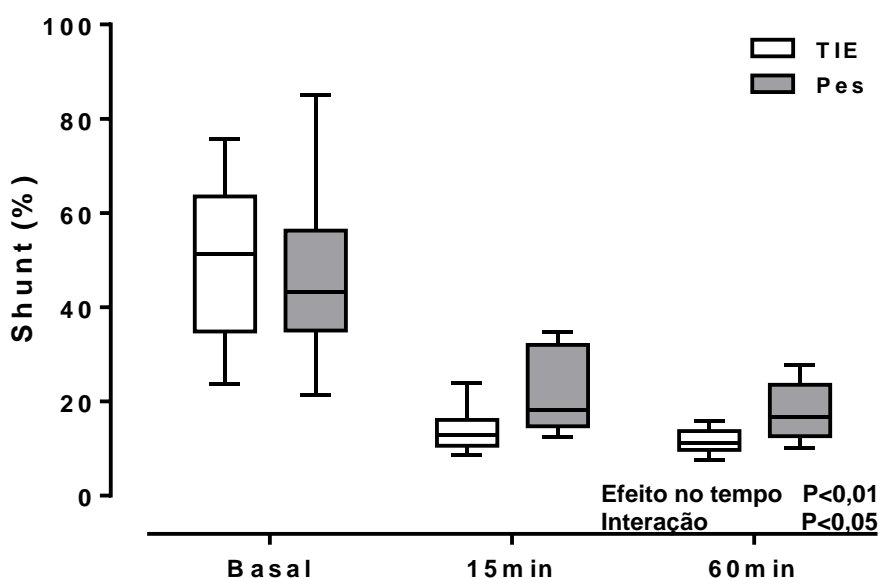


Figura 39. Evolução do shunt (mediana \pm intervalo interquartil) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

A PaCO_2 foi mais elevada no tempo basal no grupo TIE (apesar de a diferença não ser significativa) (Tabela 7). Podemos observar, na figura 40, que a causa da PaCO_2 ser mais elevada no grupo TIE no tempo basal se deve a somente um animal, randomizado para iniciar pela estratégia TIE.

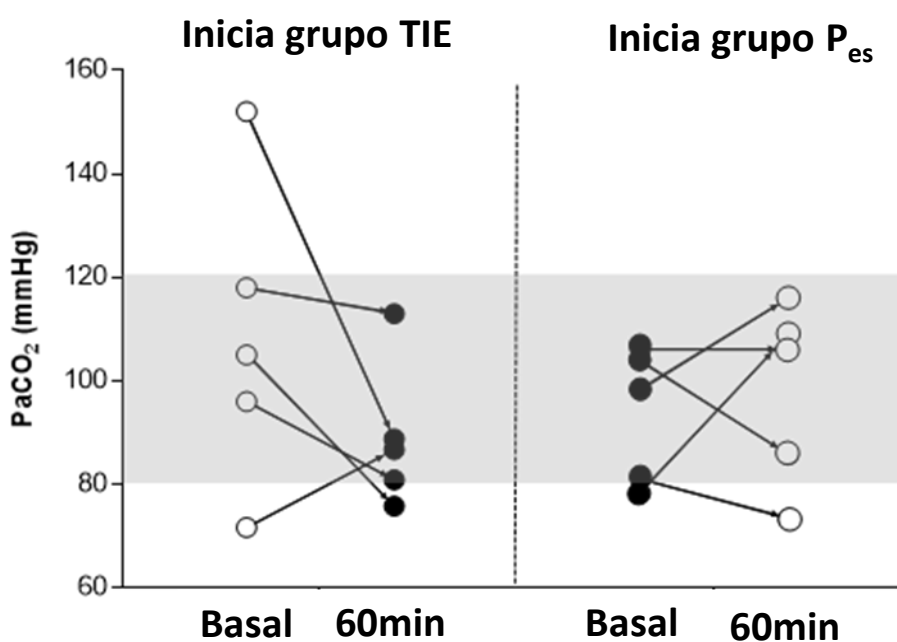


Figura 40. Valor da PaCO_2 nos tempos Basal e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada, segundo o grupo que foi randomizado para iniciar o experimento.

Após a titulação da PEEP houve queda significativa da PaCO₂ em ambos os grupos (P<0,01), sem diferença significativa entre as duas estratégias (P>0,05) (figura 41)

O espaço morto, calculado pelo método descrito por Siddiki et al. ⁽⁶²⁾, diminuiu de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos (P<0,01), não havendo diferença significativa entre as duas estratégias (P>0,05) (figura 42).

O pH foi menor no tempo basal no grupo TIE (apesar de a diferença não ser significativa) (Tabela 7) e aumentou de forma significativa após a titulação da PEEP em ambas as estratégias (P<0,01), mas não houve diferença significativa entre os dois grupos (P>0,05) (figura 43).

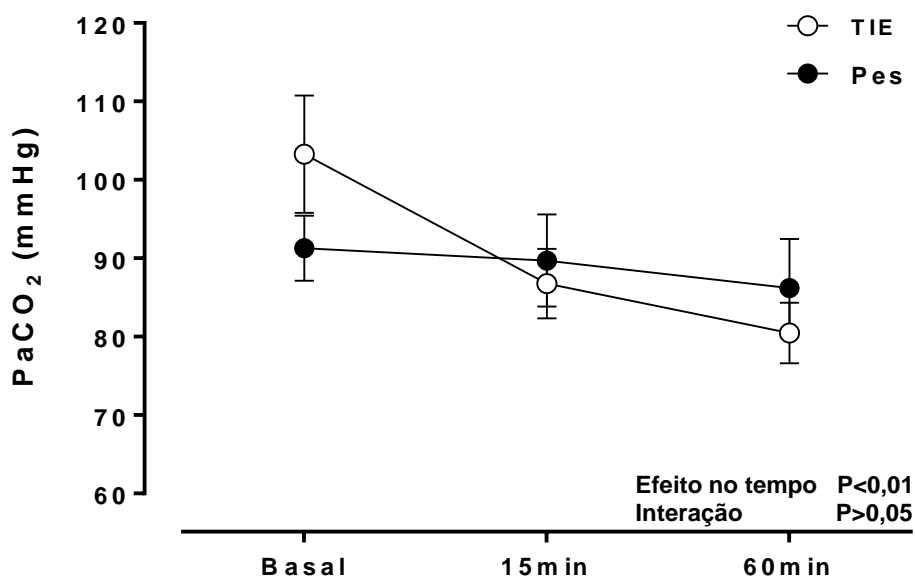


Figura 41. Evolução da PaCO₂ (média ± erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

