



COPPE/UFRJ

COMPARAÇÃO ENTRE TRÊS CRITÉRIOS PARA O AJUSTE DA PRESSÃO
POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO EM PACIENTES COM LESÃO
PULMONAR AGUDA

Bruno Curty Bergamini

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Engenharia Biomédica, COPPE, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Antonio Giannella Neto

Alysson Roncally Silva Carvalho

Rio de Janeiro

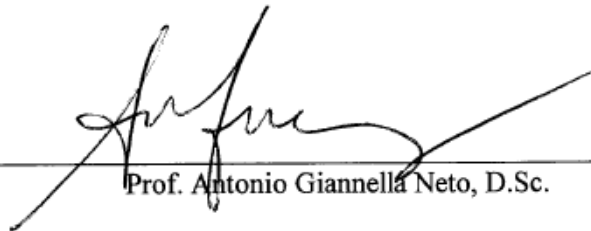
Junho de 2010

COMPARAÇÃO ENTRE TRÊS CRITÉRIOS PARA O AJUSTE DA PRESSÃO
POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO EM PACIENTES COM LESÃO
PULMONAR AGUDA

Bruno Curty Bergamini

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO INSTITUTO ALBERTO
LUIZ COIMBRA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA DE ENGENHARIA (COPPE)
DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS
REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:



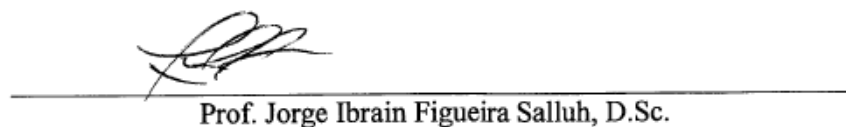
Prof. Antonio Giannella Neto, D.Sc.



Prof. Alysson Roncally Silva Carvalho, D.Sc.



Prof. Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares, D.Sc.



Prof. Jorge Ibrain Figueira Salluh, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

JUNHO DE 2010

Bergamini, Bruno Curty

Comparação entre três critérios para o ajuste da pressão positiva ao final da expiração em pacientes com lesão pulmonar aguda /Bruno Curty Bergamini. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2010.

XX, 109 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Antonio Giannella-Neto

Alysson Roncally Silva Carvalho

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2010.

Referências Bibliográficas: p 84-95.

1. Lesão Pulmonar Aguda. 2. Estratégias Ventilatórias Protetoras.
3. Titulação decrescente da PEEP. I. Giannella-Neto, Antonio, *et al.*
II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a todas as pessoas que contribuíram para tornar esse momento real, que torceram, incentivaram e acreditaram no meu potencial e capacidade de superação.

AGRADECIMENTOS

A Deus por me ensinar a ser uma pessoa fiel aos meus princípios, amigos e família. Por estar ao meu lado em todos os momentos me dando força, proteção, luz e serenidade.

Aos meus pais por todo amor incondicional, carinho, respeito e esforços na minha educação profissional, pessoal, moral e ética. Por se fazerem presentes em todos os momentos, mesmo na ausência, por me acolherem nos momentos de sucesso e nas ocasiões de fracasso.

Ao Leonardo, Leandro, Leana e Luana pela amizade, companheirismo, respeito e conselhos e por se fazerem presentes mesmo à distância. Muito obrigado por tudo.

A Patrícia Lima, por ter sido a essência, razão e beleza desta caminhada. Por ter compreendido minha ausência em diversos momentos de angústia, dificuldade e tristeza. Por fazer-me sentir acolhido, amparado em diversos momentos de solidão, preocupação e temor. Muito obrigado por tudo!!!!!!

Aos meus familiares que me acolheram e fizeram de sua casa o meu porto. Muito obrigado!

Aos professores e orientadores Antonio Giannella Neto e Alysson Roncally Silva Carvalho pela paciência, confiança, orientação e apoio no desenvolvimento deste estudo.

Aos Professores do Programa do Programa de Engenharia Biomédica por terem dedicado seu tempo, compartilhando conhecimentos e experiências, para que esta etapa de minha formação fosse também um aprendizado de vida. Em especial agradeço aos professores Wagner Coelho de Albuquerque, Alexandre Visintainer Pino e Frederico Caetano Jandre.

A Denise Medeiros, Fernando Bozza, Adriana Pinto e Monica Rodrigues pelo carinho, respeito, apoio e contribuição na execução do projeto experimental. Muito obrigado a todos, vocês foram parte indispensáveis para este projeto.

Ao engenheiro Luciano Kagami, "Luck", pelo apoio logístico através da manutenção dos equipamentos, pelo respeito e atenção em todos os momentos necessários e desnecessários. Muito obrigado.

Aos Funcionários do CTI do Hospital do IPEC pelo carinho, paciência e compreensão durante as inúmeras horas gastas na realização do experimento.

Aos Amigos do Programa de Engenharia Biomédica e do Laboratório de Engenharia Pulmonar pelo tempo de convivência e por terem deixado um pouco de si. Pelos momentos de descontração e conhecimentos compartilhados durante todo o percurso. Em especial agradeço ao Francisco, Nárrima, Kátia, Giulia, Fernanda, Felipe.

Aos Amigos que sempre estiveram comigo nos momentos mais difíceis desta caminhada, quando os obstáculos pareciam intransponíveis, que compreenderam minha falta de tempo, me ampararam e me acolheram. Obrigado a todos!

Ao Francisco de Sá pelo carinho, respeito e conselhos. Muito obrigado por me fazer sentir acolhido em diversos momentos de solidão, preocupação e temor. Carregarei comigo todas as lições e conselhos.

Aos amigos do laboratório de Fisiologia da Respiração.

Ao Diniz e funcionários do programa pelo suporte logístico e ajuda na parte burocrática do curso.

Aos pacientes e seus representantes legais por terem aceitado a participar deste estudo, confiando a sua própria saúde ou a dos seus entes querido, na certeza de que o pouco que poderíamos oferecer seria de grande valor para sua saúde e para o conhecimento científico.

Ao CNPq pelo apoio financeiro.

Resumo da Dissertação apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Mestre em Ciências (M.Sc.)

COMPARAÇÃO ENTRE TRÊS CRITÉRIOS PARA O AJUSTE DA PRESSÃO
POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO EM PACIENTES COM LESÃO
PULMONAR AGUDA

Bruno Curty Bergamini

Junho/ 2010

Orientadores: Antonio Giannella-Neto

Alysson Roncally Silva Carvalho

Programa: Engenharia Biomédica

Este estudo objetivou comparar três critérios, PEEPs de mínima E_{rs} ($PEEP_{E_{rs}Min}$), mínima E_1 ($PEEP_{E_1Min}$) e máxima oxigenação ($PEEP_{pO_2Max}$), para o ajuste da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) em pacientes com lesão pulmonar aguda/síndrome do desconforto respiratório agudo. Após manobra de recrutamento (MR), uma titulação decrescente da PEEP em modo Volume Controlado (VCV) foi realizada. Em seguida, após uma segunda MR, uma nova titulação em modo Pressão Controlada (PCV) com pressão inspiratória fixada em 15 cmH₂O, idêntica a primeira, foi realizada. Durante o protocolo os sinais de pressão de vias aéreas e vazão foram gravados e posteriormente processados. A elastância do sistema respiratório (E_{rs}) foi estimada com o método de mínimos quadrados considerando o modelo unicompartmental homogêneo e, alternativamente, por um modelo de E_{rs} não-linear com uma componente independente do volume (E_1) e outra dependente do volume. Adicionalmente, o *Stress Index* e $\%E_2$ foram estimados para avaliação da hiperdistensão e recrutamento cíclico induzido pela PEEP. As $PEEP_{E_{rs}Min}$, $PEEP_{E_1Min}$ e máxima $PEEP_{pO_2Max}$ foram determinadas e comparadas. Os principais resultados deste trabalho são: 1) em quatro dos seis pacientes, a $PEEP_{E_1Min}$ foi similar à $PEEP_{pO_2Max}$ e maior que a $PEEP_{E_{rs}Min}$; 2) Em PCV, não houve diferença entre a $PEEP_{E_1Min}$ e a $PEEP_{E_{rs}Min}$; 3) o *stress index* e o $\%E_2$ parecem independem da PEEP. Concluímos que a $PEEP_{E_1Min}$, e não a $PEEP_{E_{rs}Min}$, foi similar à $PEEP_{pO_2Max}$. Uma vez que a $PEEP_{E_{rs}Min}$ parece depender do volume corrente, sugere-se o uso do modelo não linear da E_{rs} para titulação da PEEP.

Abstract of Dissertation presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Master of Science (M.Sc.)

COMPARISON OF THE THREE CRITERIAS TO SET POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE DURING DECREMENTAL TRIAL IN PATIENTS WITH ACUTE LUNG INJURY

Bruno Curty Bergamini

June/2010

Advisors: Antonio Giannella-Neto

Alysson Roncally Silva Carvalho

Department: Biomedical Engineering

This study aimed to compare three criteria, PEEP of minimum Ers ($PEEP_{ErsMin}$), minimum E_1 ($PEEP_{E1Min}$) and maximum oxygenation ($PEEP_{pO_2Max}$), for positive end-expiratory pressure (PEEP) adjustment in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. Following the recruitment maneuver (RM) a decremental PEEP trial was performed in Volume Controlled Ventilation (VCV). Thereafter, an identical PEEP trial was performed in Pressure Controlled mode (PCV) with a fixed inspiratory pressure of 15 cmH₂O. During the protocol, the airway pressure and flow were continuously acquired and recorded. The elastance of the respiratory system (Ers) was estimated with the least squares method considering the linear single-compartment model, and alternatively, with a nonlinear Ers model with a volume-independent (E_1) and a volume-dependent component. Additionally, the *Stress Index* and the % E_2 were calculated in order to evaluate tidal recruitment/derecruitment as well as overdistension induced by PEEP. The $PEEP_{ErsMin}$, $PEEP_{E1Min}$ and $PEEP_{pO_2Max}$ were identified and compared to each other. The main findings of this study were: 1) in four of six patients, the $PEEP_{E1Min}$ was similar to the $PEEP_{pO_2Max}$ and higher than the $PEEP_{ErsMin}$; 2) in PCV, no differences were observed between $PEEP_{E1Min}$ and $PEEP_{ErsMin}$ in all but one patients; 3) the *Stress Index* and the % E_2 seemed to be independent of PEEP. We conclude that $PEEP_{E1Min}$, but not $PEEP_{ErsMin}$, was similar to the $PEEP_{pO_2Max}$. Since the $PEEP_{ErsMin}$ seems to depend on the tidal volume, we suggest the use of the nonlinear Ers model for PEEP titration.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS.....	XIII
LISTA DE TABELA.....	XVII
LISTA DE DIAGRAMAS.....	XVIII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XIX
1.INTRODUÇÃO.....	1
1.1.PROBLEMATIZAÇÃO.....	1
1.2.OBJETIVOS.....	3
1.2.1. OBJETIVOS GERAIS.....	3
1.2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS.....	3
2.REVISÃO DA LITERATURA.....	4
2.1.DEFINIÇÃO DA LESÃO PULMONAR AGUDA E SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA.....	4
2.2.ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS DA LESÃO PULMONAR AGUDA E SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA.....	6
2.3.VENTILAÇÃO RESPIRATÓRIA.....	10
2.4 LESÃO ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA.....	14
2.5.MECÂNICA PULMONAR.....	15
2.5.1.PROPRIEDADES ELÁSTICAS DO PULMÃO (COMPLACÊNCIA PULMONAR).....	15
2.5.2.PROPRIEDADES RESISTIVAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO (RESISTÊNCIA).....	20
2.5.3.MODELAGEM MATEMÁTICA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO.....	23

2.5.3.1.METODO DOS MÍNIMOS QUADRADOS	26
3.MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1.PACIENTES	28
3.2.DATAS DE EXECUÇÃO.....	29
3.3.CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	29
3.4.CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	29
3.5.CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	30
3.6.PROCEDIMENTOS	31
3.6.1.AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO E RISCO DE MORTE	31
3.6.2.AVALIAÇÃO GASOMÉTRICA ARTERIAL E LACTATO SANGUÍNEO	31
3.6.3.SEDAÇÃO E BLOQUEIO NEUROMUSCULAR.....	32
3.6.4.PROTOCOLO VENTILATÓRIO	33
3.6.4.1.AJUSTE VENTILATÓRIO INICIAL PARA INCLUSÃO	33
3.6.4.2.CURVA PRESSÃO-VOLUME.....	38
3.6.4.3.RECRUTAMENTO INICIAL	39
3.6.4.4.RECRUTAMENTO INTERMEDIÁRIO	40
3.6.4.5.RECRUTAMENTO FINAL	41
3.6.4.6.TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP EM VENTILAÇÃO VOLUME CONTROLADO (VCV).....	42
3.6.4.7.TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP EM VENTILAÇÃO PRESSÃO CONTROLADA (PCV).....	43
3.6.4.8.AJUSTE VENTILATÓRIO PÓS RECRUTAMENTO FINAL.....	44

3.6.5.INTERVENÇÕES PARA A CORREÇÃO DA INSTABILIDADE HEMODINÂMICA	45
3.6.6.SISTEMAS PARA MONITORAÇÃO DE SINAIS BIOLÓGICOS	46
3.6.6.1.TRANSDUTORES PARA AQUISIÇÃO DE SINAIS	46
3.6.6.2.APLICATIVO PARA AQUISIÇÃO DE SINAIS (DATA ACQUISITION SYSTEM – DAS).....	48
3.6.6.3.CALIBRAÇÃO DOS TRANSDUTORES DE PRESSÃO E FLUXO	49
3.6.7.PROCESSAMENTO DOS SINAIS	50
3.7.DETERMINAÇÃO DAS PEEPS DE MÁXIMA OXIGENAÇÃO ($PEEP_{pO_2Max}$), MÍNIMA E_1 ($PEEP_{E1Min}$) E MÍNIMA ERS ($PEEP_{ErsMin}$)	51
3.8.ANÁLISE ESTATÍSTICA	51
4.RESULTADOS	52
4.1.CARACTERÍSTICAS GERAIS	52
4.2.MECÂNICA VENTILATÓRIA	54
4.2.1.TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP NO MODO VOLUME CONTROLADO (VCV).....	54
4.2.2.TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP NO MODO PRESSÃO CONTROLADA (PCV)	66
4.3.TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP EM VCV <i>VERSUS</i> TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP EM PCV	74
5.DISSCUSSÃO	75
6.LIMITAÇÕES	82
7.CONCLUSÃO	83
8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA.....	84

9.ANEXOS	96
9.1.ANEXO I:.....	96
9.2.ANEXO II:	98
9.3.ANEXO III:.....	99
9.4.ANEXO IV:.....	101
9.5.ANEXO V:.....	102
9.6.ANEXO VI:.....	103
9.7.ANEXO VII:	104
9.8.ANEXO VIII:.....	105
9.9.ANEXO IX:.....	106
9.10.ANEXO X:.....	107
9.11.ANEXO XI:.....	108
9.12.ANEXO XII:	109

LISTA DE FIGURAS

Figura 2.1 Imagens radiográficas e tomográficas de achados na fase aguda, exsudativa (A e C) e na fase fibrótica (B e D) da lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda. Versão adaptada de WARE & MATTHAY, 2000.....	7
Figura 2.2 Alvéolo normal (esquerda) e alvéolo na fase aguda da lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda (direita). Versão adaptada de WARE & MATTHAY, 2000.....	9
Figura 2.3 a- Curva Pressão-Volume do pulmão. Versão adaptada de FISHMAN <i>et al</i> , 2008.....	16
Figura 2.4 Os efeitos do surfactante em manter a estabilidade alveolar. Versão adaptada de FISHMAN <i>et al.</i> , 2008.....	17
Figura 2.5 Curva Pressão-Volume para o Sistema Respiratório. Versão adaptada de FISHMAN <i>et al.</i> , 2008.....	19
Figura 2.6 Padrões de Fluxo. A- Fluxo Laminar; B- Fluxo misto, C- Fluxo Turbilhonar. Versão adaptada FISHMAN <i>et al.</i> , 2008.....	21
Figura 3.1 Representação ilustrativa do Protocolo experimental.....	35
Figura 3.2 Disposição da conexão das conexões para medida de pressão de vias aéreas e fluxo.....	46
Figura 3.3 Transdutores de pressão e fluxo.....	47
Figura 3.4 Vista panorâmica do Modulo de Transdutores para Mecânica Respiratório (MOTRAMERE).....	47

Figura 3.5 Conversor analógico-digital 12 bits (NI 6008, National Instruments, USA).....	48
Figura 3.6 Data Acquisition System (DAS) durante aquisição de sinais de Fluxo e Pwa.....	49
Figura 4.1 Dinâmica da elastância e da oxigenação nos pacientes 1 e 2 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Volume Controlado.....	55
Figura 4.2 Dinâmica da elastância e da oxigenação nos pacientes 3 e 4 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Volume Controlado.....	56
Figura 4.3 Dinâmica da elastância e da oxigenação nos pacientes 5 e 6 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Volume Controlado.....	57
Figura 4.4 Comparação das $PEEP_{ErS_{Min}}$, $PEEP_{E1_{Min}}$ e $PEEP_{pO_{2Max}}$ ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP no modo ventilatório Volume Controlado.....	58
Figura 4.5 Dinâmica da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial Média nos pacientes 1 e 2 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Volume Controlado.....	59
Figura 4.6 Dinâmica da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial Média nos pacientes 3 e 4 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Volume Controlado.....	60
Figura 4.7 Dinâmica da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial Média nos pacientes 5 e 6 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Volume Controlado.....	61
Figura 4.8 Dinâmica do %E2 e do <i>Stress index</i> nos pacientes 1 e 2 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Volume Controlado.....	62

Figura 4.9 Dinâmica do %E2 e do <i>Stress index</i> nos pacientes 3 e 4 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Volume Controlado.....	63
Figura 4.10 Dinâmica do %E2 e do <i>Stress index</i> nos pacientes 5 e 6 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Volume Controlado.....	64
Figura 4.11 Correlação entre os valores de %E2 e <i>Stress index</i> ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação volume controlado.....	65
Figura 4.12 Dinâmica da elastância nos pacientes 1 e 2 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP no modo Ventilação Pressão Controlada.....	67
Figura 4.13 Dinâmica da elastância nos pacientes 3 e 4 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP no modo Ventilação Pressão Controlada.....	68
Figura 4.14 Dinâmica da elastância nos pacientes 5 e 6 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP no modo Ventilação Pressão Controlada.....	69
Figura 4.15 Comparação das PEEP E_{rsMin} , PEEP E_{lMin} ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP no modo ventilatório Pressão Controlada.....	70
Figura 4.16 Dinâmica da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial Média nos pacientes 1 e 2 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Pressão Controlada.....	71
Figura 4.17 Dinâmica da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial Média nos pacientes 3 e 4 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Pressão Controlada.....	72
Figura 4.18 Dinâmica da Frequência Cardíaca e da Pressão Arterial Média nos pacientes 5 e 6 ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em Ventilação Pressão Controlada.....	73

Figura 4.19 Comparação das PEEP E_{rsMin} , PEEP E_{lMin} ao longo da manobra de Titulação Decrescente da PEEP no modo ventilatório Volume Controlado e no modo ventilatório Pressão Controlada.....	74
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----

LISTA DE TABELA

Tabela 2.1 Definições da lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda.....5

Tabela 4.1 Características Demográficas dos pacientes submetidos ao protocolo experimental após confirmação do diagnóstico de LPA/SARA.....52

Tabela 4.2 Parâmetros gasométricos, do equilíbrio ácido-base e lactato dos pacientes submetidos ao protocolo experimental após ajuste iniciais nos parâmetros ventilatórios para confirmação do diagnóstico de LPA/SARA.....53

LISTA DE DIAGRAMAS

Diagrama 3.1 Representação do esquema ventilatório padronizado adotado para confirmação dos critérios de LPA/SARA dos pacientes pré-selecionados no protocolo experimental.....	34
Diagrama 3.2 Representação Original das etapas do protocolo experimental desde a pré-seleção.....	36
Diagrama 3.3 Representação das etapas do protocolo experimental após modificação.....	37
Diagrama 3.4 Diagrama dos ajustes ventilatórios necessários para a realização da Curva Volume-Pressão.....	38
Diagrama 3.5 Diagrama do Recrutamento Inicial.....	40
Diagrama 3.6 Diagrama do Recrutamento Intermediário.....	41
Diagrama 3.7 Diagrama do Recrutamento Final.....	41
Diagrama 3.8 Diagrama da Titulação Decrescente da PEEPs em VCV.....	42
Diagrama 3.9 Diagrama da Titulação Decrescente da PEEPs em PCV.....	43
Diagrama 3.10 Diagrama do ajuste Ventilatório após protocolo experimental.....	44

LISTA DE ABREVIATURAS

BE	Excesso de Base
CCEA	Consenso da Conferência Americana – Européia
DAS	<i>Data Acquisition System</i>
FC	Frequência Cardíaca
FR	Frequência Respiratória
F _I O ₂	Fração Inspiratória de Oxigênio
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
HUCFF	Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
HCO ₃ ⁻	Íon Bicarbonato
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
MR	Manobra de Recrutamento pulmonar
PEEP	Pressão Positiva ao Final da Expiração
Paw	Pressão de Vias Aéreas
PV	Curva Pressão-Volume
P _a O ₂	Pressão Parcial Arterial de Oxigênio
P _a CO ₂	Pressão Parcial Arterial de Dióxido de Carbono
PCV	Ventilação em Modo Pressão Controlado
pH	Potencial Hidrogênionico
Pplat	Pressão de Platô
PAM	Pressão Arterial Média
PCI	Peso Corporal Ideal
PIP	Pressão Inspiratória Positiva
PPI	Pico de Pressão Inspiratória
PEEP _{pO₂Max}	PEEP de Máxima Oxigenação
PEEP _{E1Min}	PEEP de Mínima Elastância
PEEP _{ErsMin}	PEEP de mínima elastância do Sistema Respiratório
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i>
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
S _p O ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
S _a O ₂	Saturação Arterial de Oxigênio

SR	Sistema Respiratório
T _I	Tempo Inspiratório
T _E	Tempo Expiratório
TC	Tomografia Computadorizada
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VCV	Ventilação em Modo Volume Controlado
VM	Ventilação Mecânica
VALI	Lesão Pulmonar associada Ventilação Associada
%E ₂	Percentual de E ₂

1. INTRODUÇÃO

1.1. PROBLEMATIZAÇÃO

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) consiste em um conjunto de sinais e sintomas clínicos relacionados a um processo de lesão pulmonar aguda (LPA) decorrente de uma variedade de insultos para os quais o suporte ventilatório é fundamental para reversão da insuficiência respiratória e hipoxemia (ASHBAUGH *et al.*, 1967; FALKE *et al.*, 1972).

Todavia, as estratégias ventilatórias comumente empregadas podem, contribuir com danos pulmonares adicionais, ocasionando lesões estruturais importantes no parênquima e no endotélio capilar, retardando ou mesmo impossibilitando a resolução dos distúrbios ventilatórios pré-existentes (HUBMAYR *et al.*, 1990; HUBMAYR, 2002).

Tais agressões podem exacerbar um processo inflamatório pulmonar pré-existente, seja pela reabertura cíclica de vias aéreas e/ou unidades alveolares, seja pela hiperdistensão do epitélio alveolar, levando à deformação do septo alveolar com a possível ocorrência de lesões ao nível de endotélio capilar com alterações permanentes de sua permeabilidade e formação de edema pulmonar (FU *et al.*, 1992; DREYFUSS & SAUMON, 1998; VLAHAKIS & HUBMAYR, 2000).

Recentes pesquisas laboratoriais e estudos clínicos apontam que a estratégia ventilatória influencia no prognóstico dos pacientes com LPA/SARA e que o uso de estratégias ventilatórias protetoras pulmonares tem contribuído para reduções da morbimortalidade (DREYFUSS *et al.*, 1988; MUSCEDERE *et al.*, 1994; TREMBLAY *et al.*, 1997; AMATO *et al.*, 1998; RANIERI *et al.*, 1999; ARDSNetwork, 2000; VILLAR *et al.*, 2006).

Atualmente, os parâmetros ventilatórios usualmente empregados nos pacientes com LPA/SARA baseiam-se no uso de baixo volume corrente (V_T) e níveis de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) ajustados de acordo com a oxigenação (ARDSNetwork, 2000).

Embora se acredite que os baixos níveis de V_T sejam o principal fator na redução da mortalidade destes pacientes, ainda não há consenso em relação à aplicação da PEEP e/ou quanto ao uso de manobras de recrutamento pulmonar (MR) (TREMBLAY *et al.*, 1997; RANIERI *et al.*, 1999; ARDSNetwork, 2000; VILLAR *et al.*, 2006; ESTEBAN *et al.*, 2008). Estudos indicam que as MR seguido do adequado ajuste da PEEP são capazes de minimizar o colapso alveolar, melhorar a troca gasosa e a mecânica pulmonar (MEDOFF *et al.*, 2000; GRASSO, 2002; TUGRUL *et al.*, 2003; GIRGIS *et al.*, 2006; BORGES *et al.*, 2006; SUAREZ-SIPMANN *et al.*, 2007).

Diferentes estratégias têm sido sugeridas para a titulação do nível mais adequado de PEEP. Algumas sugerem que o ajuste da PEEP seja baseado em algum racional fisiológico, tal como a busca da maior complacência do SR (CARVALHO *et al.*, 2006; CARAVALHO *et al.*, 2007; SUARES-SIPMANN *et al.*, 2007, CARAMEZ *et al.*, 2009), do ponto de inflexão inferior da curva PV inspiratória (TREMBLAY *et al.*, 1997; AMATO *et al.*, 1998; VILLAR, 2006; TAKEUCHI *et al.*, 2008) ou, ainda, em função da pressão elástica do SR (MERCAT *et al.*, 2008; MEADE *et al.*, 2008) ou do pulmão (TALMOR *et al.*, 2008). Outras estratégias sugerem simplesmente o uso de tabelas nas quais a PEEP é ajustada em função da PaO_2 e da S_pO_2 para uma dada FiO_2 (ARDSNetwork, 2000).

Como não há um consenso estabelecido sobre qual o melhor nível de PEEP que satisfaça os critérios quanto à minimização do colapso e recrutamento cíclico de vias aéreas e unidades alveolares, redução do estresse mecânico, melhor oxigenação arterial e sobre qual parâmetro a ser utilizado para determinar este nível de PEEP; este estudo, baseado na monitoração de índices referentes às propriedades mecânicas do Sistema Respiratório (SR), se propôs a avaliar se a MR e a titulação decrescente da PEEP resultaram em um melhor compromisso entre o recrutamento alveolar, a troca gasosa e a mecânica pulmonar nos pacientes com LPA/SARA.

1.2. OBJETIVOS

1.2.1. OBJETIVOS GERAIS

Avaliar três critérios, PEEPs de mínima Ers ($PEEP_{ErsMin}$), de mínima E_1 ($PEEP_{E1Min}$) e máxima oxigenação ($PEEP_{pO_2Max}$), para o ajuste da PEEP em pacientes com LPA/SARA.

1.2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1.2.2.1.** Caracterizar parâmetros objetivos à beira do leito para o ajuste dos parâmetros da ventilação mecânica, buscando aperfeiçoar as estratégias ventilatórias.
- 1.2.2.2.** Avaliar os parâmetros da mecânica respiratória durante à titulação decrescente da PEEP após MR nos modos de Ventilação em Volume Controlado (VCV) e Ventilação em Pressão Controlada (PCV).
- 1.2.2.3.** Avaliar a dinâmica da PaO_2 durante à titulação decrescente da PEEP após MR no modo VCV.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. DEFINIÇÃO DA LESÃO PULMONAR AGUDA E SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA

Para o contexto histórico da medicina, 100 anos não representam um longo período, mas englobam praticamente todos os importantes eventos que resultaram no conhecimento da fisiopatologia, incidência e tratamento da LPA e SARA. Relevantes avanços científicos na definição, fisiopatologia e tratamento da LPA/SARA ocorreram nas últimas décadas desde sua caracterização em 1967.

Inicialmente a SARA foi descrita por ASHBAUGH *et al.* (1967) ao constatarem que um grupo heterogêneo de 12 pacientes compartilhava uma constelação de sintomas clínicos de insuficiência respiratória aguda, hipoxemia refratária a oxigenoterapia, diminuição da complacência pulmonar e evidências radiográficas de infiltrado pulmonar difuso. Anos mais tarde, PETTY & ASHBAUGH (1971) substituíram o termo “Agudo” por “Adulto” para diferenciá-la da Síndrome do Desconforto Respiratória Infantil.

Em 1988, MURRAY *et al.* (1988) propuseram uma definição expandida para facilitar os estudos e tratamento da SARA, incluindo aspectos de cronicidade e gravidade da lesão e enfatizando a causa da SARA. A disfunção fisiológica pulmonar era quantificada através de um sistema de quatro pontos sob o nível de PEEP utilizado na VM, gravidade da hipoxemia avaliada pela relação $P_aO_2/F_I O_2$, complacência pulmonar estática e severidade das anormalidades (infiltrados) radiográficas. O início clínico da doença e a ocorrência da disfunção orgânica não-pulmonar também eram utilizados na avaliação.

Posteriormente, visando trazer para a comunidade científica uma clareza e uniformidade na definição da LPA/SARA, o Consenso da Conferência Americana – Européia (CCA/E/1994) propôs os critérios da definição da LPA/SARA, recomendando a utilização do termo Lesão Pulmonar Aguda e substituição do “Adulto” por “Aguda” na definição da SARA (BERNARD *et al.*, 1994).

Atualmente, esta forma de falência respiratória hipoxêmica é considerada uma síndrome inflamatória, com aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar associada a um conjunto de anormalidades clínicas, radiográficas e fisiológicas não explicadas, mas possivelmente coexistentes com a hipertensão arterial pulmonar ou hipertensão atrial direita com um padrão progressivo de comprometimento (Tabela 2.1).

Tabela 2.1 Definição da lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda.

Referência	Ano	Crítérios/Definições	Vantagens	Desvantagens
Petty & Ashbaugh	1971	Grave dispnéia, taquipneia; cianose refratária a oxigenioterapia; Infiltrado alveolar difuso na radiografia torácica; Atelectasia; congestão vascular; edema pulmonar e membrana hialina na autopsia.	Primeira descrição; Resume bem todas as características clínicas encontradas.	Faltam critérios específicos para identificar sistematicamente os pacientes.
Murray <i>et al.</i>	1988	Lesão pulmonar indireta ou direta pré-existente; Lesão pulmonar leve, moderada ou severa; Disfunção orgânica não-pulmonar.	Inclui um sistema de <i>score</i> de quatro pontos; Causa clínica específica da lesão pulmonar; Inclui considerações da presença ou ausência de doenças sistêmicas.	<i>Score</i> de lesão não prediz o resultado; Faltam critérios específicos para exclusão do diagnóstico de edema pulmonar cardiogênico.
Bernard <i>et al.</i>	1994	Instalação Aguda; Infiltrado bilateral na radiográfica torácica; Pressão Arterial Pulmonar média ≤ 18 mmHg ou ausência de evidências clínicas de hipertensão atrial esquerda; Presença de lesão pulmonar aguda quando a $P_aO_2/F_1O_2 \leq 300$ mmHg e presença de síndrome da angústia respiratória aguda quando a $P_aO_2/F_1O_2 \leq 200$ mmHg.	Simplicidade; Fácil de utilizar, especialmente em pesquisas clínicas; Reconhece variabilidade na severidade clínica da lesão.	Não específica causa; Não considera a presença ou ausência da disfunção de múltiplo-órgãos; Critérios radiográficos não específicos.

2.2. ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS DA LESÃO PULMONAR AGUDA E SÍNDROME DA ANGÚSTIA RESPIRATÓRIA AGUDA

Clinicamente a LPA/SARA pode ser diferenciada em quatro fases. Na fase inicial, a única manifestação observada é uma discreta alcalose respiratória. Em seguida há o desenvolvimento de um período de latência com progressivo surgimento de infiltrado pulmonar difuso e presença de finos estertores pulmonares. Nesta fase, as alterações radiológicas pulmonares são frequentemente similares a um edema pulmonar cardiogênico, exceto pelo coração normal e os infiltrados tenderem a ser mais periféricos (Figura 2.1). Em seguida, há uma falência respiratória aguda com progressiva dispneia, taquipneia, hipoxemia e piora na complacência pulmonar, das anormalidades radiográficas e dos estertores pulmonares. Similarmente, os achados radiológicos pulmonares tendem a ser mais pronunciados com um padrão desigual dos infiltrados e consolidações difusas (Figura 2.1). Na fase final, há um agravamento das anormalidades fisiológicas com aumento do *shunt* intrapulmonar, grave hipoxemia refratária, acidose metabólica-respiratória e achados radiológicos de padrão reticular (WARE & MATTHAY, 2000; WEINACKER & VASZAR, 2001; UDOBI *et al.*, 2003; TSUSHIMA *et al.*, 2009). Histopatologicamente há três estágios distintos correlacionando com as fases clínicas descritas, constituindo um padrão de lesão pulmonar de dano alveolar difuso (WARE & MATTHAY, 2000; WEINACKER & VASZAR, 2001).

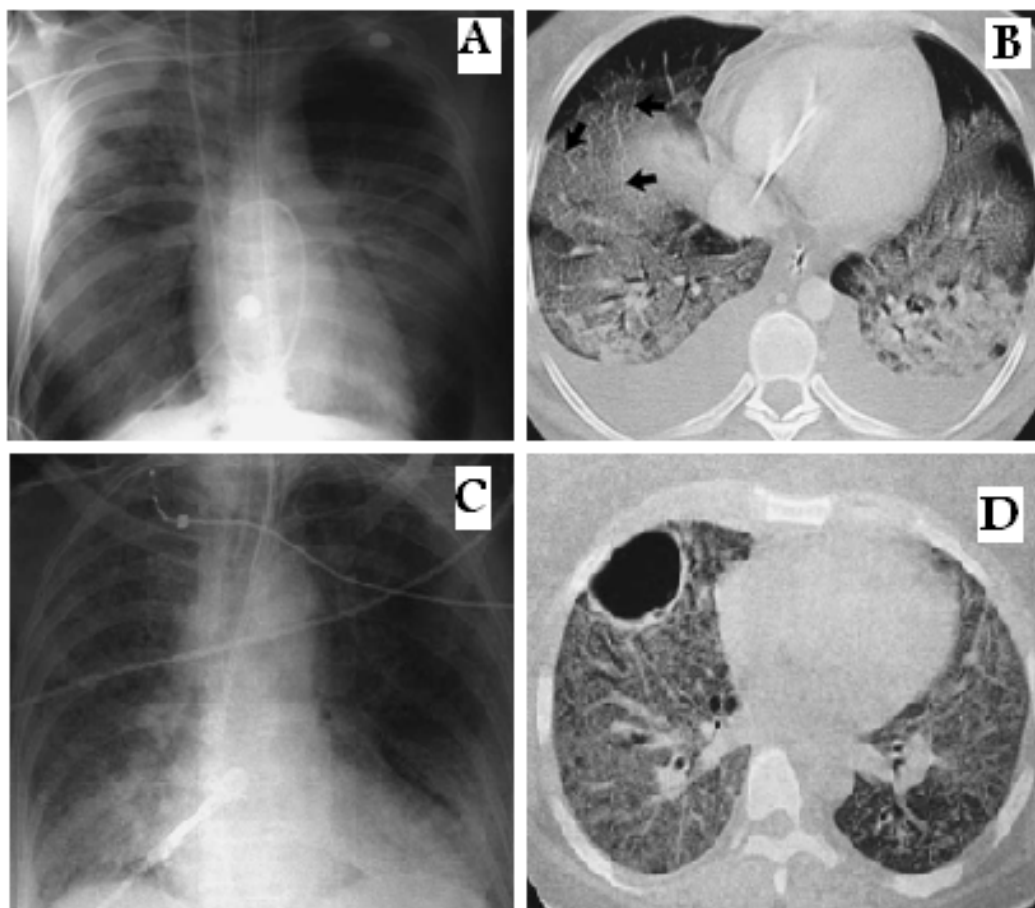


Figura 2.1 Imagens radiográficas e tomográficas de achados na fase aguda, exsudativa (A e C) e na fase fibrótica (B e D) da lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda. No painel A observa-se uma opacidade alveolar difusa, consistente com edema pulmonar; em C evidencia uma opacidade reticular em ambos os pulmões sugerindo o desenvolvimento de fibrose alveolar. Nos painéis B e D, observa-se, respectivamente, opacidade alveolar densa nas regiões dependentes e opacidade reticular densa difusa em ambos os pulmões. No painel B, as setas indicam a presença de um edema pulmonar. Versão adaptada de WARE & MATTHAY, 2000.