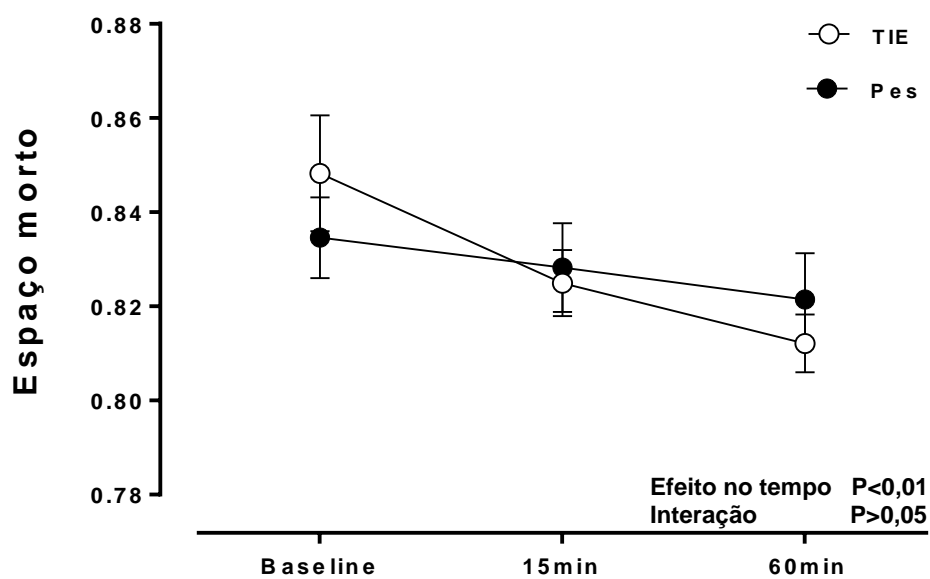


Figura 42. Evolução do espaço morto (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

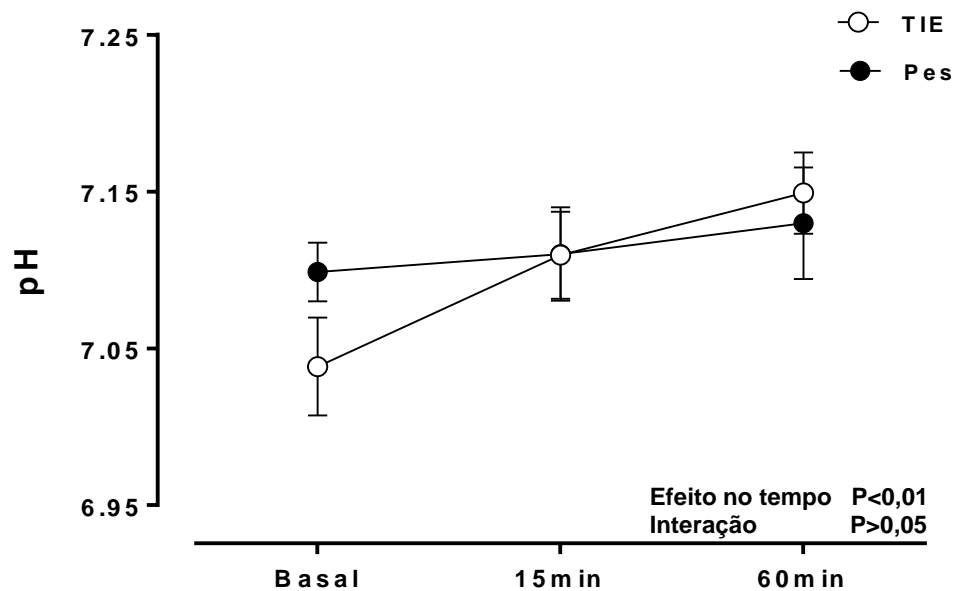


Figura 43. Evolução do pH (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus Pes) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

4.5. Hemodinâmica

Embora o estudo não foi planejado para testar diferenças na hemodinâmica entre os dois grupos, a seguir apresentamos os parâmetros avaliados nos 10 experimentos.

No tempo basal, antes da titulação da PEEP, não houve diferenças significantes nos parâmetros avaliados entre os dois grupos (tabela 7).

Tabela 7. Hemodinâmica nos tempos basal e 60 minutos

Variáveis	Basal			60 minutos		
	TIE (N=10)	P _{es} (N=10)	P	TIE (N=10)	P _{es} (N=10)	P
Pressão arterial média (mmHg)	88,7±21,9	92,4±23,3	0,66	80,3±9,8	80,8±13,8	0,92
Pressão média da artéria pulmonar (mmHg)	36,5±6,4	38,5±6,6	0,39	29,0±5,2	31,7±4,8	0,80
Frequência cardíaca	178±31	173±22	0,43	170±26	159±31	0,59

Valores em média ± desvio padrão.

A pressão arterial média foi semelhante nas duas estratégias no tempo basal e diminuiu de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P < 0,05$), não havendo diferenças significativas nas duas estratégias ($P > 0,05$) (figura 44).

A pressão média da artéria pulmonar foi semelhante nas duas estratégias no tempo basal e diminuiu de forma significativa após a titulação da PEEP nas duas estratégias ($P < 0,05$), (figura 45), sem diferença significativa em ambos os grupos ($P > 0,05$).

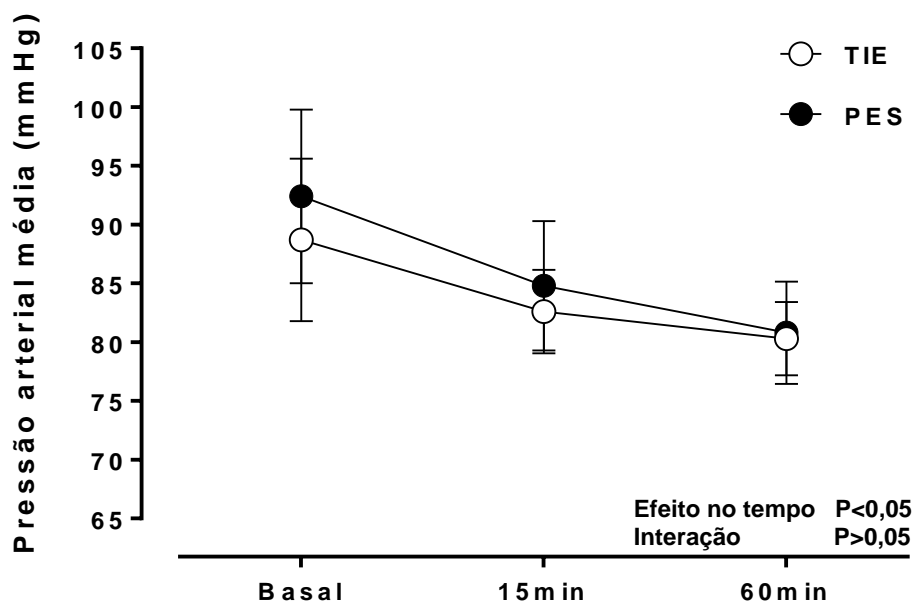


Figura 44. Evolução da pressão arterial média (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