Observa-se, durante a fase inicial ou exsudativa, um influxo de líquido rico-protéico para o interstício e espaço alveolar em decorrência do ingurgitamento da microvasculatura pulmonar e aumento da permeabilidade alveolar-capilar (Figura 2.2) (WARE & MATTHAY, 2000; UDOBI *et al.*, 2003; TSUSHIMA *et al.*, 2009). Constata-se também uma anormalidade na formação e função do surfactante alveolar, com consequente aumento da tensão superficial alveolar, presença de hemorragia pulmonar com influxo de neutrófilos e monócitos/macrófagos para o interstício pulmonar capazes de responder e ativar o processo inflamatório (Figura 2.2) (WARE & MATTHAY, 2000; UDOBI *et al.*, 2003; TSUSHIMA *et al.*, 2009; MANICONE, 2009).

O epitélio alveolar é revestido pelos pneumócitos I e II, e durante a fase aguda há uma perda da integridade epitelial alveolar devido, principalmente, à morte dos pneumócitos I (células mais sensíveis ao processo inflamatório), bem como das células endoteliais da membrana alvéolo-capilar. Este processo ocasiona o extravasamento de proteínas plasmáticas, fibrinas e fragmentos celulares para a superfície epitelial, formação de membrana hialina na superfície epitelial da membrana alvéolo-capilar, agregação plasmática e formação de microtrombos ricos em fibrinas dentro dos vasos pulmonares. No intuito de recuperar a integridade epitelial, evidencia-se um processo de hiperplasia e divisão celular dos pneumócitos II (WARE & MATTHAY, 2000; WEINACKER & VASZAR, 2001; UDOBI *et al.*, 2003; TSUSHIMA *et al.*, 2009; MANICONE, 2009).

Após 3 a 10 dias, inicia-se a fase fibrótica ou organizacional, caracterizada por infiltração de fibroblastos no interstício pulmonar e intensificação da infiltração de células inflamatórias no interstício e alvéolos pulmonares. Os pneumócitos II diferenciados em pneumócitos I recobrem a superfície epitelial, regenerando parcial ou totalmente a superfície epitelial do alvéolo. Nesta fase não há formação de membrana hialina, mas deposição de colágeno na membrana alvéolo-capilar com concomitante espessamento da parede alveolar e fagocitose da membrana hialina e células fragmentadas (WARE & MATTHAY, 2000; UDOBI *et al.*, 2003; TSUSHIMA *et al.*, 2009; MANICONE, 2009).

Na fase resolutiva não há simplesmente a liberação dos agentes e fatores geradores e perpetuadores da lesão, mas o reflexo de um programa regulado de remoção dos neutrófilos, remodelamento da matriz pulmonar, resolução do edema alveolar rico-protéico e recuperação da atividade normal das inúmeras vias de sinalização envolvidas na lesão (WARE & MATTHAY, 2000; WEINACKER & VASZAR, 2001; UDOBI *et al.*, 2003; TSUSHIMA, *et al.*, 2009; MANICONE, 2009).

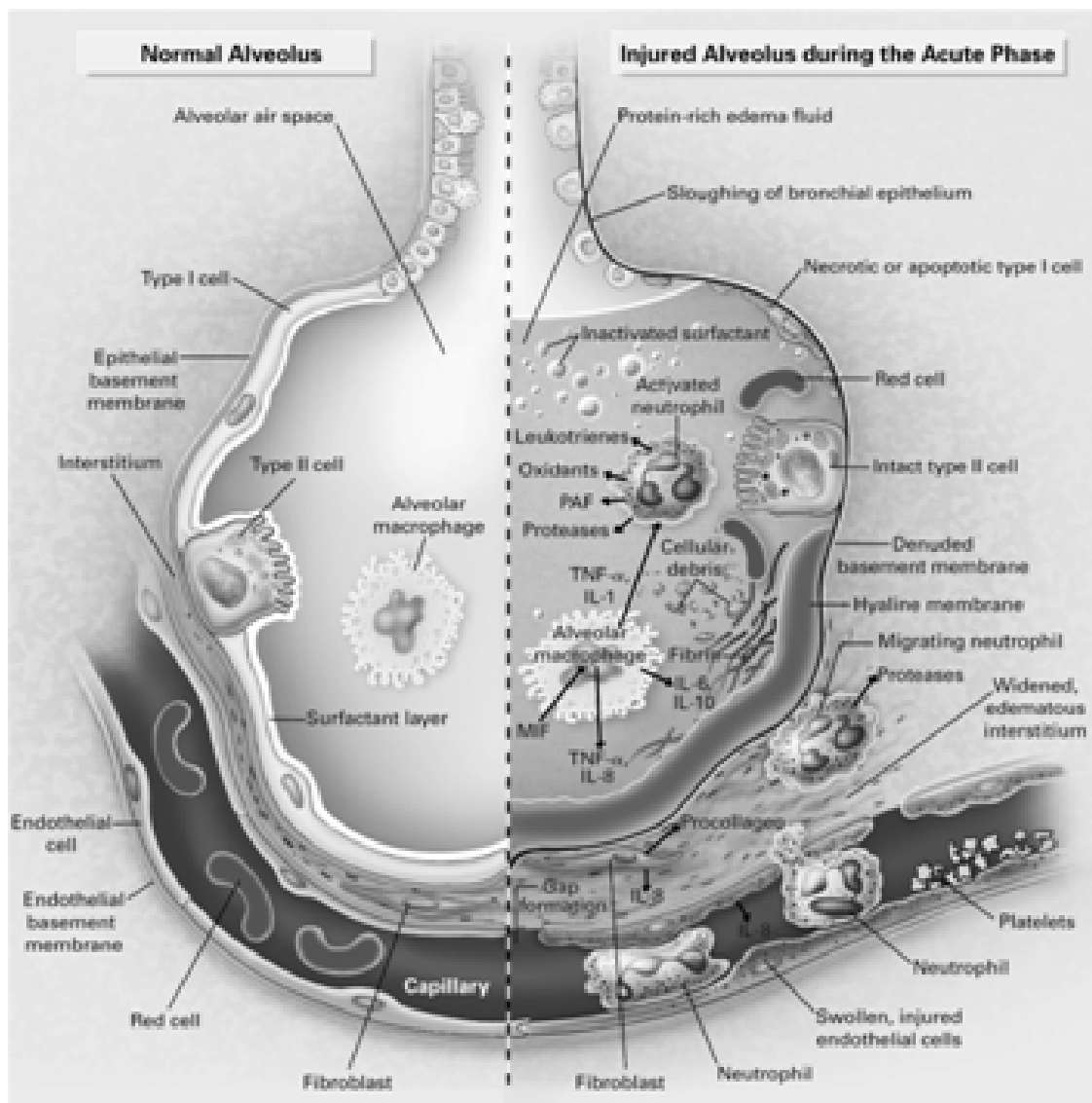


Figura 2.2 Alvéolo normal (esquerda) e alvéolo na fase aguda da lesão pulmonar aguda e síndrome da angústia respiratória aguda (direita). Na fase aguda há ruptura das células da membrana alvéolo-capilar, com formação da membrana hialina rica-proteína. Os neutrófilos estão aderidos nas superfícies alveolar, endotelial e intersticial. Espessamento do interstício com edema rico-protéico advindo do endotélio vascular. Macrófagos alveolares secretando citocinas, interleucinas IL1, IL6, IL8 e IL10, e fator de necrose tumoral, $TNF\alpha$, que agem localmente ativando os neutrófilos. Além destas interleucinas, os macrófagos também secretam outras citocinas capazes de estimular a produção da matriz extra-celular pelos fibroblastos. Os neutrófilos podem liberar oxidantes, proteases, leucotrienos e outras moléculas pró-inflamatórias, como fator o de ativação plaquetária (PAF). Vários mediadores antiinflamatórios estão presentes no meio alveolar, inclusive o receptor-IL1 agonista, receptor antagonista do fator de necrose tumoral, anticorpos contra IL8 e diversas citocinas. Versão adaptada de WARE & MATTHAY, 2000.

2.3. VENTILAÇÃO MECÂNICA

Uma das primeiras concepções de um dispositivo de assistência aos músculos respiratórios no auxílio da respiração foi utilizada por *Theophrastus Paracelsus*, em meados do século XVI, que ventilava e reanimava seus pacientes usando um fole para chaminés acoplado a uma peça bucal. Com os avanços tecnológicos ocorridos no século XX, construíram-se os primeiros aparelhos de VM Não Invasiva (VMNI) por pressão negativo, os chamados “Tanques Ventilatórios” (CORRADO *et al.*, 1996).

Em 1927, *Philip Drinker* (1927) desenvolveu o ventilador mecânico não invasivo *Iron Lung* (Pulmão de aço), fundamental para o tratamento da insuficiência respiratória durante o surto de poliomielite ocorrido na Europa na década de 50 (LASSEN, 1953; CORRADO *et al.*, 1996). Em decorrência destes avanços e dos maiores investimentos na VM, a VMNI por pressão positiva surgiu como uma alternativa para pacientes com insuficiência respiratória por doenças neuromusculares (BACH, 1995a; BACH, 1995b; CORRADO *et al.*, 1996).

Após a instituição das terapias ventilatórias, a taxa de mortalidade dos pacientes com insuficiência respiratória reduziu consideravelmente (LASSEN, 1953; BACH, 1995a) e, atualmente, a VM com pressão positiva representa uma das mais importantes terapias para o suporte de pacientes críticos (TERRAGNI *et al.*, 2003).

Na LPA/SARA, a lesão pulmonar advém de uma variedade de insultos, e o suporte ventilatório é fundamental para reversão da insuficiência respiratória, hipoxemia e redução do dispêndio energético respiratório (ASHBAUGH *et al.*, 1967; FALKE *et al.*, 1972). Idealmente, nestes pacientes, as estratégias ventilatórias devem minimizar o colapso das vias aéreas inferiores e/ou unidades alveolares, a hiperdistensão de áreas normalmente aeradas e reduzir o estresse mecânico sobre o endotélio capilar e o epitélio alveolar.

O uso de estratégias ventilatórias que protegem os pulmões tem contribuído potencialmente para redução da morbi-mortalidade nos pacientes com LPA/SDRA, minimizando o risco de lesões pulmonares e/ou sistêmicas, secundárias à agressão pulmonar (AMATO *et al.*, 1998; RANIERI *et al.*, 1999; ARDSNetwork, 2000; NAVARRO *et al.*, 2000; ARDSNetwork, 2004; GAJIC *et al.*, 2004; MEADE *et al.*, 2008). Uma estratégia ventilatória inadequada pode iniciar ou agravar um processo inflamatório pulmonar e/ou sistêmico pré-existente ampliando os danos pulmonares e/ou sistêmicos, desencadeando uma falência múltipla dos órgãos. (HUBMAYR *et al.*, 1990; FU, *et al.*, 1992; DREYFUSS, SAUMON, 1998; HUBMAYR, 2002).

A primeira concepção de uma estratégia ventilatória protetora para os pacientes com ALI/SARA foi sugerida por LACHMANN (1992) no editorial “*Open up the lung and Keep the lung open*”, no qual, propõe a MR para abertura dos alvéolos previamente colapsados com elevadas pressões inspiratórias por curtos períodos de tempo, seguido por uma PEEP capaz de prevenir o colapso da via aérea inferior e/ou unidade alveolar.

Em 1998, AMATO *et al.* (1998) demonstraram um benefício em termos da função pulmonar e da mortalidade nos pacientes com ALI/ARDS com o uso de uma estratégia ventilatória baseada na avaliação da mecânica pulmonar e no uso de MR juntamente com baixos volumes correntes (V_T). Neste protocolo, após o MR, a PEEP era ajustada ao nível da $P_{flex} + 2$ cm H₂O (P_{flex} definida como o ponto de curvatura máxima do ramo inspiratório da curva PV do SR) e o V_T em 6 ml/kg, comparado com uma estratégia com alto V_T (12 ml/kg) e ajuste de PEEP e $F_{I}O_2$ baseado na necessidade de oxigenação. RANIERI *et al.* (1999), utilizando um protocolo similar ao utilizado por AMATO *et al.* (1998) demonstraram que os níveis de mediadores inflamatórios pulmonares e sistêmicos encontravam-se reduzidos após 36 a 48 horas no grupo com baixo V_T e PEEP na $P_{flex} + 2$ cmH₂O em relação ao grupo controle.

A combinação de baixos V_T e níveis de PEEP e $F_{I}O_2$ ajustadas para atingir a melhor oxigenação, também se mostrou eficaz na redução da mortalidade em um estudo conduzido pelo *ARDSNetwork* (2000). Neste estudo, a instituição de V_T em 6 ml/kg reduziu a mortalidade nos pacientes com ALI/SDRA de 40% para 31%, quando comparada com a ventilação com alto V_T (12 ml/kg). Tal estudo foi interrompido precocemente, com 861 pacientes, devido à constatação de significativa redução da mortalidade. Em 2004, o grupo *ARDSNetwork* (2004) publicou um estudo com PEEP alta *versus* baixa que também foi interrompido precocemente, por não observar nenhuma diferença em termos de mortalidade. Nesse estudo, foi utilizado um V_T de 6 ml/kg em ambos os grupos e duas tabelas diferentes de PEEP / $F_{I}O_2$, estabelecendo uma diferença de cerca de 6 cmH₂O nos níveis da PEEP entre os grupos.

Posteriormente, VILLAR (2006) reproduziu o estudo de AMATO *et al.* (1998) sem o uso das MR e com uma diferença de V_T entre os grupos de apenas 3 ml/kg (7 *versus* 10 ml/kg) e também reportou uma diferença em termos de mortalidade (53% *versus* 32%) a favor do grupo que utilizou o ajuste da PEEP na *Pflex* + 2 cm H₂O e baixo V_T .

Alguns estudos questionaram a utilidade de se empregar o ramo inspiratório da curva PV do SR para se estabelecer a PEEP, argumentando que o método mais apropriado para se estabelecer a PEEP seria primeiramente recrutar o pulmão e, em seguida, determinar a PEEP mínima necessária para manter o pulmão aberto através da realização da titulação decrescente da PEEP (HICKILING, 1998; HICKILING, 2000). Embora os baixos níveis de V_T sejam aceitos como o principal fator na redução da mortalidade destes pacientes, ainda não há consenso em relação à aplicação da PEEP e/ou quanto ao uso da MR (TREMBLAY *et al.*, 1997; AMATO *et al.*, 1998; RICHARD *et al.*, 2001; MEADE *et al.*, 2008; MERCAT *et al.*, 2008; ESTEBAN *et al.*, 2008).

Nos pacientes com LPA/SARA, o tecido pulmonar tende a apresentar um padrão heterogêneo de condensação e estudos indicam que as MRs são capazes de abrir os alvéolos colapsados, melhorar a troca gasosa e a mecânica pulmonar (MEDOFF *et al.*, 2000; GRASSO *et al.*, 2002; TUGRUL *et al.*, 2003; GIRGIS *et al.*, 2006; BORGES *et al.*, 2006; SUAREZ-SIPMANN *et al.*, 2007).

Evidências indicam que as heterogeneidades nos pulmões podem contribuir para geração de grandes forças de cisalhamento entre as regiões aeradas e não aeradas dos pulmões. Alguns modelos teóricos previram pressões transpulmonares maiores do que 100 cmH₂O nestas regiões. Fundamentado nisto, alguns estudos defendem que o método ótimo da VM deveria se basear na restituição da homogeneidade do parênquima.

Recentemente BORGES *et al.* (2006) demonstraram que mais de 95% do pulmão pode ser recrutado em pacientes com SARA em fase inicial, sem drenos torácicos ou doença pulmonar crônica e que estejam hemodinamicamente estáveis, com o uso da PCV e picos de pressão de até 60 cm H₂O com PEEP \leq 45 cm H₂O aplicada por 2 minutos com uma frequência respiratória (FR) moderada. Dados similares foram reportados por SUAREZ-SIPMANN *et al.* (2007) e MEDOFF *et al.* (2000).

O uso da MR (para abrir o pulmão colapsado) seguido por altos níveis de PEEP (para prevenir o de-recrutamento) é uma das estratégias para maximizar a homogeneidade e, assim, minimizar as forças de cisalhamento no parênquima. Contudo, tal estratégia parece resultar em hiperdistensão de alvéolos previamente normalmente aerados (ROUBY *et al.*, 2002; ROUBY & BROCHARD, 2002; ROUBY, 2003). Adicionalmente, o uso de altos níveis de PEEP, necessários para manutenção da aeração alveolar após as MRs, também tende a hiperdistender alvéolos previamente aerados (VIEILLARD-BARON *et al.*, 2003).

Diante destas dificuldades, diferentes estratégias têm sido sugeridas para a titulação do nível mais adequado de PEEP. Algumas sugerem que o ajuste da PEEP seja baseado em algum racional fisiológico, tais como o ajuste da PEEP de acordo com a melhor complacência do SR (CARVALHO *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2007; SUARES-SIPMANN *et al.*, 2007, CARAMEZ *et al.*, 2009), de acordo com a curva PV (TREMBLAY *et al.*, 1997; AMATO *et al.*, 1998; VILLAR, 2006; TAKEUCHI *et al.*, 2008) ou, ainda, em função da pressão elástica do SR (MERCAT *et al.*, 2008; MEADE *et al.*, 2008) ou do pulmão (TALMOR *et al.*, 2008). Outras estratégias sugerem simplesmente o uso de tabelas nas quais a PEEP é ajustada em função da PaO₂ e da S_pO₂ para uma dada FiO₂ (ARDSNetwork, 2000).