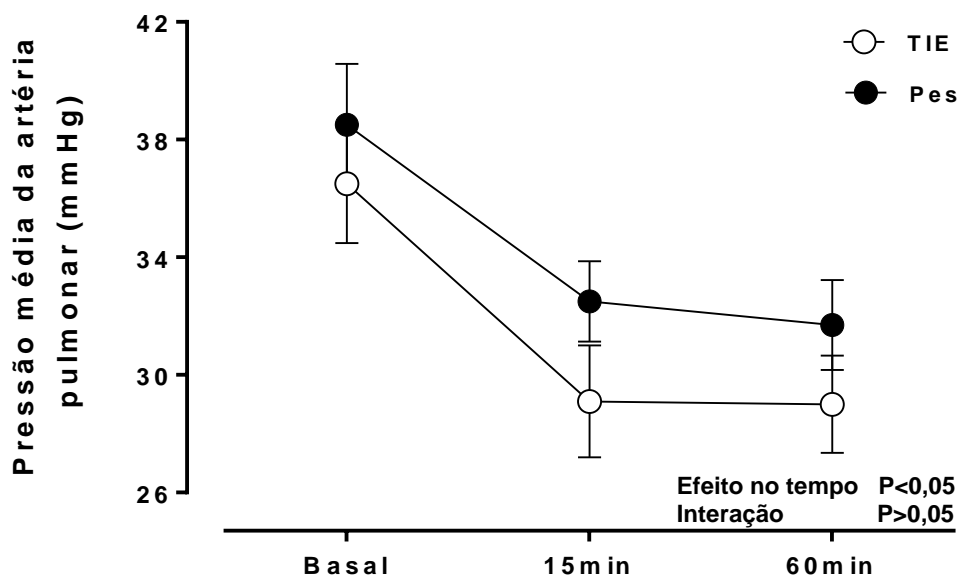


Figura 45. Evolução da pressão média da artéria pulmonar (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

A frequência cardíaca foi similar nos dois grupos no tempo basal e diminuiu de forma significativa após a titulação da PEEP em ambos os grupos ($P < 0,05$), não havendo diferença significativa entre as duas estratégias ($P > 0,05$) (figura 46).

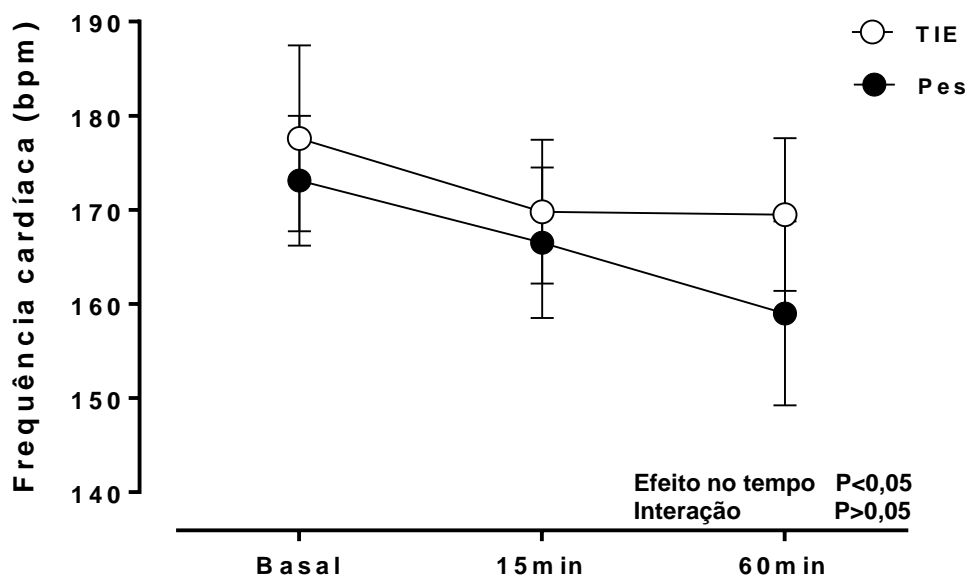


Figura 46. Evolução da frequência cardíaca (média \pm erro padrão) nas duas estratégias (TIE versus P_{es}) nos três tempos de comparação (Basal, 15 e 60 minutos do período de ventilação com a PEEP titulada).

bpm: batimentos por minuto.

4.6. Resumo dos resultados

Sumariamente, nossos resultados da análise da TC de Tórax dos 10 experimentos mostraram que, após a titulação da PEEP:

1. O colapso e o recrutamento cíclico diminuíram de forma significativa em ambos os grupos, com um ganho significativo no volume pulmonar total e no volume de ar nas duas estratégias; sendo o efeito maior no grupo TIE;
2. A porcentagem de tecido hiperaerado aumentou de forma mínima

(menor que 1%), mas significativa, nas duas estratégias, não havendo diferença significativa entre os grupos. A hiperdistensão cíclica foi mínima (menor que 3%) nas duas estratégias, não havendo diferença significativa entre os dois grupos.

3. Independente do intervalo de densidade pulmonar utilizado para o cálculo da porcentagem de tecido hiperaerado e para a hiperdistensão cíclica e independente se foi usado volume ou peso para o cálculo destas duas porcentagens, as duas estratégias não foram significativamente diferentes aos 60 minutos;
4. A complacência do sistema respiratório medida pela TC de tórax aumentou de forma significativa em ambos os grupos, sendo o incremento maior no grupo TIE;
5. Em relação à complacência regional, houve diminuição significativa na região não dependente e aumento na região dependente em ambos os grupos. Na região não dependente o efeito não foi diferente entre os grupos. No entanto, na região dependente, o incremento foi maior no grupo TIE.