Normalmente, as estratégias de ajuste da PEEP em função da complacência são realizadas a partir de uma redução progressiva da PEEP após uma MR tem sido aceito como um dos mais reprodutíveis em estudos com modelos animais (CARVALHO *et al.*, 2006; CARVALHO *et al.*, 2007; SUARES-SPMANN *et al.*, 2007; CARAMÉZ *et al.*, 2009) e em alguns estudos com pacientes com LPA/SARA (GIRGIS *et al.*, 2006; GERNOOTH *et al.*, 2009).

2.4. LESÃO ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

A LPA/SARA tem múltiplas etiologias e pode ser a primeira manifestação de uma síndrome inflamatória sistêmica. Embora a maioria das anormalidades fisiológicas iniciais tenha origem no pulmão, boa parte das mortes decorre de uma falência múltipla dos órgãos e não da insuficiência respiratória (NAVARRO, 2000; EACHEMPATI, 2007; MASCAIA, 2008; GAJIC, 2008). Recentes pesquisas laboratoriais e estudos clínicos apontam que a estratégia ventilatória influencia no prognóstico dos pacientes com LPA/SARA e que o uso de estratégias ventilatórias protetoras pulmonares têm contribuído potencialmente para redução da morbi-mortalidade (DREYFUSS *et al.*, 1988; MUSCEDEU *et al.*, 1994; TREMBLAY *et al.*, 1997; AMATO *et al.*, 1998; RANIERI *et al.*, 1999; ARDSNetwork, 2000; VILLAR, 2006).

Investigações sobre as possíveis interações causa-efeito dos ajustes ventilatórios inadequados e das variáveis biológicas capazes de provocar as lesões induzidas pela VM, concluíram que há quatro possíveis mecanismos fisiológicos desencadeadores das lesões mecânicas associada à VM (VALI): 1) a hiperdistensão de septos alveolares, em consequência da hiperinsuflação regional, promovendo uma modificação na forma e nas dimensões das células e tecidos expostos a este estresse local; 2) o recrutamento e o colapso cíclico de vias aéreas e alvéolos instáveis, que promovem uma abrasão no epitélio destas estruturas pelas altas tensões de superfície; 3) a inativação do surfactante pela formação de micelas; e 4) a interdependência dos septos alveolares que criam altas tensões sobre os septos nas interfaces entre alvéolos com propriedades mecânicas distintas (GAJIC *et al.*, 2004; HUBMAYR, 2005; OECKLER & HUBMAYR., 2007).

Tais agressões mecânicas podem gerar ou exacerbar um processo inflamatório pulmonar pré-existente, levando à ocorrência de lesões ao nível de endotélio capilar com alterações permanentes de sua permeabilidade, formação de edema pulmonar e liberação de mediadores inflamatórios capazes de atuar local ou sistemicamente. (ASBAUGH *et al.*, 1967; HUBMAYR *et al.*, 1990; FU, *et al.*, 1992; DREYFUSS & SAUMON, 1998; VLAHAKIS & HUBMAYR, 2000; HUBMAYR, 2002).

2.5. MECÂNICA RESPIRATÓRIA

A VM é uma das mais importantes terapias para o suporte de pacientes críticos e a adequada monitoração contínua das estimativas da mecânica respiratória são imprescindíveis para avaliação da função pulmonar, e para o correto ajuste dos parâmetros da ventilação artificial a fim de se evitar danos pulmonares adicionais. (ASBAUGH *et al.*, 1967; HUMAYR *et al.*, 1990; KANO *et al.*, 1994; DREYFUSS & SAUMON, 1998; NEVER *et al.*, 1998; HUBMAYR, 2002; TERRAGNI *et al.*, 2003).

2.5.1. PROPRIEDADES ELÁSTICAS DO PULMÃO (COMPLACÊNCIA PULMONAR)

Complacência significa distensibilidade, "facilidade" de estiramento ou insuflação. O recíproco da complacência (elastância) refere-se à rigidez ou a tendência para resistir à distensão e a retornar à configuração original quando a força de distensão é removida (LEFF & SCHUMACKER, 1996; GAYTON & HALL, 2006; FISHMAN, *et al.*, 2008). A complacência é calculada pela razão entre a variação no volume pulmonar (ΔV) pela variação na pressão (ΔP):

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta P} \quad (1)$$

$$E = \frac{\Delta P}{\Delta V} \quad (2)$$

C e E são, respectivamente, complacência e elastância.

As características das curvas PV dos pulmões são não-lineares. Para elevados volumes pulmonares os elementos elásticos aproximam-se de seu limite de distensibilidade e assim, para uma dada variação de pressão observa-se cada vez menos variações nos volumes pulmonares (Figura 2.3-a). Se a medida estática da pressão é feita durante a insuflação ou desinsuflação pulmonar a curva PV tem uma diferente configuração, indicando que o recolhimento elástico pulmonar depende também de um volume histórico pulmonar (Figura 2.3-b) (LEFF & SCHUMACKER, 1996; GAYTON & HALL, 2006; FISHMAN, *et al.*, 2008).

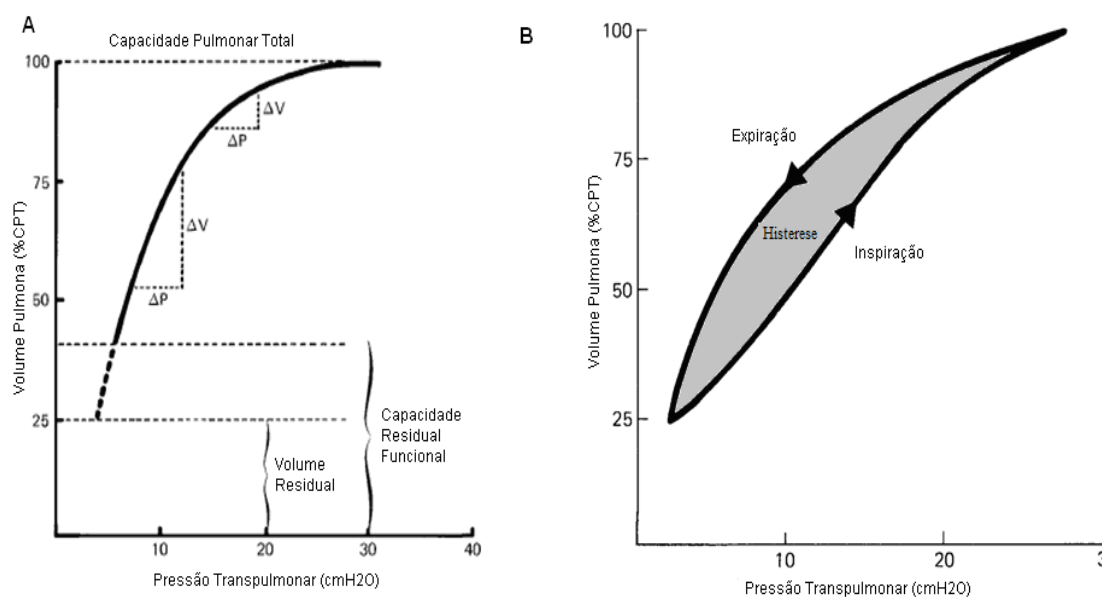


Figura 2.3 a- Curva PV do pulmão. A pressão elástica de recolhimento do pulmão é de aproximadamente 5 cmH₂O para a CRF e 30 cmH₂O para a CPT. A complacência é maior para baixos volumes do que para altos volumes. b- Curva Pressão-Volume durante a inspiração com presença do fenômeno da histerese. Versão adaptada de FISHMAN *et al.*, 2008.

As diferenças nos padrões das curvas PV durante a inspiração e a expiração são resultantes da histerese, propriedade comum às estruturas elásticas. No pulmão, a histerese deve-se às forças de superfície, às propriedades dos materiais de revestimento das superfícies alveolares e às propriedades elásticas teciduais. Um fator adicional refere-se ao colapso das pequenas vias aéreas para baixos volumes, que permanecem colapsadas até que uma pressão crítica de abertura seja ultrapassada. O comportamento elástico pulmonar depende das propriedades físicas do tecido pulmonar e da tensão de superfície alveolar (LEFF & SCHUMACKER, 1996; FISHMAN, *et al.*, 2008).

As superfícies internas dos alvéolos são revestidas pelos pneumócitos tipo II que secretam o surfactante, formando uma fina camada líquida de material osmofílico. A tensão superficial na interface ar-líquido dos alvéolos, além das propriedades elásticas do parênquima, contribui significativamente para o recolhimento elástico dos pulmões e age para diminuir a complacência pulmonar. As forças de coesão entre as moléculas dos surfactantes são mais fortes do que aquelas entre o surfactante e gás alveolar, causando uma contração alveolar para menores áreas superficiais. A tensão de superfície gerada pela coesão das moléculas de surfactante é maior durante a inspiração do que na expiração. Assim, considerando os alvéolos como uma esfera, a lei de Laplace pode ser utilizada para explicar este fenômeno (Figura 2.4).

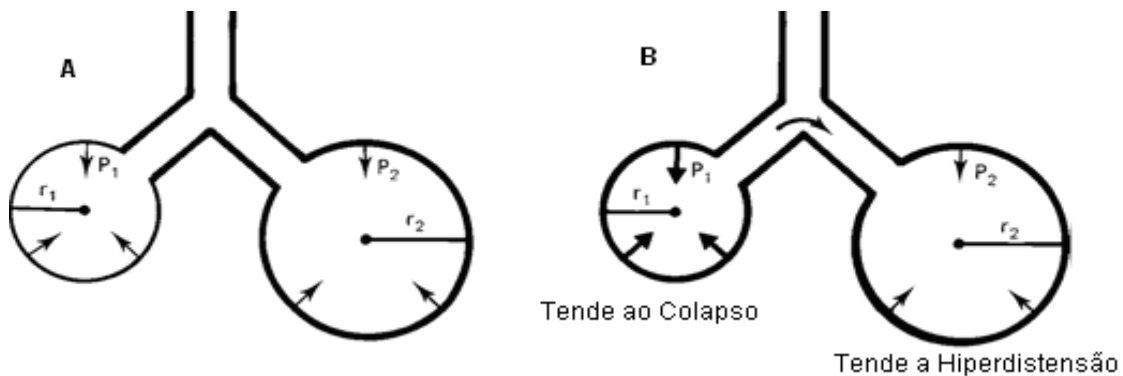


Figura 2.4 Os efeitos do surfactante em manter a estabilidade alveolar. a - Surfactante reduz a tensão (T) das paredes alveolares em volumes pulmonares baixos. Por consequência, a pressão transpulmonar (P) dos maiores e menores alvéolos são as mesmas. $r_1 < r_2$, $T_1 < T_2$, $P_1 = P_2$. b- Sem surfactante, a tensão superficial se mantém constante com as variações no volume pulmonar e a pressão de recuo dos espaços aéreos pequenos ultrapassam as dos maiores. Como resultado os alvéolos pequenos tendem a colapsar e os alvéolos maiores a distender. $r_1 < r_2$, $T_1 = T_2$, $P_1 > P_2$. Versão adaptada de FISHMAN *et al.*, 2008.

$$P = \frac{2 \cdot T}{r} \quad (3)$$

P , T e r , são, respectivamente, pressão, tensão e raio do alvéolo.

O surfactante reduz a tensão de superfície, minimiza o colapso das pequenas vias aéreas e alvéolos, aumenta a complacência, reduz o trabalho inspiratório pulmonar e auxilia na estabilidade alveolar. A interdependência e a comunicação colateral alveolar (poros de Kohn) e bronquiolar (canais de Lambert) são os outros fatores que contribuem para a estabilidade alveolar (LEFF & SCHUMACKER, 1996; GAYTON & HALL, 2006; FISHMAN, *et al.*, 2008).

Diferentes componentes do tecido pulmonar contribuem para a propriedade elástica do pulmonar cujos principais elementos conjuntivos são as fibras de colágeno e elastina. As fibras elásticas apresentam baixa resistência à tração, mas elevada elastância, suportando a maior parte do estresse mecânico pulmonar em baixos volumes. Por sua vez, as fibras de colágeno têm elevada resistência à tração, mas são pouco extensíveis e, provavelmente, limitam a expansão de volume pulmonares elevados (GAYTON & HALL, 2006; FISHMAN, *et al.*, 2008).

Sabe-se que o recuo elástico da parede torácica é elevado e que, se não fosse contrabalanceado pelos pulmões, o tórax seria expandido para cerca de 70% da capacidade pulmonar total (LEFF & SCHUMACKER, 1996; GAYTON & HALL, 2006).

Considerando o pulmão e a caixa torácica como um sistema em série, unido virtualmente pela pleura, a pressão de recuo do SR pode ser calculada pela soma algébrica das pressões de recuo do pulmão e da caixa torácica (GAYTON & HALL, 2006; FISHMAN, *et al.*, 2008).

$$Pe_{RS} = Pe_L + Pe_T \quad (4)$$

$$Pe_{RS} = (P_{al} - P_{pl}) + Pe_T \quad (5)$$

$$Pe_{RS} = (P_{al} - P_{pl}) + (P_{pl} - P_{atm}) \quad (6)$$

$$Pe_{RS} = P_{al} - P_{atm} \quad (7)$$

Pe_{RS} , Pe_L , Pe_T , Pe_{al} , P_{pl} e Pe_{atm} , são, respectivamente, pressão elástica do SR, pressão elástica do pulmão; pressão elástica da parede torácica; pressão alveolar; pressão pleural e pressão atmosférica.

As pressões elásticas do SR podem ser determinadas pela curva PV do SR (Figura 2.5).

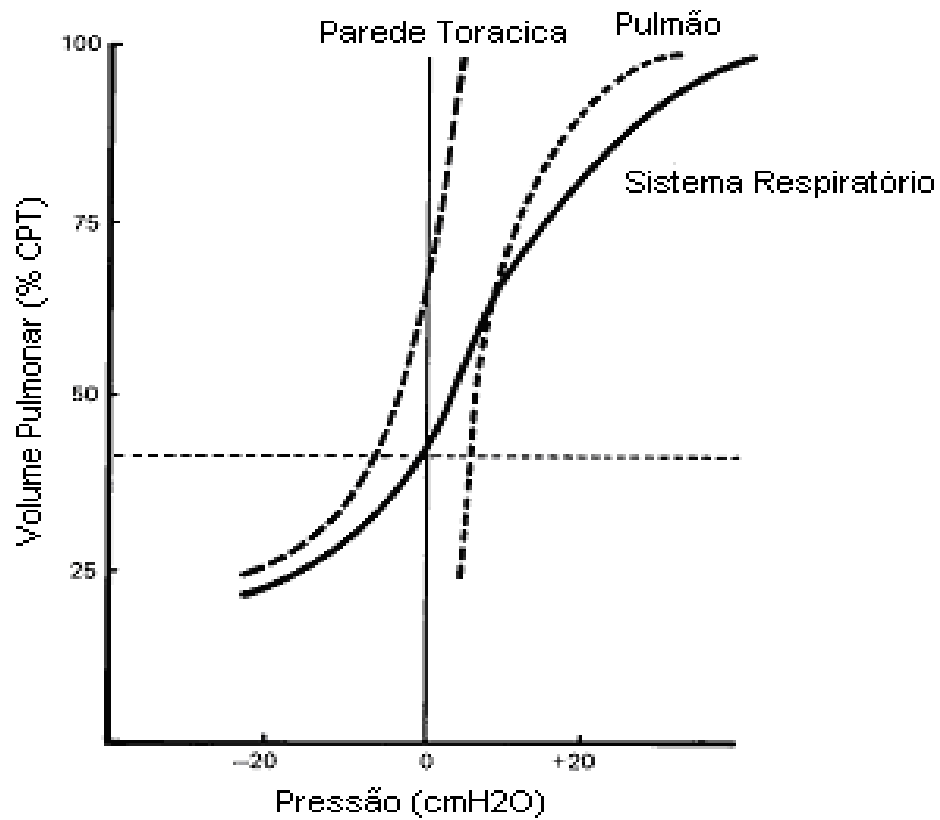


Figura 2.5 Curva Pressão-Volume para o Sistema Respiratório. A pressão de recolhimento elástico do sistema respiratório é a soma algébrica das pressões de recolhimento da parede torácica e do pulmão que são iguais, mas opostas. Versão adaptada de FISHMAN *et al.*, 2008.

2.5.2. PROPRIEDADES RESISTIVAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO (RESISTÊNCIA)

A resistência total não-elástica do SR consiste da resistência ao fluxo aéreo nas vias aéreas (resistência de vias aéreas) e das resistências friccionais teciduais pulmonares, durante o ciclo respiratório (resistência de tecido) e representa menos de 1/4 da resistência não-elástica pulmonar total (condições fisiológicas normais) (FISHMAN, *et al.*, 2008).

Grande parte da fração da resistência das vias aéreas deve-se à porção superior do SR (Boca, Faringe, Laringe e Traquéia). A maior parte da resistência remanescente deve-se aos bronquíolos lobares, segmentares e sub-segmentares, pois nas ramificações mais distais (a partir da 17ª geração) há um progressivo aumento no número de vias aéreas e da área de secção transversa total do SR. Por isso, geralmente, as pequenas vias aéreas periféricas contribuem muito pouco para a resistência total de vias aéreas (LEFF & SCHUMACKER, 1996; GAYTON & HALL, 2006; FISHMAN, *et al.*, 2008).

Assim como o parênquima pulmonar, as vias aéreas exibem propriedades elásticas e, portanto, podem ser comprimidas ou distendidas, tendo seu diâmetro variado dependendo da pressão aplicada. O efeito da pressão sobre o calibre da via aérea dependerá do suporte estrutural da via aérea (LEFF & SCHUMACKER, 1996; GAYTON & HALL, 2006; FISHMAN, *et al.*; 2008).

Nos pulmões as relações pressão-fluxo são extremamente complicadas visto que o sistema traqueobrônquico consiste de uma rede de tubos irregularmente ramificados, não rígidos e não cilíndricos. Para fins de simplificação, as relações fluxo-pressão em um sistema tubular rígido são consideradas como modelo representativo do SR (LEFF & SCHUMACKER, 1996; GAYTON & HALL, 2006; FISHMAN, *et al.*; 2008).