Em relação às variáveis de mecânica pulmonar, trocas gasosas e distribuição da ventilação regional avaliada pela TIE, nossos resultados da análise dos 10 experimentos evidenciaram que, após a titulação da PEEP:

- a) A pressão de distensão (*driving pressure*) e o delta de pressão transpulmonar (*driving transpulmonar*) diminuíram de forma significativa em ambos os grupos, sendo a redução mais acentuada na estratégia TIE;
- b) A complacência do sistema respiratório e a complacência do pulmão aumentaram de forma significativa em ambas as estratégias, sendo o incremento maior no grupo TIE;
- c) A PEEP titulada pela estratégia TIE foi maior que a PEEP titulada pela estratégia P_{es} , no entanto, não houve diferença significativa entre os grupos nas pressões inspiratórias (platô e transpulmonar inspiratória) após a titulação da PEEP;
- d) A oxigenação aumentou de forma significativa nas duas estratégias,

sendo o aumento maior no grupo TIE;

- e) O shunt intrapulmonar diminuiu de forma significativa nos dois grupos, sendo a diminuição mais acentuada no grupo TIE;
- f) A PaCO_2 e o espaço morto diminuíram de forma significativa nos dois grupos, mas sem diferença significativa entre as duas estratégias;
- g) A aeração pulmonar global medida pela TIE aumentou de forma significativa em ambas as estratégias, sendo o incremento maior no grupo TIE;
- h) No que se refere à aeração pulmonar regional, houve aumento significativo em ambos os grupos, sendo o incremento mais acentuado no grupo TIE, preferencialmente nas ROIs 2, 3 e 4;
- i) A complacência global do sistema respiratório avaliada pela TIE não foi diferente entre os grupos;
- j) Em relação à complacência regional, houve diminuição significativa nas ROIs 1 e 2 e aumento nas ROIs 3 e 4 em ambos os grupos. Na região não dependente (ROI 1) o efeito não foi diferente em ambos os grupos, no entanto, na região dependente (ROI 4) o incremento foi maior no grupo TIE.

5. DISCUSSÃO

Nosso achado principal, neste estudo usando um modelo experimental de SDRA grave em suínos, foi que as duas estratégias atenuaram a heterogeneidade pulmonar, mas a estratégia TIE promoveu uma distribuição mais homogênea da ventilação pulmonar expresso por menores colapso pulmonar e recrutamento cíclico, melhor oxigenação e menor pressão de distensão transpulmonar, o que determinou uma pressão inspiratória semelhante ao da estratégia P_{es} , apesar do uso de uma PEEP ótima maior. Além disso, o tecido hiperaerado e a hiperdistensão cíclica foram mínimas em ambos os grupos. No entanto, na análise regional ao longo do eixo ventrodorsal, evidenciou-se um comportamento bimodal, com aumento da complacência das regiões dependentes sugerindo recrutamento alveolar (sendo o efeito maior no grupo TIE) e diminuição da complacência das regiões não dependentes sugerindo hiperdistensão (efeito similar em ambos os grupos).

A seguir discutimos de modo mais pormenorizado os nossos achados.

5.1. Hipóteses do estudo e resultados observados

Foi corroborada a nossa hipótese principal, que iríamos encontrar uma diferença significativa entre as duas estratégias no colapso pulmonar e no recrutamento cíclico analisados pela TC de tórax, mas sem diferença significativa no grau de hiperdistensão. Também foram corroboradas as nossas hipóteses secundárias, que iríamos encontrar diferenças significantes entre as duas estratégias nas variáveis de mecânica pulmonar, trocas gasosas e distribuição da ventilação regional avaliada pela TIE.

Os resultados obtidos podem ser explicados pelas diferentes metodologias utilizadas para ajuste da PEEP. As duas estratégias priorizam o recrutamento pulmonar, mas analisando diferentes ramos da curva volume-pressão, após aplicação de uma manobra de recrutamento. Durante a titulação decrescente da PEEP, está se analisando o ramo expiratório da curva PV. O colapso acontece primeiro nas regiões dependentes e posteriormente nas

regiões não dependentes ^(63, 64). Diferente de outros métodos guiados por marcadores globais como a oxigenação ⁽¹⁷⁾ e a máxima complacência ⁽¹⁵⁾, onde o alívio da hiperdistensão após uma redução da PEEP pode ofuscar o aparecimento de colapso pulmonar, a estratégia TIE detecta estes desequilíbrios regionais da ventilação e identifica o início do colapso alveolar ⁽¹⁹⁾. A estratégia P_{es} analisa o ramo inspiratório para identificar o início do recrutamento. Nela se objetiva atingir o máximo recrutamento alveolar durante uma titulação crescente da PEEP, assumindo que uma P_{Lexp} positiva impede o colapso alveolar, ao mesmo tempo que limitando a P_{Linsp} se diminui o risco de hiperdistensão. No entanto, no tempo basal, evidenciou-se colapso pulmonar extenso no grupo P_{es} ($64,4 \pm 12,5$ %) inclusive com uma P_{Lexp} positiva ($1,9 \pm 1,5$ cmH₂O) e apesar de ter se atingido pressões transpulmonares inspiratórias similares às do grupo TIE, o recrutamento obtido foi significativamente menor, mostrando que o ajuste da PEEP usando esta abordagem pode não ser apropriado na identificação do início e nem do fim do recrutamento pulmonar.

Maiores níveis de PEEP promovem o recrutamento alveolar, mas podem aumentar o risco de hiperinsuflação dos alvéolos previamente abertos ⁽⁶⁵⁾, em parte porque são hiperventilados para compensar a perda de unidades alveolares ⁽⁶⁶⁾. Este é um ponto chave para explicar os nossos resultados. O maior recrutamento atingido no grupo TIE permitiu uma melhor redistribuição da ventilação das áreas não aeradas para as áreas normalmente aeradas (ver figura 11) reduzindo o risco de hiperinsuflação. Isso foi demonstrado pela distribuição similar da ventilação no compartimento hiperaerado (ver figura 21), assim como similares pressões inspiratórias (platô e transpulmonar inspiratória) atingidas em ambos os grupos, apesar de uma maior PEEP ter sido usada no grupo TIE. Sendo assim, no grupo TIE se produziu uma distribuição mais homogênea das pressões transpulmonares e ganho de complacência pulmonar, predominantemente da região dependente onde há colapso, que redimensionou o tamanho do pulmão funcional (que estava sendo ventilado), permitindo uma maior redução na pressão de distensão (*driving pressure*), sem necessidade de redução do volume corrente ^(14, 66). Esta redução na pressão de distensão observada no grupo TIE quando comparado com o grupo P_{es} (em torno de 10 %)

pode ser relevante na diminuição da mortalidade ⁽¹⁴⁾.