A pressão necessária para produzir um fluxo gasoso deve ser suficiente para superar o atrito e acelerar o gás, local (variação na taxa fluxo após o fluxo ser iniciado) e convectivamente (aceleração da molécula de ar à distância enquanto o fluxo é constante). A força necessária para superar a aceleração convectiva é proporcional à densidade do gás e ao quadrado do fluxo. A pressão necessária para superar o atrito depende da taxa e do padrão do fluxo (Laminar, Transicional ou Turbulento) (Figura 2.6) (LEFF & SCHUMACKER, 1996; GAYTON & HALL, 2006; FISHMAN, *et al.*, 2008).

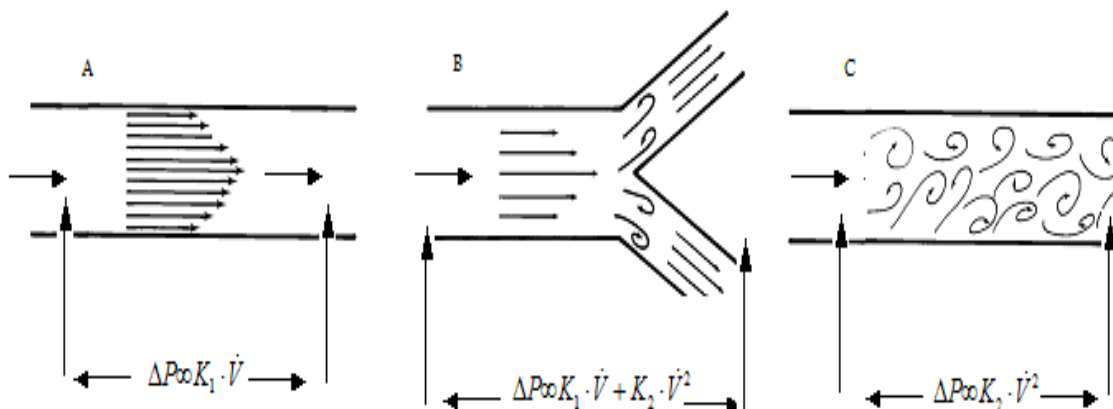


Figura 2.6 Padrões de Fluxo. A- Fluxo Laminar; B- Fluxo misto, C- Fluxo Turbilhonar. Versão adaptada de FISHMAN *et al*, 2008.

O fluxo laminar é caracterizado pelo deslocamento regular e concêntrico do ar em linhas retas paralelas. Além disso, como as linhas de corrente no centro do tubo apresentam-se mais rápidas que as linhas mais próximas às paredes, o fluxo apresenta um perfil parabólico. As características pressão-fluxo para perfis de fluxos laminares obedecem ao princípio de Hagen-Poiseuille e à equação Poiseuille (GAYTON & HALL, 2006; FISHMAN, *et al.*, 2008).

$$\Delta P = \frac{\dot{V} \cdot 8 \cdot \eta \cdot L}{\pi \cdot r^4} \quad (7)$$

onde ΔP , η , L , r e \dot{V} são, respectivamente, diferença de pressão, viscosidade do gás, comprimento do tubo, raio do tubo e fluxo.

A pressão requerida ao longo da árvore traqueobrônquica para produzir uma taxa de fluxo provê a medida da resistência ao fluxo (R) das vias aéreas. A partir da equação de Poiseuille pode-se observar a dependência entre as características do tubo e do fluido e a resistência ao fluxo.

$$\Delta P = R \cdot \dot{V} \quad (8)$$

$$\Delta P = \frac{8 \cdot \eta \cdot L \cdot \dot{V}}{\pi \cdot r^4} \quad (9)$$

$$R = \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{\pi \cdot r^4} \quad (10)$$

Fluxos turbilhonares ocorrem para elevadas taxas de fluxos e são caracterizados por uma desorganização no movimento das moléculas de ar, gerando diferentes relações pressão-fluxo por não haver uma variação de fluxo proporcional a variação de pressão. No regime turbilhonar, a variação de pressão é proporcional à densidade do gás e ao quadrado do fluxo. Fluxos transicionais apresentam um padrão misto, comportando-se como fluxo laminar e turbilhonar (LEFF & SCHUMACKER, 1996; GAYTON & HALL, 2006; FISHMAN, *et al.*, 2008).

A presença de ramificações ao longo do tubo também contribui para a transição de fluxo laminar para turbulento. Para que se possa determinar se o fluxo é laminar ou turbulento utiliza-se um número adimensional, chamado Número de Reynolds (Re), expresso pela equação 11.

$$Re = \frac{\bar{v} \cdot D \cdot \rho}{\eta} \quad (11)$$

onde \bar{v} é velocidade média, D é diâmetro do tubo, ρ é densidade do gás e η é viscosidade do gás.

Para tubos cilíndricos e rígidos, valores de Re menores ou iguais a 2000 indicam a existência de fluxo laminar; fluxos turbulentos ocorrem, geralmente, para Re superiores a 2000.

2.5.3. MODELAGEM MATEMÁTICA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

A avaliação da função pulmonar é de grande importância na prática clínica, especialmente em pacientes em VM. As complicações pulmonares são fontes importantes de morbidade-mortalidade nos pacientes com LPA/SARA e uma acurada investigação da função pulmonar torna-se essencial para prevenção e otimização da assistência respiratória. Contudo, devido à natureza complexa do SR, qualquer método prático de determinação das suas características mecânicas acarreta um grau de incerteza.

Atualmente, os parâmetros da mecânica respiratória têm sido estudados e analisados de forma dinâmica com a utilização de diferentes modelos matemáticos que descrevem as relações entre os componentes resistivos, elásticos e inerciais.

O modelo matemático mais simples descreve a pressão motriz do SR como sendo a soma da pressão resistiva (dependente apenas do fluxo) e da pressão elástica (dependente apenas do volume). Este modelo ignora o componente inercial e é denominado Modelo Unicompartimental Homogêneo, onde P_{aw} , R_{RS} , E_{RS} , P_o , V e \dot{V} são, respectivamente, pressão de vias aéreas, resistência e elastância do SR, pressão residual, volume e fluxo.

$$P_{aw} = R_{RS} \cdot \dot{V} + E_{RS} \cdot V + P_o \quad (12)$$

Devido à natureza do SR, modelos matemáticos mais complexos têm sido propostos para explicar as não-linearidades. Para explicar a não-linearidade resistiva nas estimativas dos parâmetros da mecânica devido à pressão resistiva do tubo endotraqueal e a turbulência de fluxo gerada por este, um parâmetro (K_2) pode ser incluído ao modelo unicompartimental (SULLIVAN *et al.*, 1967; MODESTO *et al.*, 2006). A equação constitutiva deste modelo é:

$$P_{aw} = (K_1 + K_2 \cdot \dot{V}) \cdot \dot{V} + E_{RS} \cdot V + P_o \quad (13)$$

A inclusão de um componente elástico não-linear no modelo unicompartimental homogêneo permite uma estimativa mais acurada dos parâmetros da mecânica respiratória quando o SR é ventilado em regiões não lineares da curva PV (KANO *et al.*, 1994, BERSTEN *et al.*, 1998). Este modelo, denominado unicompartimental com elastância dependente do volume é descrito na equação 14, onde E_1 e E_2 são, respectivamente, elastância linear, elastância não-linear dependente do volume.

$$P_{aw} = R_{RS} \cdot \dot{V} + (E_1 + E_2 \cdot V) \cdot V + P_o \quad (14)$$

A combinação dos componentes resistivo não-linear e elástico não-linear (equação 15) ao modelo descrito na Equação 11 parece melhorar as estimativas dos parâmetros da mecânica respiratória sem aumentar significativamente as incertezas nas estimativas, devido ao aumento do número de parâmetros a serem estimados (PACHECO, 2007; MODESTO *et al.*, 2007).

$$P_{aw} = (K_1 + K_2 \cdot \dot{V}) \cdot \dot{V} + (E_1 + E_2 \cdot V) \cdot V + P_o \quad (15)$$

Embora o componente inertivo do SR seja frequentemente considerado desprezível em padrão ventilatório espontâneo, sendo significativo apenas em altas FRs, estudos apontam um influência deste elemento nas estimativas dos parâmetros da mecânica respiratória devido ao componente resistivo do tubo (K_2) e sob baixas FRs (SULLIVAN *et al.*, 1976; MEAD, 1961 *apud* MODESTO, 2007, MODESTO *et al.*, 2007). Neste modelo I_n e \ddot{V} são, respectivamente, inertância do SR e derivada temporal do fluxo.

$$P_{aw} = R_{RS} \cdot \dot{V} + E_{RS} \cdot V + I_n \cdot \ddot{V} + P_o \quad (16)$$

O modelo mais complexo, formado pela incorporação dos componentes elásticos não-linear, resistivo não linear e inertivo ao modelo unicompartimental pode aumentar significativamente a incerteza das estimativas e interferir na tendência das estimativas devido maior quantidade de parâmetros a serem estimados (MODESTO *et al.*, 2007).

O *Stress-Index* e a proporção da elastância não linear do SR (% E₂) são alguns dos índices propostos (derivados dos modelos matemáticos) para a identificação do recrutamento (RC) e da hiperdistensão (HC) pulmonar durante a inspiração (KANO *et al.*, 1994; BERSTEN *et al.*, 1998; TERRAGNI *et al.*, 2003; RANIERI *et al.*, 2000; GRASSO *et al.*, 2004; CARVALHO *et al.*, 2006, MODESTO *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2008).

O *Stress-Index* pode ser estimado a partir da análise da curva dinâmica Pressão-tempo, com fluxo constante. O aumento da derivada da curva Pressão-tempo corresponde a uma redução da complacência sugerindo a existência de hiperdistensão. A redução da derivada, por outro lado, corresponde a um aumento da complacência sugerindo recrutamento alveolar ao longo da inspiração. A constância na derivada da curva Pressão-tempo corresponde a um padrão linear na curva PV dinâmica com complacência constante (RANIERI *et al.*, 2000; TERRAGNI *et al.*, 2003; GRASSO *et al.*, 2004; MODESTO *et al.*, 2007; CARVALHO *et al.*, 2008).

$$P_{aw}(t) = at_i^b + c \quad (17)$$

Este índice pode ser obtido, por exemplo, a partir de um método de regressão não-linear (Levenberg-Marquard) da pressão de vias aéreas em função do tempo inspiratório, onde, *b* (*Stress-Index*) é um termo adimensional que descreve a curva $P_{aw}(t)$. Desta forma, $b > 1,1$ corresponde a HC; $b < 0,9$ corresponde ao RC e $1,1 > b > 0,9$ corresponde à ausência de recrutamento ou hiperdistensão o que equivale, em teoria a uma ventilação protetora (RANIERI *et al.*, 2000; GRASSO *et al.*, 2004).

Similarmente, o %E₂ é um índice derivado da equação 4, que apresenta uma característica robusta e pouco influenciável pelos componentes resistivos do SR (KANO *et al.*, 1994). Valores abaixo de 0% e acima de 30% indicam, respectivamente, RC e HC (KANO *et al.*, 1994, BERSTEN *et al.*, 1998).

$$\%E_2 = 100 \cdot \left(\frac{E_2 \cdot V_T}{E_1 + E_2 \cdot V_T} \right) \quad (18)$$

2.5.3.1. METODO DOS MÍNIMOS QUADRADOS

Os parâmetros dos modelos matemáticos propostos para descrever as propriedades mecânicas do SR podem ser estimados pelo Método dos Mínimos Quadrados (MMQ), como solução de um sistema de equações lineares. A solução desejada é aquela que minimiza a soma dos quadros dos desvios / resíduos (menor erro quadrático), entre as variáveis medida e as estimada, a partir da equação do movimento, durante o clique respiratório inteiro.

Assim, para que o modelo unicompartmental homogêneo seja a melhor equação constitutiva que ajusta aos dados, um modelo de regressão linear é construído, cuja solução é aquela que minimiza a soma quadrática das diferenças entre os valores de pressão de vias aéreas medida (Paw_m) e estimada (Paw_e). Deste modo:

$$Paw_e = R_{RS} \cdot \dot{V} + E_{RS} \cdot V + P_0 \quad (19)$$

$$S(R_{RS}, E_{RS}, P_0) = \sum_{i=1}^n (Paw_m - Paw_e)^2 \quad (20)$$

$$S(R_{RS}, E_{RS}, P_0) = \sum_{i=1}^n (Paw_m - (R_{RS} \cdot \dot{V} + E_{RS} \cdot V + P_0))^2 \quad (21)$$

Resolvendo em notação matricial obtém-se

$$r_i = Paw_m - (R_{RS} \cdot \dot{V} + E_{RS} \cdot V + P_0) \quad (22)$$

$$X = \begin{pmatrix} R_{RS} \\ E_{RS} \\ P_0 \end{pmatrix}; PAW = \begin{pmatrix} Paw_1 \\ Paw_2 \\ \vdots \\ Paw_n \end{pmatrix}; R = \begin{pmatrix} r_1 \\ r_2 \\ \vdots \\ r_n \end{pmatrix}; A = \begin{pmatrix} 1 \dot{V}_1 V_1 \\ 1 \dot{V}_2 V_2 \\ \vdots \vdots \vdots \\ 1 \dot{V}_n V_n \end{pmatrix} \quad (23)$$

O erro quadrático mínimo pode ser expresso na forma matricial como:

$$\sum_{i=1}^p r_i^2 = (R^T \cdot R) \quad (24)$$

$$R = PAW - AX \quad (25)$$

$$M = S(R_{RS}, E_{RS}, P_o) \quad (26)$$

$$M = (PAW - A \cdot X)^T \cdot (PAW - A \cdot X) \quad (27)$$

$$M = PAW^T \cdot PAW - X^T \cdot A^T \cdot PAW - PAW^T \cdot A \cdot X + X^T \cdot A^T \cdot A \cdot X \quad (28)$$

Como queremos obter X de modo a minimizar M temos que

$$A^T \cdot A \cdot X = A^T \cdot A \cdot PAW \quad (29)$$

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Este foi um estudo fisiológico, prospectivo de uma coorte, realizado na Unidade de Terapia Intensiva (UTIs) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC / FIOCRUZ) e no Hospital Copa D'or localizados na cidade do Rio de Janeiro. Em todas as instituições o projeto foi aprovado pelo seu respectivo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Para adesão ao estudo, todos os pacientes tiveram que satisfazer os critérios de inclusão e concordarem, por si próprios ou através de representantes legais ou familiares, em participar do estudo através da assinatura no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Previamente ao início do protocolo foram obtidos o diagnóstico clínico, o esquema de sedação, os parâmetros ventilatórios (modo ventilatório, V_T , FR, volume minuto, PEEP e $F_{I}O_2$).

Durante a execução do protocolo houve contínua monitoração dos parâmetros hemodinâmicos e da mecânica respiratória, além do acompanhamento gasométrico através de alíquotas de sangue arterial, 5 ml por amostra sanguínea, coletadas nos seguintes momentos: 10 minutos após ajustes iniciais dos parâmetros ventilatórios para confirmação do critério gasométrico de inclusão (modo Ventilatório Volume Controlado (VCV), fluxo em onda quadrada, $V_T = 4-6$ mL/Kg para o peso corporal ideal (PCI), PEEP = 10 cmH₂O e $F_{I}O_2 = 60\%$); pós 10 minutos da mudança da $F_{I}O_2$ para 100 % (modo VCV, fluxo em onda quadrada, $V_T = 4-6$ mL/Kg PCI, PEEP = 10 cmH₂O e $F_{I}O_2 = 100\%$); 3 minutos após o ajuste da PEEP em cada degrau durante a manobra de Titulação Decrescente da PEEP em VCV e após 10 minutos do ajuste final da PEEP correspondente à melhor elastância observada na manobra de titulação decrescente da PEEP em VCV.

3.1. PACIENTES

Durante um período de seis meses (Setembro de 2009 a Fevereiro de 2010), foram selecionados dez pacientes sob VM em modo estritamente controlado, sendo nove advindos do IPEC / FIOCRUZ e um do Hospital Copa D'or.

Dois pacientes foram excluídos por não preencherem os critérios para LPA/SARA após os ajustes ventilatórios na $F_{I}O_2$ e um por instabilidade ventilatória durante o protocolo de recrutamento e titulação. Para análise da mecânica respiratória, outro paciente teve que ser excluído após constatar esforços inspiratórios durante o protocolo.

Assim, dos dez pacientes selecionados, somente seis tiveram sua mecânica respiratória analisada. Todos os pacientes excluídos pertenciam ao Hospital IPEC / FIOCRUZ.

3.2. DATAS DE EXECUÇÃO

O projeto iniciou-se na UTI do IPEC / FICRUZ (Parecer Consubstanciado – 047/2009 / Protocolo 0031.0.00.000-09) (ANEXO I) em Setembro de 2009 e estenderam-se para a UTI do HUCFF / UFRJ (Parecer Consubstanciado – 1012/09 / Protocolo 178/09) (ANEXO II) e UTI do Hospital Copa D’or (Parecer Consubstanciado / Protocolo 163/09) (ANEXO III). As atividades encerraram-se em Fevereiro de 2010 e durante o período nenhum paciente foi selecionado no HUCFF / UFRJ.

3.3. CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi obtido de todos os pacientes, ou dos seus representantes legais ou familiares.

3.4. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- 3.4.1.** Assinatura do consentimento informado.
- 3.4.2.** Idade superior a 18 anos.
- 3.4.3.** Pacientes em VM por um período igual ou superior a 24 horas.
- 3.4.4.** Preencher os critérios da AECC para LPA/SARA: $PaO_2/F_{I}O_2 \leq 300$ mmHg, instalação súbita e aguda; infiltrados bilaterais difusos na radiografia de tórax, incidência ântero-posterior; pressão arterial pulmonar média ≤ 18 mmHg ou ausência de evidências de insuficiência cardíaca esquerda.