Dado que os voxels na TC representam uma média de diferentes densidades compostas por alvéolos, sangue e tecido pulmonar; um incremento na aeração pulmonar não só é possível por um maior recrutamento do tecido colapsado, mas também pela redistribuição do fluxo sanguíneo do pulmão para fora do tórax (*blood shift*) ⁽⁶⁷⁾. É possível argumentar que a diferença nos níveis da PEEP entre ambos os grupos (mediana de 2 cmH₂O) poderia explicar as diferenças na aeração medida pela TC ^(68, 69). Em nosso estudo, não foi medida a perfusão pulmonar diretamente, mas avaliamos indiretamente este fenômeno pelas alterações no peso pulmonar medidos pela TC. Aos 60 min, o peso do pulmão diminuiu significativamente, mas de forma similar em ambos os grupos (em torno de 3,5 %) (Tabela 1, figura 23). Baseado nisto, podemos argumentar que este efeito foi pequeno e que as diferenças encontradas na aeração pulmonar foram principalmente devido ao maior recrutamento alveolar atingido no grupo TIE.

Houve uma discrepância entre a evolução da complacência pulmonar medida pela mecânica pulmonar e da complacência global medida pela TIE, sendo que na primeira houve aumento em ambas as estratégias, enquanto que na segunda não houve diferença significativa ao longo do tempo em ambos os grupos. Uma hipótese para explicar isso seria que, devido à posição da cinta da impedância e ao deslocamento do pulmão para regiões mais caudais com o recrutamento (ver figura 47), o tomógrafo não conseguiria mensurar a melhora da aeração que ocorreu mais distalmente e em regiões predominantemente dorsais.

Em relação à hiperdistensão medida pela TC, vários fatores afetam a avaliação do compartimento hiperaerado: 1) os parâmetros de reconstrução da imagem ⁽⁷⁰⁾; 2) o intervalo de unidades Hounsfield (HU) usado para definir este compartimento ^(55, 71) e; 3) a unidade de medida usada para quantificação, isto é, volume ou peso pulmonar ^(56, 70, 72, 73).

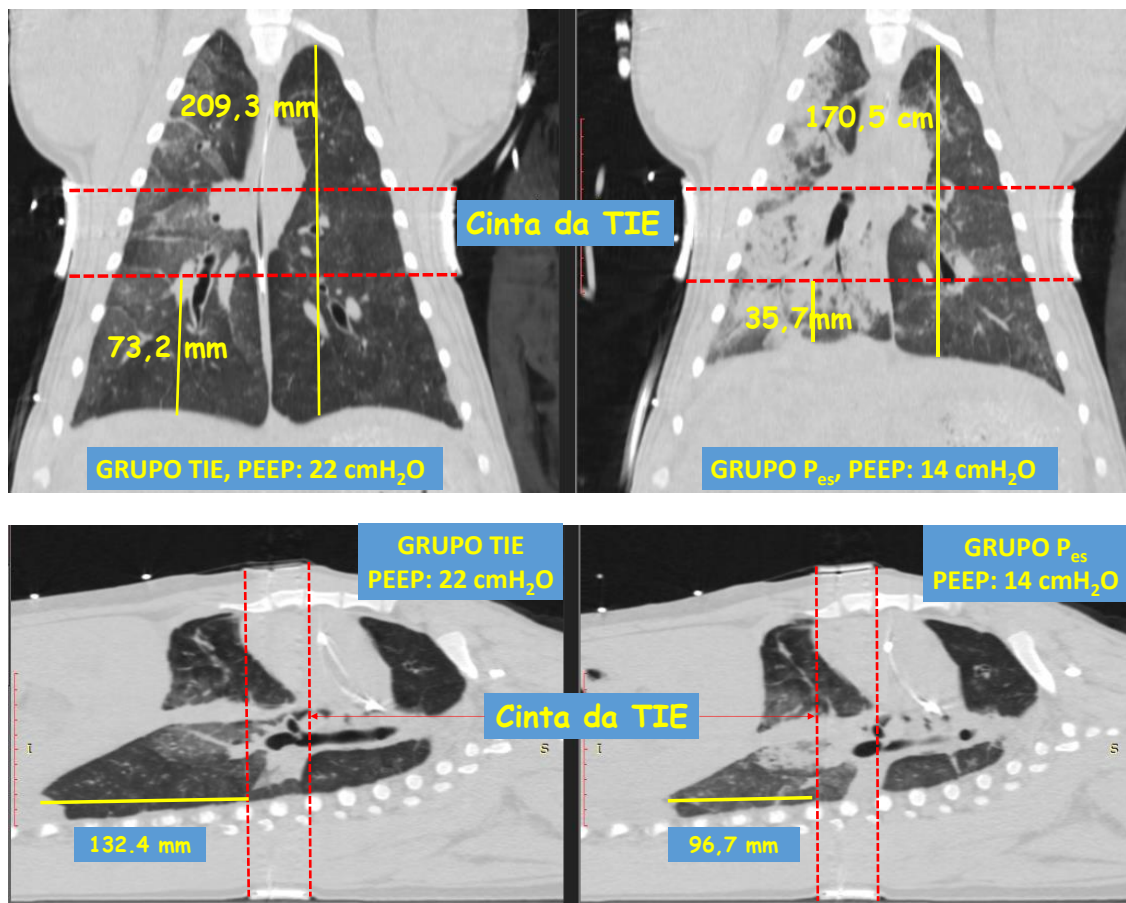


Figura 47. Exemplos de imagens de TC de tórax de um animal num corte coronal (parte superior) e um corte sagital (parte inferior), em ambas estratégias (TIE à esquerda e Pes à direita), mostrando que após a titulação da PEEP o deslocamento do pulmão para regiões mais caudais e recrutamento das áreas dorsais é diferente em ambas as estratégias.

Espessuras de reconstrução finas (≤ 2 mm) e filtro *sharp* (que acentua detalhes da imagem), sobrestimam o tecido hiperaerado. Nós usamos o filtro padrão (*standard*) de reconstrução e cortes tomográficos de 5 milímetros de espessura. Também avaliamos o compartimento hiperaerado utilizando o intervalo -801HU a -1000HU e usando volume em vez do peso pulmonar. Como esperado, a porcentagem de tecido hiperaerado aumentou (ver figura 15), mas levemente e sem diferença significativa entre os grupos. A hiperdistensão cíclica também foi mínima e não aumentou ao longo do período de ventilação com a PEEP ótima (ver figura 16). É importante diferenciar a hiperinsuflação avaliada pela TC, caracterizadas por voxels hiperaerados que representa a média de diferentes alvéolos, do conceito fisiológico de hiperdistensão, que se caracteriza pela tensão elevada aplicada nas paredes alveolares pelo

incremento da pressão transpulmonar. Baseados na diminuição da complacência das regiões não-dependentes, podemos inferir que a sobredistensão ocorreu ao longo do eixo dorsal-ventral, sendo o efeito similar em ambos os grupos. Curiosamente, outros indicadores fisiológicos de hiperdistensão, como o aumento da PaCO₂ e o espaço morto, não foram observados. Pelo contrário, a PaCO₂ e o espaço morto diminuíram de forma significativa nos dois grupos, mas sem diferença significativa entre as duas estratégias. Dado que os parâmetros ventilatórios foram semelhantes em ambos os grupos (com a exceção da PEEP titulada), a diminuição da PaCO₂ após a titulação da PEEP possivelmente poderia ser explicada pela diminuição no shunt intrapulmonar (*shunt dead space*)⁽⁷⁴⁾ e da distribuição mais homogênea da ventilação⁽⁷⁵⁾.

Embora o estudo não foi planejado para testar diferenças na hemodinâmica entre os dois grupos, a tolerância foi adequada em ambos os grupos. Destaca-se a diminuição da pressão média da artéria pulmonar, provavelmente devido à restauração da ventilação na região dorsal, permitindo ventilar o pulmão funcional redimensionado com menor pressão de distensão, que tem sido associado com desenvolvimento de cor pulmonale⁽⁷⁶⁾.

Na ventilação de pulmões com SDRA grave, pretender encontrar um nível da PEEP que evite o colapso pulmonar e o recrutamento cíclico, melhorando a troca gasosa e a mecânica respiratória, sem causar sobredistensão, é um objetivo impossível de ser atingido⁽⁷⁷⁾. A SDRA caracteriza-se pela heterogeneidade e coexistência de áreas pulmonares abertas e fechadas, ao longo do eixo ventrodorsal. Encontrar um melhor compromisso entre o recrutamento das regiões dependentes e a sobredistensão das regiões não dependentes, talvez seja uma abordagem mais realista.

5.2. Limitações

O presente estudo tem várias limitações. Primeiro, utilizou-se um modelo animal de grande porte que tem se mostrado poder imitar consistentemente a

SDRA em humanos ⁽⁵¹⁾, mas os resultados dos estudos com animais precisam ser extrapolados com extrema cautela para sua aplicação clínica. O modelo utilizado de depleção de surfactante seguido por LPIV, com tempo total de aproximadamente 5 horas de duração, pode ser mais recrutável que a SDRA em humanos que tem diversas etiologias (por exemplo, aspiração, sepse, trauma etc.) e uma evolução de dias, em vez de horas, como o modelo de SDRA agudo que utilizamos. Além disso, o período de observação foi somente de uma hora, mas permitiu observar diferenças significantes entre as duas estratégias avaliadas. Segundo, o modelo se assemelha a uma SDRA primária evidenciado pela relação E_{RS}/E_{Lung} de aproximadamente 0,85; resultados diferentes poderiam ser obtidos no caso da SDRA com maior deterioração da complacência da caixa torácica. Terceiro, os numerosos fatores que influenciam a validade do uso de valores absolutos da P_{es} levantam preocupações sobre a sua confiabilidade ⁽⁷⁸⁻⁸¹⁾. A posição adequada e o volume de ar introduzido no balão são primordiais. Utilizou-se o menor volume de ar do balão que obtivesse um sinal confiável da P_{es} e uma relação delta de pressão esofágica / delta de pressão da via aérea adequada ($1 \pm 0,1$) para o teste de oclusão. Quarto, as medições obtidas pela TIE representam um corte transversal do tórax de cerca de 10 cm. Em diferentes níveis de PEEP, diferentes alvéolos podem ser incluídos nos pixels da TIE. No entanto, como os pixels individuais analisados contém alvéolos da mesma região pulmonar, a complacência regional ao longo do eixo ventrodorsal medido pela TIE é confiável.

6. CONCLUSÕES

- a) Na avaliação através da TC de tórax, a estratégia TIE induziu uma melhor aeração pulmonar, caracterizada por menores colapso e recrutamento cíclico; grau similar de hiperdistensão, caracterizado por similar percentagem de tecido hiperaerado, hiperdistensão cíclica e complacência da região não dependente, quando comparado com a estratégia P_{es} ;
- b) Na avaliação pela tomografia de impedância elétrica, a estratégia TIE induziu uma melhor aeração pulmonar global e regional (principalmente das regiões dependentes), com maior recrutamento da região mais dependente (sugerido pelo aumento da complacência regional) e similar grau de hiperdistensão da região mais não dependente (sugerido pela diminuição da complacência regional), quando comparado com a estratégia P_{es} ;
- c1) Na avaliação da mecânica pulmonar, a estratégia TIE produziu um ganho maior na complacência do sistema respiratório com diminuição subsequente da pressão de distensão, sugerindo uma ventilação mais homogênea promovida pelo maior recrutamento pulmonar alcançado, determinando que não houvesse diferenças nas pressões inspiratórias (pressão de platô e pressão transpulmonar inspiratórias) nas duas estratégias ventilatórias, apesar de terem sido usadas PEEPs mais elevadas na estratégia TIE;
- c2) Em relação às trocas gasosas, a estratégia TIE produziu uma maior diminuição do shunt intrapulmonar e subsequente maior incremento na oxigenação, quando comparado com a estratégia P_{es} . A $PaCO_2$ e o espaço morto diminuíram de forma similar em ambos os grupos, provavelmente devido à redução do shunt.

7. REFERÊNCIAS

1. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. *The New England journal of medicine*. 2000;342(18):1334-49.
2. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med*. 2013;369(22):2126-36.
3. Slutsky AS. Lung Injury Caused by Mechanical Ventilation. *Chest*. 1999;116(90001):9S-a-15.
4. ARDS-Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
5. Chiumello D, Pristine G, Slutsky AS. Mechanical ventilation affects local and systemic cytokines in an animal model of acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160(1):109-16.
6. Halter JM, Steinberg JM, Schiller HJ, DaSilva M, Gatto LA, Landas S, et al. Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(12):1620-6.
7. Ko SC, Zhang H, Haitzma JJ, Cheng KC, Li CF, Slutsky AS. Effects of PEEP levels following repeated recruitment maneuvers on ventilator-induced lung injury. *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. 2008;52(4):514-21.
8. Nakazawa K, Yokoyama K, Yamakawa N, Makita K. Effect of positive end-expiratory pressure on inflammatory response in oleic acid-induced lung injury and whole-lung lavage-induced lung injury. *Journal of anesthesia*. 2007;21(1):47-54.
9. Webb HH, Tierney DF. Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure. *The American review of respiratory disease*. 1974;110(5):556-65.
10. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, et al. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *Jama*. 2008;299(6):646-55.

11. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, Matthay MA, Morris A, Ancukiewicz M, et al. Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2004;351(4):327-36.
12. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, 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.* 2008;299(6):637-45.
13. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2010;303(9):865-73.
14. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS, Brochard L, Costa EL, Schoenfeld DA, et al. Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med.* 2015;372(8):747-55.
15. Suarez-Sipmann F, Bohm SH, Tusman G, Pesch T, Thamm O, Reissmann H, et al. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Critical care medicine.* 2007;35(1):214-21.
16. Hedenstierna G, Tokics L, Strandberg A, Lundquist H, Brismar B. Correlation of gas exchange impairment to development of atelectasis during anaesthesia and muscle paralysis. *Acta anaesthesiologica Scandinavica.* 1986;30(2):183-91.
17. Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Carames MP, Arantes PR, Barros F, 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):268-78.
18. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med.* 2008;359(20):2095-104.
19. Costa EL, Borges JB, Melo A, Suarez-Sipmann F, Toufen C, Jr., Bohm SH, et al. Bedside estimation of recruitable alveolar collapse and hyperdistension by electrical impedance tomography. *Intensive care medicine.* 2009;35(6):1132-7.
20. Loring SH, Pecchiari M, Della Valle P, Monaco A, Gentile G, D'Angelo E. Maintaining end-expiratory transpulmonary pressure prevents worsening of

- ventilator-induced lung injury caused by chest wall constriction in surfactant-depleted rats. *Critical care medicine*. 2010;38(12):2358-64.
21. Talmor D, Sarge T, O'Donnell CR, Ritz R, Malhotra A, Lisbon A, et al. Esophageal and transpulmonary pressures in acute respiratory failure. *Critical care medicine*. 2006;34(5):1389-94.
 22. Gattinoni L, Chiumello D, Carlesso E, Valenza F. Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients. *Critical care*. 2004;8(5):350-5.
 23. Grasso S, Terragni P, Birocco A, Urbino R, Del Sorbo L, Filippini C, et al. ECMO criteria for influenza A (H1N1)-associated ARDS: role of transpulmonary pressure. *Intensive care medicine*. 2012;38(3):395-403.
 24. Mead J, Gaensler EA. Esophageal and pleural pressures in man, upright and supine. *J Appl Physiol*. 1959;14(1):81-3.
 25. Banchemo N, Schwartz PE, Tsakiris AG, Wood EH. Pleural and esophageal pressures in the upright body position. *J Appl Physiol*. 1967;23(2):228-34.
 26. Pelosi P, Goldner M, McKibben A, Adams A, Eccher G, Caironi P, et al. Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(1):122-30.
 27. Milic-Emili J, Mead J, Turner JM, Glauser EM. Improved Technique for Estimating Pleural Pressure from Esophageal Balloons. *J Appl Physiol*. 1964;19:207-11.
 28. Loring SH, Topulos GP, Hubmayr RD. Transpulmonary Pressure: The Importance of Precise Definitions and Limiting Assumptions. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2016;194(12):1452-7.
 29. Loring SH, O'Donnell CR, Behazin N, Malhotra A, Sarge T, Ritz R, et al. Esophageal pressures in acute lung injury: do they represent artifact or useful information about transpulmonary pressure, chest wall mechanics, and lung stress? *Journal of applied physiology*. 2010;108(3):515-22.
 30. Gulati G, Novero A, Loring SH, Talmor D. Pleural pressure and optimal positive end-expiratory pressure based on esophageal pressure versus chest wall elastance: incompatible results*. *Critical care medicine*. 2013;41(8):1951-7.

31. Fish E, Novack V, Banner-Goodspeed VM, Sarge T, Loring S, Talmor D. The Esophageal Pressure-Guided Ventilation 2 (EPVent2) trial protocol: a multicentre, randomised clinical trial of mechanical ventilation guided by transpulmonary pressure. *BMJ open*. 2014;4(9):e006356.
32. Washko GR, O'Donnell CR, Loring SH. Volume-related and volume-independent effects of posture on esophageal and transpulmonary pressures in healthy subjects. *Journal of applied physiology*. 2006;100(3):753-8.
33. Hager DN, Brower RG. Customizing lung-protective mechanical ventilation strategies. *Critical care medicine*. 2006;34(5):1554-5.
34. Bernard GR. PEEP guided by esophageal pressure--any added value? *N Engl J Med*. 2008;359(20):2166-8.
35. Hess DR, Bigatello LM. The chest wall in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Current opinion in critical care*. 2008;14(1):94-102.
36. Grasso S, Fanelli V, Cafarelli A, Anaclerio R, Amabile M, Ancona G, et al. Effects of high versus low positive end-expiratory pressures in acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;171(9):1002-8.
37. Victorino JA, Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, Tucci MR, Carames MP, et al. Imbalances in regional lung ventilation: a validation study on electrical impedance tomography. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169(7):791-800.
38. Costa EL, Lima RG, Amato MB. Electrical impedance tomography. *Current opinion in critical care*. 2009;15(1):18-24.
39. Papadakos PJ, Lachmann B. The open lung concept of mechanical ventilation: the role of recruitment and stabilization. *Critical care clinics*. 2007;23(2):241-50, ix-x.
40. Hickling KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(1):69-78.
41. de Matos GF, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, 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):R4.
42. Gomez-Laberge C, Arnold JH, Wolf GK. A unified approach for EIT imaging of regional overdistension and atelectasis in acute lung injury. *IEEE transactions on medical imaging*. 2012;31(3):834-42.
 43. Adler A, Amato MB, Arnold JH, Bayford R, Bodenstein M, Bohm SH, et al. Whither lung EIT: where are we, where do we want to go and what do we need to get there? *Physiological measurement*. 2012;33(5):679-94.
 44. Frerichs I, Hinz J, Herrmann P, Weisser G, Hahn G, Dudykevych T, et al. Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam CT. *Journal of applied physiology*. 2002;93(2):660-6.
 45. Meier T, Luepschen H, Karsten J, Leibecke T, Grossherr M, Gehring H, et al. Assessment of regional lung recruitment and derecruitment during a PEEP trial based on electrical impedance tomography. *Intensive care medicine*. 2008;34(3):543-50.
 46. Frerichs I, Dargaville PA, Rimensberger PC. Regional respiratory inflation and deflation pressure-volume curves determined by electrical impedance tomography. *Physiological measurement*. 2013;34(6):567-77.
 47. Costa ELV, Amato MBP. Electrical Impedance Tomography in Critically Ill Patients. *Clinical Pulmonary Medicine*. 2013;20(4):178-86.
 48. Frerichs I, Amato MB, van Kaam AH, Tingay DG, Zhao Z, Grychtol B, et al. Chest electrical impedance tomography examination, data analysis, terminology, clinical use and recommendations: consensus statement of the TRanslational EIT developmeNt stuDy group. *Thorax*. 2017;72(1):83-93.
 49. Timenetsky KT. Imagem e mecânica pulmonar regional em duas estratégias protetoras de ventilação mecânica (ARDSNet versus PEEP ajustada pela tomografia de impedância elétrica): um estudo de longo prazo em modelo experimental [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.
 50. Walterspacher S, Isaak L, Guttman J, Kabitz HJ, Schumann S. Assessing respiratory function depends on mechanical characteristics of balloon catheters. *Respiratory care*. 2014;59(9):1345-52.