3.5. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- 3.5.1.** Preencher critérios de LPA/SARA há mais de 72 hs.
- 3.5.2.** Idade < 18 anos ou > 80 anos.
- 3.5.3.** Peso < 35 kg de acordo com o peso corporal ideal (PCI).
- 3.5.4.** Índice de massa corporal > 50 (kg/m²).
- 3.5.5.** Intubação como resultado de exacerbação aguda de doença pulmonar crônica; DPOC, asma, fibrose cística, etc.
- 3.5.6.** Lesão pulmonar primária diagnosticada pré-entubação endotraqueal (ex. contusão pulmonar).
- 3.5.7.** Prognóstico desfavorável com elevado risco de mortalidade para os 3 meses seguintes, por outros motivos além da LPA/SARA (lesão neurológica grave, idade > 80 anos e pacientes com câncer em estágios terminais da doença).
- 3.5.8.** Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV (NYHA) pré-existente ou síndrome coronariana aguda ou taquiarritmias ventriculares persistentes.
- 3.5.9.** Gravidez confirmada por exames laboratoriais.
- 3.5.10.** Lesão cerebral aguda ou pressão intracraniana elevada (> 18 mmHg).
- 3.5.11.** Pacientes imunossuprimidos recebendo quimio ou radioterapia (menos de 2 meses após quimio ou radioterapia).
- 3.5.12.** Doença neuromuscular de qualquer tipo.
- 3.5.13.** Presença de barotrauma documentado, isto é, com dreno torácico e com vazamento ativo de ar; se não houver vazamento, o dreno não se constitui exclusão.
- 3.5.14.** Instabilidade hemodinâmica persistente/choque intratável: paciente considerado hemodinamicamente instável ou sem condições de participar do estudo pelo médico assistente.
- 3.5.15.** Lesão torácica penetrante.

3.6. PROCEDIMENTOS

3.6.1. AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO E RISCO DE MORTE

Os dados sobre o prognóstico e risco de morte dos pacientes selecionados foram quantificados pelos *Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)* e *Sequential Organ Failure Assessment (SOFA)* (LE GALL *et al.*, 1993; FERREIRA *et al.*, 2001; SAKR *et al.*, 2005; MEMIRTAS & GUL, 2006; MINNE *et al.*, 2008).

O *SAPS II* avalia dezessete (17) variáveis fisiológicas e técnicas-estruturais da instituição hospitalar e o *SOFA* seis (6) diferentes sistemas orgânicos fisiológicos e em ambos os instrumentos de quantificação, o prognóstico e risco de morte são proporcionais aos resultados dos seus *scores*; assim quanto maior a pontuação maior o risco de morte (LE GALL *et al.*, 1993; FERREIRA *et al.*, 2001; MEMIRTAS & GUL, 2006; MINNE *et al.*, 2008). Os *scores* do *SAPS II* e *SOFA* foram obtidos do prontuário clínico no dia da realização do protocolo experimental. Entretanto, constatada a ausência destes *scores*, os mesmos foram calculados, retrospectivamente, pela equipe de pesquisadores em conjunto com a equipe médica responsável pela UTI.

3.6.2. AVALIAÇÃO GASOMÉTRICA ARTERIAL E LACTATO SANGUÍNEO

Durante a monitoração foram obtidas alíquotas de sangue de 5 ml, a partir de punção arterial de cateter para monitoração invasiva de pressão arterial média (PAM), que foram imediatamente analisadas. Nestas alíquotas foram verificados os potencial Hidrogeniônico (pH), $F_{I}O_2$, pressão arterial parcial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), PaO_2 , saturação arterial de oxigênio ($SaO_2\%$), íon bicarbonato (HCO_3^-), $PaO_2/F_{I}O_2$ e lactato sanguíneo. Todas as amostras obtidas na UTI do IPEC / FIOCRUZ foram analisadas no hemogasômetro *Stat Profile/ pHox plus L*. Entretanto, devido a um problema técnico com o equipamento ocorrido no período de execução do protocolo experimental, a última alíquota de sangue do paciente 4, durante a execução da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em VCV, foi analisada na UTI do Hospital Federal de Bonsucesso, aproximadamente após 30 minutos de sua obtenção.

Todas as amostras sanguíneas obtidas na UTI do Hospital Copa D'or foram analisadas imediatamente após sua coleta. Por encontrar-se em um local distinto da UTI no qual o protocolo foi realizado, estas amostras foram acondicionadas em bolsa térmica resfriada com placas de gelo.

3.6.3. SEDAÇÃO E BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

Para garantir a sedação e o bloqueio neuromuscular foram administrados, via intravenosa, brometo de pancurônio, midazolam e fentanil conforme protocolo e indicação médica. Para realização do protocolo experimental, os pacientes encontravam em um estado adormecido e sem nenhuma resposta a estímulos dolorosos, conforme escala de sedação de Ramsay (Ramsay VI). Fentanil e midazolam foram os fármacos utilizados para a sedação e o brometo de pancurônio para o bloqueio neuromuscular. O brometo de pancurônio somente foi utilizado no caso de constatar-se evidência um esforço muscular respiratório depois de aprofundada a sedação.

As doses e as doses máximas possíveis para administração foram, respectivamente: fentanil, 50 µg/ml e três ampolas de 10 ml; midazolam, 5 mg/ml e no máximo três ampolas de 10 ml; brometo de pancurônio, 2 mg/ml e no máximo cinco ampolas de 4 ml.

Todas as drogas e esquema de sedação/bloqueio aplicado neste estudo faziam parte da rotina clínica da UTI das instituições participantes e não representavam riscos potenciais adicionais.

3.6.4. PROTOCOLO VENTILATÓRIO

O protocolo experimental consistiu das seguintes etapas: 1) Curva pressão-volume (PV); 2) MR inicial em PCV; 3) Titulação decrescente da PEEP em VCV; 4) MR intermediária em PCV (similar ao recrutamento inicial); 5) Titulação decrescente da PEEP em PCV e 6) MR final em PCV seguido dos ajustes ventilatórios prévios ao protocolo com exceção da PEEP (Figura 3.1).

Nas instituições participantes, todos os protocolos foram realizados com o mesmo modelo de ventilador mecânico, Ventilador "Puritan-Bennett" modelo 840.

3.6.4.1. AJUSTE VENTILATÓRIO INICIAL PARA INCLUSÃO

Inicialmente, conforme projeto de pesquisa aprovado junto aos CEPs, os pacientes selecionados eram incluídos no protocolo experimental se obtivessem a confirmação da $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ após ajustes padronizados nos parâmetros ventilatórios para uma FiO_2 de 0,6 (60%) e 1,0 (100%).

Antes da manobra da curva PV, os pacientes tiveram os parâmetros ventilatórios ajustados para o modo VCV, V_T 4-6 ml/kg PCI, pressão de platô (P_{plat}) ≤ 30 cmH₂O, tempo inspiratório (T_I) $\leq 1,0$ s, PEEP = 10 cmH₂O, $FiO_2 = 0,6$ e FR para manutenção do pH $\geq 7,2$. O V_T utilizado era de 6 ml/kg PCI, a menos que fosse necessário reduzi-lo para manutenção da $P_{plat} \leq 30$ cmH₂O. Passados 10 minutos destes ajustes, uma amostra sanguínea era obtida para confirmação do critério gasométrico para LPA/SARA. Subsequente a FiO_2 era reajustada para 100% e, novamente, após 10 minutos outra amostra sanguínea era obtida para confirmação final do critério. Somente após confirmação do diagnóstico para LPA/SARA com uma FiO_2 de 100% a sedação era aprofundada, e quando necessário, era feito o bloqueio neuromuscular. Nível de lactato sanguíneo ≤ 2 μ mol/L e/ou PAM ≥ 65 mmHg foram adotados como parâmetros para a estabilidade hemodinâmica (Diagrama 3.1).

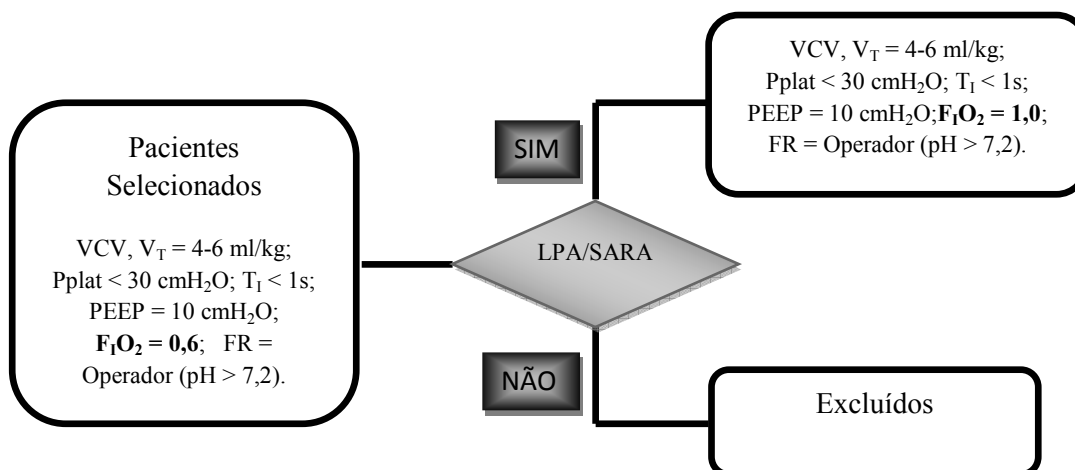


Diagrama 3.1 Representação do esquema ventilatório padronizado adotado para confirmação dos critérios de LPA/SARA dos pacientes selecionados no protocolo experimental. Esquema de seleção composto por duas etapas eliminatórias sendo ambas executadas em VCV, $V_T = 4-6$ mL/kg (PCI), PEEP = 10 cmH₂O, Pplat < 30 cmH₂O; $T_1 < 1$ segundo e FR ajustada livremente pelo operador para manutenção de um pH > 7,2. Para habilitar-se para a segunda fase, no primeiro momento o candidato deveria obter a confirmação da LPA/SARA com uma $F_{I}O_2 = 0,6$.

Após uma perda de dois pacientes entre os quatro (4) inicialmente selecionados, em consequência, dos critérios de ajuste da $F_{I}O_2$, ou seja, apresentação de uma $PaO_2/F_{I}O_2 \geq 300$ após ajuste da $F_{I}O_2$ para 100%, optou-se por utilizar como critério de inclusão somente o primeiro ajuste da $F_{I}O_2$ ($F_{I}O_2 = 60\%$).

Ainda, conforme projeto de pesquisa original, após a confirmação da inclusão do paciente, deveria haver uma aleatorização simples para determinação da sequência do protocolo a ser seguido (Diagrama 3.2). Entretanto, em decorrência da especificidade da população estudada aliada ao potencial risco de uma depressão hemodinâmica devido ao longo período de intervenção experimental, optou-se pela adoção de somente uma sequência: curva PV, MR inicial em PCV seguido por uma titulação decrescente da PEEP em VCV, acompanhada por outra MR em PCV (similar ao recrutamento inicial) com uma titulação decrescente da PEEP em PCV e MR final em PCV (Diagrama 3.3 e Figura 3.1).

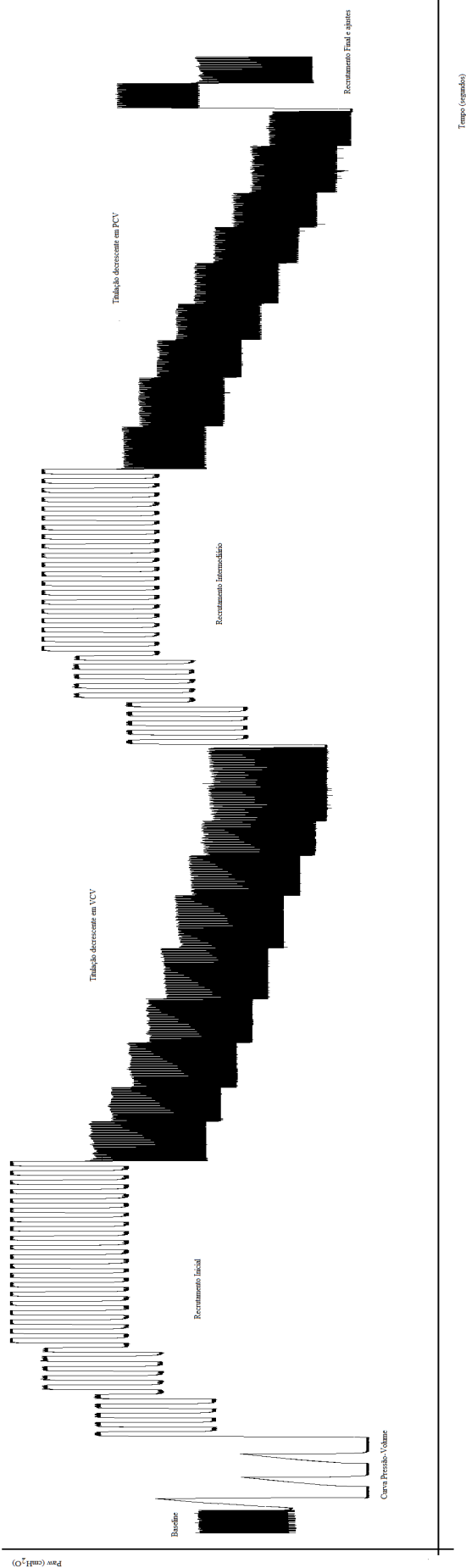


Figura 3.1 Representação ilustrativa do protocolo ventilatório com curva pressão-volume, recrutamento inicial em PCV, titulação decrescente da PEEP em VCV com gasometria ao final de cada grau de PEEP, recrutamento intermediário em PCV, titulação decrescente da PEEP em PCV, recrutamento final e retorno aos parâmetros ventilatórios prévios ao protocolo com exceção da PEEP.

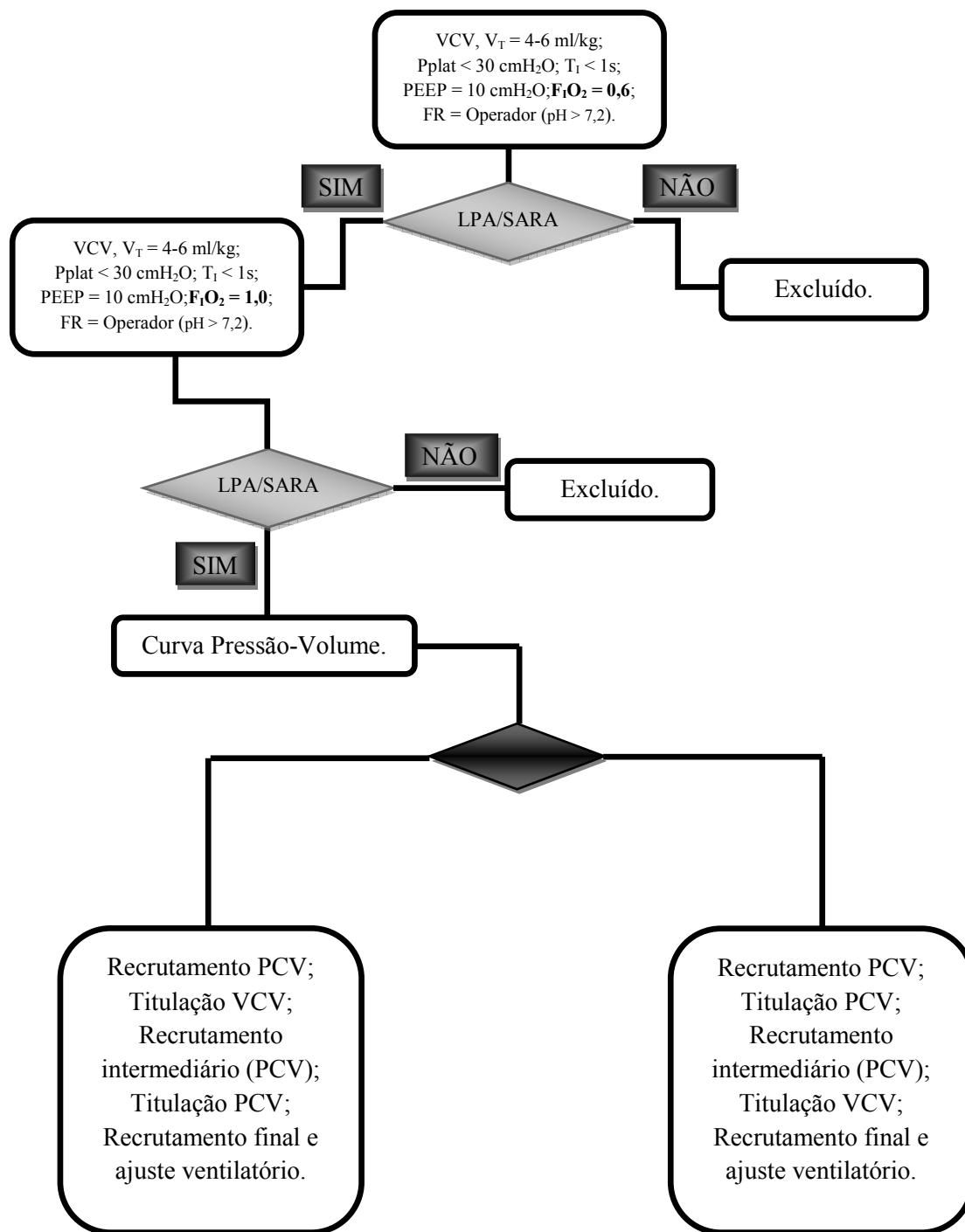


Diagrama 3.2 Representação original das etapas do protocolo experimental. Inicialmente o paciente selecionado deveria obter a confirmação da LPA/SARA após o ajuste ventilatório padronizado para uma F_{iO_2} de 0,6. Confirmada a presença da LPA/SARA a F_{iO_2} passaria para 1,0 e após nova confirmação da doença, o paciente deveria ser aleatorizado para realizar o protocolo experimental.