51. Gomes S. Validação de um modelo suíno da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave e persistente [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.
52. Reske AW, Reske AP, Heine T, Spieth PM, Rau A, Seiwerts M, et al. Computed tomographic assessment of lung weights in trauma patients with early posttraumatic lung dysfunction. *Critical care*. 2011;15(1):R71.
53. Reske AW, Reske AP, Gast HA, Seiwerts M, Beda A, Gottschaldt U, et al. Extrapolation from ten sections can make CT-based quantification of lung aeration more practicable. *Intensive care medicine*. 2010;36(11):1836-44.
54. Reske AW, Costa EL, Reske AP, Rau A, Borges JB, Beraldo MA, et al. Bedside estimation of nonaerated lung tissue using blood gas analysis. *Critical care medicine*. 2013;41(3):732-43.
55. Dambrosio M, Roupie E, Mollet JJ, Anglade MC, Vasile N, Lemaire F, et al. Effects of positive end-expiratory pressure and different tidal volumes on alveolar recruitment and hyperinflation. *Anesthesiology*. 1997;87(3):495-503.
56. Terragni PP, Rosboch G, Tealdi A, Corno E, Menaldo E, Davini O, 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):160-6.
57. 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.
58. Fuld MK, Easley RB, Saba OI, Chon D, Reinhardt JM, Hoffman EA, et al. CT-measured regional specific volume change reflects regional ventilation in supine sheep. *Journal of applied physiology*. 2008;104(4):1177-84.
59. Fredberg JJ, Stamenovic D. On the imperfect elasticity of lung tissue. *Journal of applied physiology*. 1989;67(6):2408-19.
60. Henderson WR, Chen L, Amato MB, Brochard LJ. Fifty Years of Research in ARDS. Respiratory Mechanics in Acute Respiratory Distress Syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2017.
61. Cordioli R, Park M, Costa EL, Gomes S, Brochard L, Amato MB, et al. Moderately high frequency ventilation with a conventional ventilator allows

- reduction of tidal volume without increasing mean airway pressure. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2014;2(1):13.
62. Siddiki H, Kojicic M, Li G, Yilmaz M, Thompson TB, Hubmayr RD, et al. Bedside quantification of dead-space fraction using routine clinical data in patients with acute lung injury: secondary analysis of two prospective trials. *Critical care*. 2010;14(4):R141.
 63. Gattinoni L, D'Andrea L, Pelosi P, Vitale G, Pesenti A, Fumagalli R. Regional effects and mechanism of positive end-expiratory pressure in early adult respiratory distress syndrome. *Jama*. 1993;269(16):2122-7.
 64. Cressoni M, Chiumello D, Carlesso E, Chiurazzi C, Amini M, Brioni M, et al. Compressive forces and computed tomography-derived positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Anesthesiology*. 2014;121(3):572-81.
 65. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2006;354(17):1775-86.
 66. Borges JB, Hedenstierna G, Larsson A, Suarez-Sipmann F. Altering the mechanical scenario to decrease the driving pressure. *Critical care*. 2015;19:342.
 67. Hedenstierna G, Strandberg A, Brismar B, Lundquist H, Svensson L, Tokics L. Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 1985;62(3):247-54.
 68. Schuster DP, Howard DK. The effect of positive end-expiratory pressure on regional pulmonary perfusion during acute lung injury. *Journal of critical care*. 1994;9(2):100-10.
 69. Ali J, Wood LD. Factors affecting perfusion distribution in canine oleic acid pulmonary edema. *Journal of applied physiology*. 1986;60(5):1498-503.
 70. Reske AW, Busse H, Amato MB, Jaekel M, Kahn T, Schwarzkopf P, et al. Image reconstruction affects computer tomographic assessment of lung hyperinflation. *Intensive care medicine*. 2008;34(11):2044-53.
 71. Vieira SR, Puybasset L, Richecoeur J, Lu Q, Cluzel P, Gusman PB, et al. A lung computed tomographic assessment of positive end-expiratory pressure-

- induced lung overdistension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;158(5 Pt 1):1571-7.
72. David M, Karmrodt J, Bletz C, David S, Herweling A, Kauczor HU, et al. Analysis of atelectasis, ventilated, and hyperinflated lung during mechanical ventilation by dynamic CT. *Chest*. 2005;128(5):3757-70.
73. Vieira SR, Nieszkowska A, Lu Q, Elman M, Sartorius A, Rouby JJ. Low spatial resolution computed tomography underestimates lung overinflation resulting from positive pressure ventilation. *Critical care medicine*. 2005;33(4):741-9.
74. Hedenstierna G, Sandhagen B. Assessing dead space. A meaningful variable? *Minerva anesthesiologica*. 2006;72(6):521-8.
75. Cressoni M, Cadringer P, Chiurazzi C, Amini M, Gallazzi E, Marino A, et al. Lung inhomogeneity in patients with acute respiratory distress syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(2):149-58.
76. Boissier F, Katsahian S, Razazi K, Thille AW, Roche-Campo F, Leon R, et al. Prevalence and prognosis of cor pulmonale during protective ventilation for acute respiratory distress syndrome. *Intensive care medicine*. 2013;39(10):1725-33.
77. Gattinoni L, Carlesso E, Cressoni M. Selecting the 'right' positive end-expiratory pressure level. *Current opinion in critical care*. 2015;21(1):50-7.
78. Hedenstierna G. Esophageal pressure: benefit and limitations. *Minerva anesthesiologica*. 2012;78(8):959-66.
79. Hubmayr RD. Is there a place for esophageal manometry in the care of patients with injured lungs? *Journal of applied physiology*. 2010;108(3):481-2.
80. Mauri T, Yoshida T, Bellani G, Goligher EC, Carteaux G, Rittayamai N, et al. Esophageal and transpulmonary pressure in the clinical setting: meaning, usefulness and perspectives. *Intensive care medicine*. 2016;42(9):1360-73.
81. Akoumianaki E, Maggiore SM, Valenza F, Bellani G, Jubran A, Loring SH, et al. The application of esophageal pressure measurement in patients with respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2014;189(5):520-31.