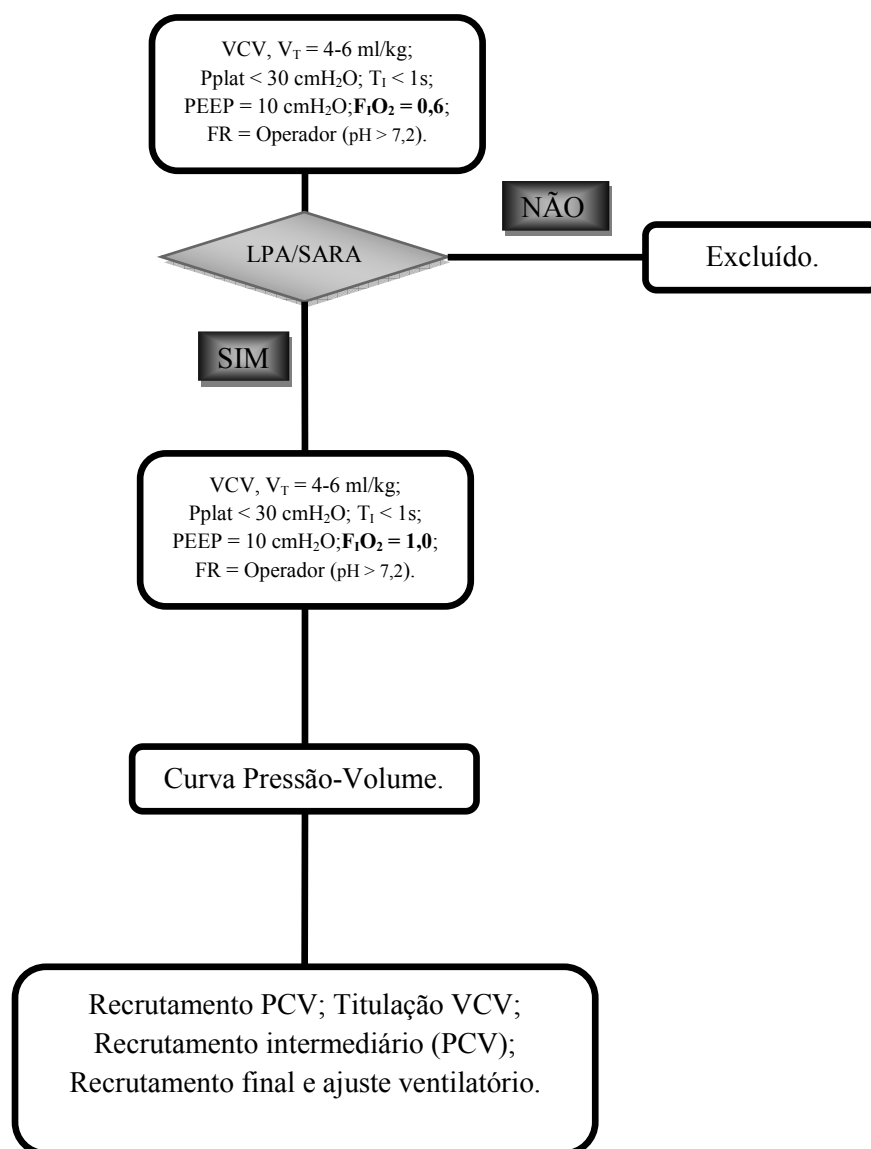


Diagrama 3.3 Representação das etapas do protocolo experimental após modificação. Inicialmente o paciente selecionado deveria obter a confirmação da LPA/SARA após o ajuste ventilatório padronizado para uma $F_{I}O_2 = 0,6$. Confirmada a presença da LPA/SARA era realizada a curva volume-pressão, recrutamento inicial em PCV, titulação decrescente da PEEP em VCV, recrutamento intermediário em PCV, titulação decrescente da PEEP em PCV e finalmente recrutamento final e retorno aos parâmetros ventilatórios prévios ao protocolo com exceção da PEEP.

3.6.4.2. CURVA PRESSÃO-VOLUME

Para realização da curva PV, após estabilização nos ajustes ventilatórios conforme item 3.6.4.1 com uma $F_{I}O_2$ de 100%, a FR era reduzida para valores menores que 6 ciclos por minuto e o T_I aumentado para mais de 8 segundos, com relação entre os tempos de inspiração e expiração ($T_I:T_E$) de 4:1. Em seguida, a PEEP era ajustada em 0 cmH_2O , V_T elevado para 15-18 ml/kg PCI e a pressão máxima limitada a 40 cmH_2O durante 2 ciclos respiratórios. Terminado este período, os ajustes iniciais eram reprogramados para os ajustes prévios à obtenção da curva PV (Diagrama 3.4). Em todos os pacientes selecionados foi possível obter, de forma completa, a curva PV. Os motivos para o insucesso foram à limitação do V_T necessário para obtenção da curva, tendo em vista que os valores iniciais para o peso do paciente (acoplados ao ventilador) limitavam o V_T a valores inferiores a 15-18mL/Kg (PCI) e/ou a constatação, após obtenção da curva PV, de um fluxo inadvertidamente elevado e de uma relação $T_I:T_E$ inadequada.

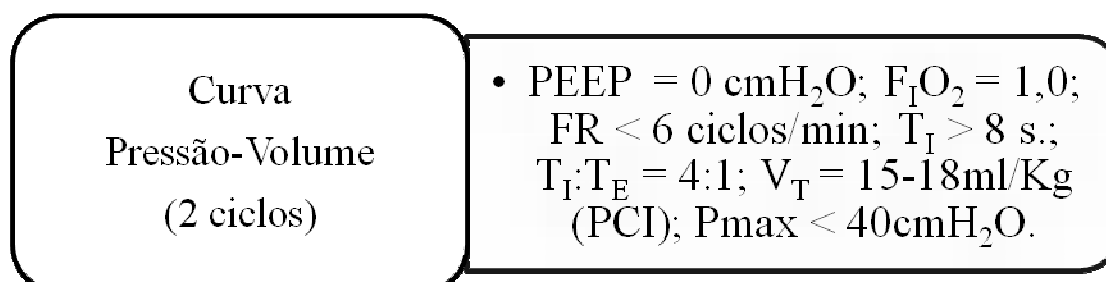


Diagrama 3.4 Diagrama dos ajustes ventilatórios necessários para a realização da curva pressão-volume. Inicialmente a FR deveria ser reduzida para valores menores que 6 ciclos por minuto e o tempo inspiratório aumentado para mais de 8 segundos com relação entre os tempos de inspiração e expiração de 4:1. Em seguida a PEEP deveria ser zerada e o V_T aumentado para 15-18 ml/kg desde que a pressão inspiratória final ficasse limitada no máximo a 40 cmH_2O durante 2 ciclos respiratórios.

3.6.4.3. RECRUTAMENTO INICIAL

Após realização da curva PV e monitoração da estabilidade hemodinâmica, a MR Inicial foi realizada em PCV com PEEP inicialmente ajustada a 25 cmH₂O, delta de pressão (ΔP) = 15 cmH₂O (resultando em uma pressão de pico de 40 cmH₂O), T_I= 3 s, relação T_I:T_E = 1:1, FR = 10 ciclos/min e F_IO₂ de 1,0. Após cinco ciclos respiratórios, a PEEP era elevada para 30 cmH₂O durante mais cinco ciclos (resultando em uma pressão de pico de 45 cmH₂O). Em seguida a PEEP novamente era elevada para 35 cmH₂O durante mais vinte ciclos (resultando em uma pressão de pico de 50 cmH₂O). O tempo total da manobra não excedeu 3 minutos (Diagrama 3.5). Ressalte-se que a MR deveria ser abortada e a ventilação reiniciada com os parâmetros utilizados pré-recrutamento se um dos seguintes itens estivesse presente: PAM < 60 mmHg ou diminuir em mais de 20 mmHg em relação ao seu valor pré-recrutamento; SpO₂ < 88%, frequência cardíaca (FC) > 150 ou < 60 bpm; desenvolvimento de arritmias; queda de 20% ou mais da saturação venosa de oxigênio. Se isso ocorresse, o procedimento para correção da instabilidade hemodinâmica era iniciado, conforme item *intervenções para a correção da instabilidade hemodinâmica*.

A interrupção e a necessidade de correção hemodinâmica ocorreu em um paciente devido a uma queda da PAM em mais de 20 mmHg, sendo momentaneamente revertida após reposição de 50 ml de fluido (colóide). Contudo, este paciente foi excluído do estudo devido à persistência do quadro de instabilidade hemodinâmica.

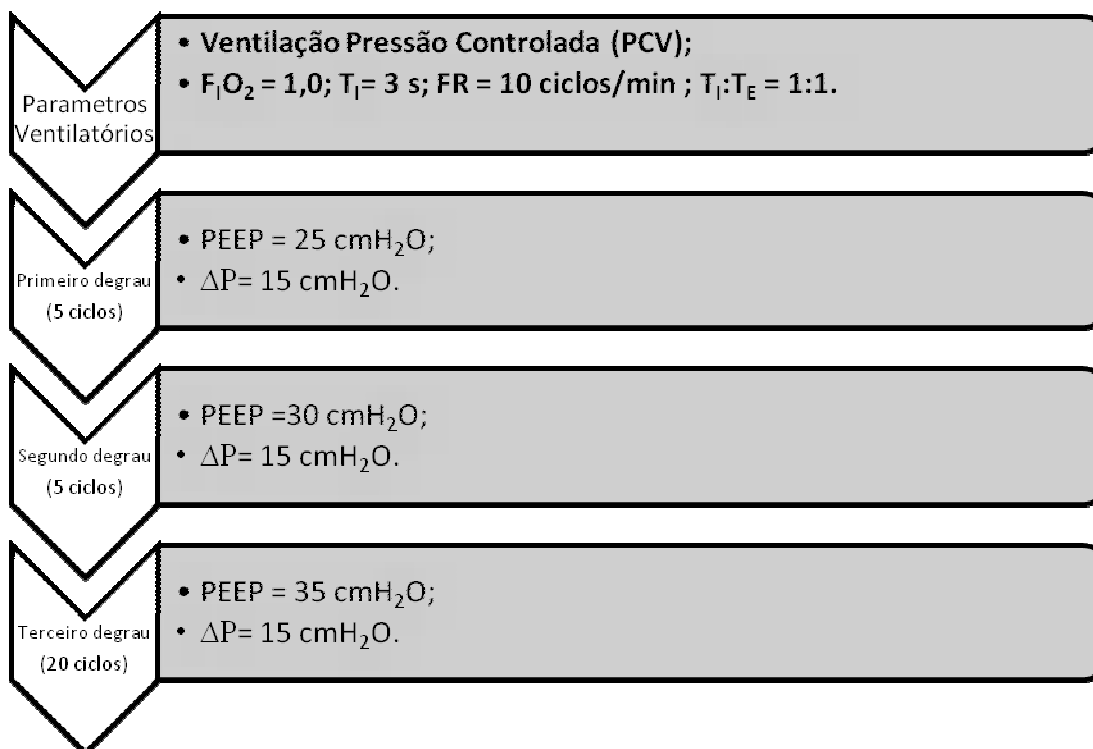


Diagrama 3.5 Diagrama do recrutamento inicial. Ventilação em pressão controlada (PCV) com PEEP inicial em 25 cmH₂O, $\Delta P = 15$ cmH₂O, $T_I = 3$ s, $T_I:T_E = 1:1$, $FR = 10$ ciclos/min e $F_{iO_2} = 1,0$. Após cinco ciclos respiratórios, a PEEP era elevada para 30 cmH₂O durante mais cinco ciclos e em seguida a PEEP novamente era elevada para 35 cmH₂O durante mais vinte ciclos.

3.6.4.4. RECRUTAMENTO INTERMEDIÁRIO

O protocolo de MR entre as titulações decrescentes da PEEP, conforme a sequência estabelecida no item 3.6.4 (VCV para PCV) foi igual à MR inicial (item 3.6) (Diagrama 3.6).

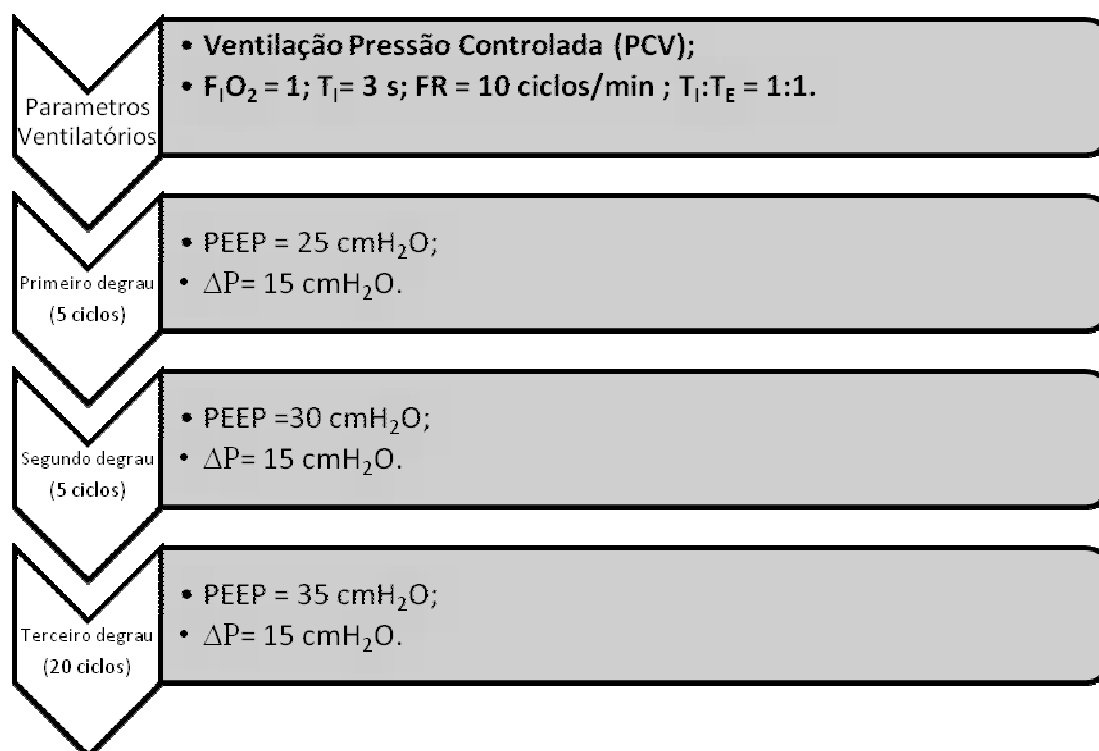


Diagrama 3.6 Diagrama do recrutamento intermediário. Ventilação em pressão controlada (PCV) com PEEP inicial em 25 cmH₂O, $\Delta P = 15$ cmH₂O, $T_I = 3$ s, $T_I:T_E = 1:1$, FR = 10 ciclos/min e $F_{I}O_2 = 1,0$. Após cinco ciclos respiratórios, a PEEP era elevada para 30 cmH₂O durante mais cinco ciclos e em seguida a PEEP novamente era elevada para 35 cmH₂O durante mais vinte ciclos.

3.6.4.5. RECRUTAMENTO FINAL

Após realização de todo o protocolo de titulação decrescente da PEEP era realizado uma MR final em PCV, PEEP de 30 cmH₂O e ΔP de 15 cmH₂O por dois minutos (Diagrama 3.7).

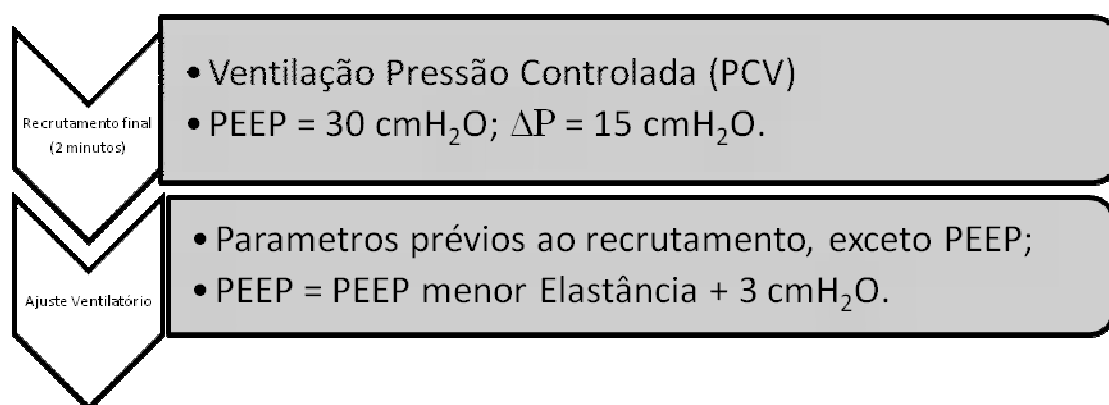


Diagrama 3.7 Diagrama do recrutamento final. Ventilação em pressão controlada (PCV) com PEEP = 30 cmH₂O, $\Delta P = 15$ cmH₂O, $T_I = 3$ s, $T_I:T_E = 1:1$, FR = 10 ciclos/min, $F_{I}O_2 = 1,0$, vinte ciclos.

3.6.4.6. TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP EM VENTILAÇÃO VOLUME CONTROLADO (VCV)

Terminada a MR inicial, para a realização da manobra de Titulação Decrescente da PEEP em VCV, a ventilação do paciente era mudada para o modo VCV, curva de fluxo quadrada, $V_T = 4-6$ ml/kg, PEEP = 25 cmH₂O, $F_{I}O_2 = 1,0$ e FR ajustada para manter um pH acima de 7,2. Ao longo da manobra a FR, o V_T e o fluxo inspiratório não eram alterados. Somente a PEEP era progressivamente reduzida de 25 cmH₂O até 9 cmH₂O, com passos de 2 cmH₂O, com três minutos em cada nível de PEEP. Ao final de cada nível, uma amostra sanguínea de 5ml era coletada para avaliação gasométrica bem como eram calculadas a complacência dinâmica e o pico de pressão inspiratório (Diagrama 3.8). No presente estudo, todos os pacientes selecionados realizaram esta etapa do protocolo experimental.

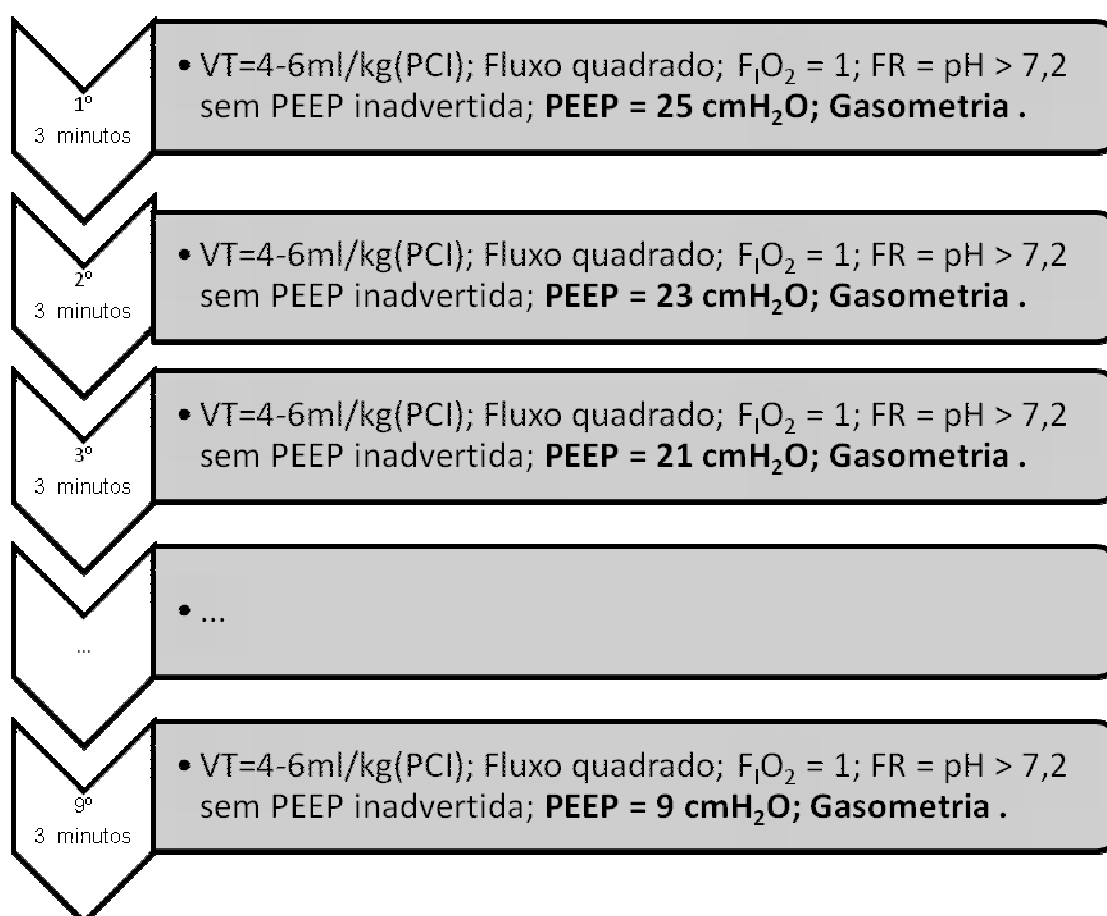


Diagrama 3.8 Diagrama da titulação decrescente da PEEP em VCV. Titulação realizada em VCV com curva de fluxo quadrada, $V_T = 4-6$ ml/kg e frequência respiratória ajustada para manter um pH acima de 7,2 sem presença de PEEP inadvertida. Ao longo da manobra somente a PEEP era reduzida de 25 cmH₂O até 9 cmH₂O, em passos de 2 cmH₂O e após 3 minutos em cada nível de PEEP.

3.6.4.7. TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP EM VENTILAÇÃO PRESSÃO CONTROLADA (PCV)

Terminada a MR intermediária para a realização da manobra de titulação decrescente da PEEP em PCV, o modo ventilatório era mantido em PCV com um $\Delta P = 15 \text{ cmH}_2\text{O}$, $PEEP = 25 \text{ cmH}_2\text{O}$, $F_{I\text{O}_2} = 100\%$ e FR ajustada para manter um pH sanguíneo acima de 7,2 sem presença de PEEP inadvertida (idealmente < 40 ciclos/min). Ao longo da titulação a FR, o V_T e o fluxo inspiratório não foram alterados. Assim a PEEP foi progressivamente reduzida de $25 \text{ cmH}_2\text{O}$ até $9 \text{ cmH}_2\text{O}$, com passos de $2 \text{ cmH}_2\text{O}$, após 3 minutos três minutos em cada nível de PEEP (Diagrama 3.9).

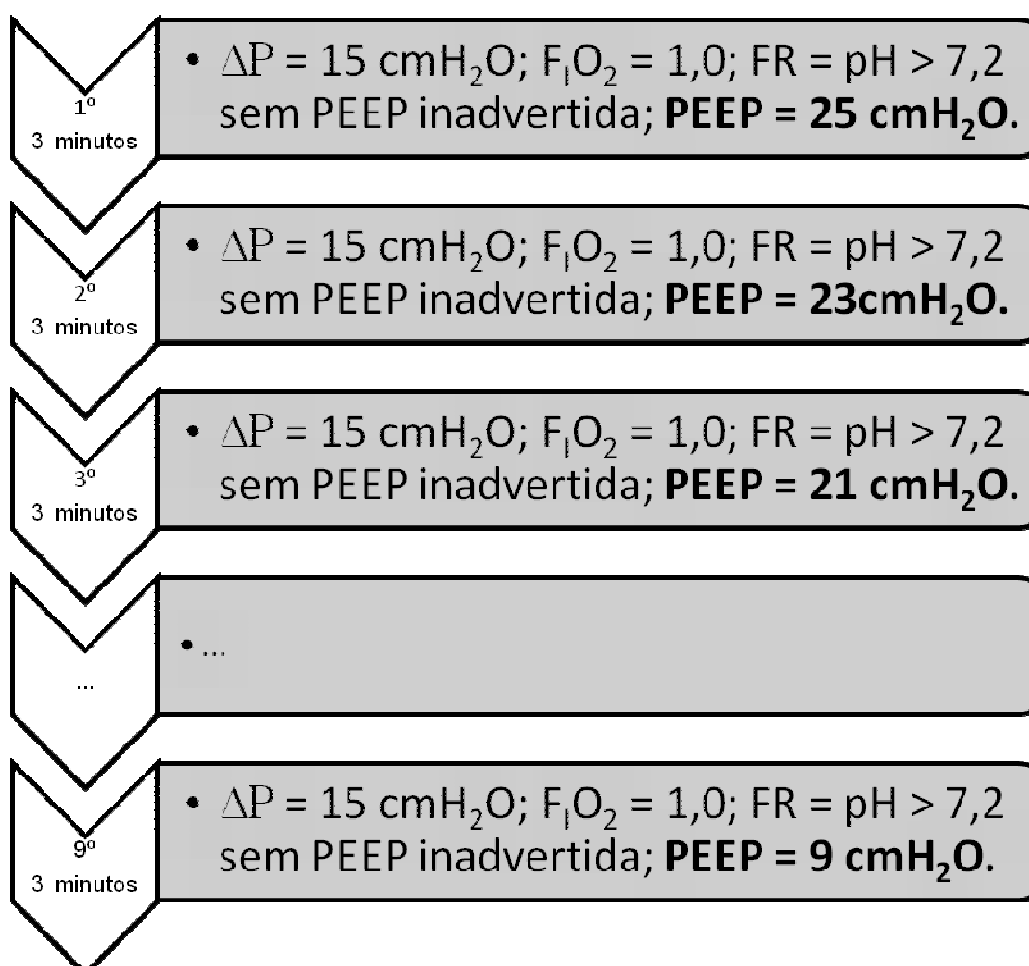


Diagrama 3.9 Diagrama da titulação decrescente da PEEPs em PCV. Titulação realizada em (PCV) com um delta de pressão (ΔP) de $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ e frequência respiratória (FR) ajustada para manter um pH acima de 7,2 sem presença de PEEP inadvertida (preferencialmente < 40 ciclos/min). Ao longo da manobra, somente a PEEP era reduzida de $25 \text{ cmH}_2\text{O}$ até $9 \text{ cmH}_2\text{O}$, em passos de $2 \text{ cmH}_2\text{O}$, após 3 minutos em cada nível de PEEP.

3.6.4.8. AJUSTE VENTILATÓRIO PÓS-RECRUTAMENTO FINAL

Depois de realizado todo o protocolo de recrutamento e titulação decrescente da PEEP, os parâmetros ventilatórios retornaram aos parâmetros pré-protocolo com exceção da PEEP que era ajustada 3 cmH₂O acima da PEEP correspondente à menor elastância linear (E_{RS}) medida durante à titulação decrescente da PEEP em VCV. Em seguida, 10 minutos após a estabilização nos parâmetros, era coletada uma última alíquota de sangue para análise gasométrica (Diagrama 3.10).

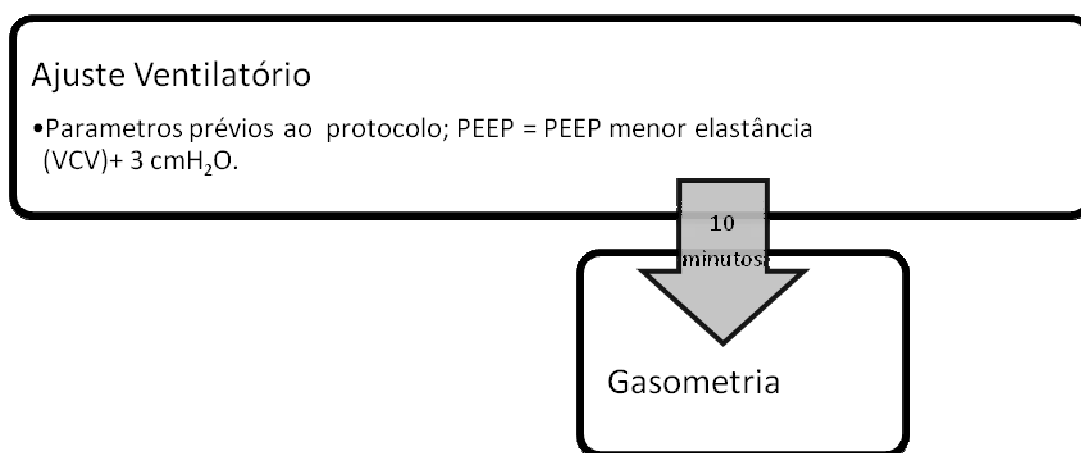


Diagrama 3.10 Diagrama do ajuste Ventilatório após protocolo experimental. Os ajustes ventilatórios foram os mesmos prévios ao protocolo experimental com exceção da PEEP que foi ajustada 3 cmH₂O acima da PEEP correspondente à menor elastância durante Titulação Decrescente da PEEP em VCV e após 10 minutos foi coletada nova gasometria.

3.6.5. INTERVENÇÕES PARA A CORREÇÃO DA INSTABILIDADE HEMODINÂMICA

A terapia de resgate para a correção da instabilidade hemodinâmica foi sempre determinada pelo médico intensivista e em conformidade com os protocolos clínicos da instituição. Somente foi utilizada em um paciente que necessitou de reposição de fluidos (colóides ou cristalóides).

Preferencialmente as diretrizes globais para o controle hídrico deveriam estar de acordo com as diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* (2008) e a reposição de fluidos (colóides ou cristalóides) deveria ser inicialmente utilizada para manter a pressão venosa central > 12 cmH₂O, a pressão arterial média ≥ 65 mmHg e a SVO₂ $\geq 70\%$. Caso ocorresse insucesso na restauração da pressão arterial e perfusão orgânica adequada deveria ser iniciada a terapia com agentes vasopressores com o uso da norepinefrina ou dopamina (através de um acesso venoso) ou uso de vasopressina naqueles pacientes com choque refratário. Nos pacientes com baixo débito cardíaco apesar da ressuscitação hídrica, a dobutamina poderia ser utilizada para aumentar o débito cardíaco e, caso utilizada na presença de baixa pressão arterial, deveria ser combinada com terapia vasopressora.

3.6.6. SISTEMAS PARA MONITORAÇÃO DE SINAIS BIOLÓGICOS

Por segurança elétrica todos os equipamentos utilizados neste estudo foram conectados a um transformador isolador ISOBOX ISSO 1000VA (Toroidal®, Brasil).

3.7. Transdutores para aquisição de sinais

A pressão de vias aéreas (Paw) foi medida a partir de uma conexão (tomada da Paw) disposta na entrada do tubo endotraqueal e ligada através de um tubo flexível de aproximadamente 30 cm a um transdutor de pressão 163PC01D48 (Honeywell, EUA). O fluxo foi medido por um pneumotacógrafo de orifício variável (Hamilton Medical, Suíça), posicionado entre a tomada da Paw e o “Y” do circuito de ventilação e conectado por tubos flexíveis de igual comprimento (aproximadamente 30 cm) a um transdutor diferencial 176PC07HD2 (Honeywell, EUA) (Figuras 3.2, 3.3, 3.4). Ambos os sinais foram amplificados e filtrados em 33 Hz por filtros ativos passa-baixas Butterworth de 4ª ordem, com saídas entre ± 5 Volts.



Figura 3.2 Disposição das conexões para medida de pressão de vias aéreas e fluxo. A tomada de pressão de vias aéreas (conector branco) é conectada entre o tubo endotraqueal e o pneumotacógrafo de orifício variável (conector em azul) posicionado entre a tomada da Paw e o “Y” do circuito de ventilação.

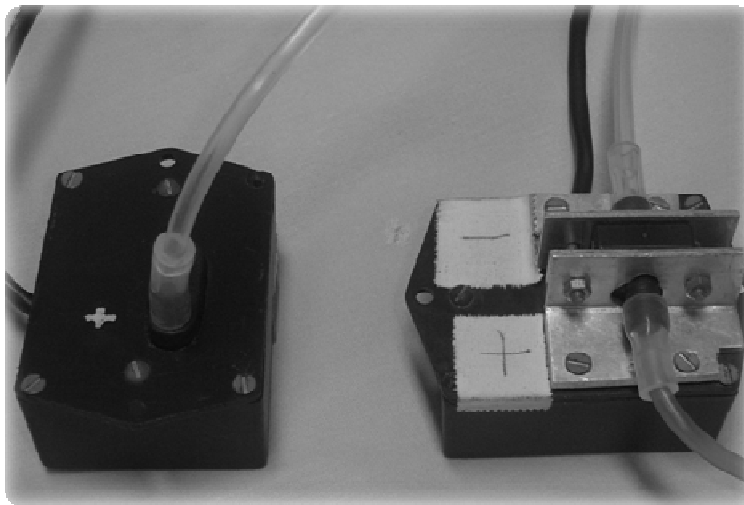


Figura 3.3 Transdutores de pressão e fluxo. A esquerda, observa-se o tubo conector da tomada de Paw conectado ao transdutor de pressão 163PC01D48 (Honeywell, EUA) e a direita, os tubos do pneumotacógrafo de orifício variável (Hamilton Medical, Suíça) conectados ao transdutor diferencial de pressão 176PC07HD2 (Honeywell, EUA).



Figura 3.4 Vista panorâmica do Módulo de Transdutores para Mecânica Respiratória (MOTRAMERE) nº 005 utilizado para aquisição dos sinais. Módulo composto por 3 transdutores de pressão numerados de 1 a 3, um transdutor de pressão diferencial nº4 e o sistema para pré-condicionamento dos sinais.

Os sinais de Paw e fluxo foram digitalizados via conversor analógico-digital NI 6008 (National Instruments, USA) (Figura 3.5) e armazenados em um computador portátil pelo programa DAS (Figura 3.6) construído para o propósito (PINO *et al.*, 2004) operando em *LabView* versão 8.2 (National Instruments, USA). A frequência de amostragem da placa A/D foi fixada em 200 Hz por canal, configuração de entrada do terminal no modo RSE (*Reference Single Ended*), saída de -10 a + 10 volts.

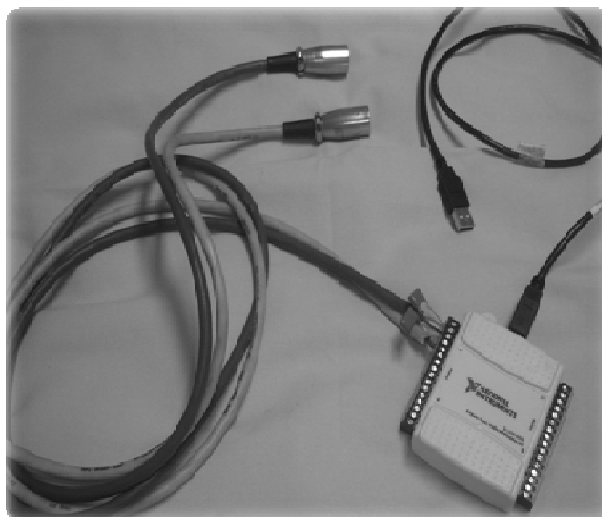


Figura 3.5 Conversor analógico-digital de 12 bits NI 6008 (National Instruments, USA).

3.7.1.1. APLICATIVO PARA AQUISIÇÃO DE SINAIS (DATA ACQUISITION SYSTEM – DAS)

O *Data Acquisition System* (DAS) é um sistema para aquisição de dados escrito em linguagem G na plataforma *LabView* 8.2. Atualmente é executável em qualquer microcomputador portátil (laptop) com uma configuração mínima compatível com microprocessador de 800 Mhz com 128 MB de memória RAM e sistema operacional Windows, sob o *LabView* 8.2.

A estrutura do programa DAS permitiu que todas as funções de configuração e programação fossem utilizadas, enquanto a aquisição de sinais estava desligada e permitiu o acesso a todas as funções de cálculo e processamento quando a aquisição de sinais estava em andamento. O DAS coletava e distribuía os sinais a todas as funções de processamento. Durante este período os sinais foram exibidos em monitor de vídeo e puderam ser salvos em disco (Figura 3.6).



Figura 3.6 Tela do monitor do Data Acquisition System (DAS) durante aquisição de sinais de Fluxo (sinal superior) e Paw (sinal inferior).

3.7.1.2. CALIBRAÇÃO DOS TRANSDUTORES DE PRESSÃO E FLUXO

A calibração do transdutor de pressão foi realizada com uma rotina do programa DAS que ajustou um coeficiente de um polinômio de primeira ordem pelo Método dos Mínimos Quadrados (MMQ) em relação ao sinal referência dado por uma coluna de água, calibrada na faixa entre -10 e 100 cmH₂O, em degraus de 2 cmH₂O.

A calibração do pneumotacógrafo para sinal de fluxo foi realizada imediatamente antes de cada experimento com os pacientes sendo ventilados conforme o item *Ajuste Ventilatório Inicial para Inclusão*. O sinal de fluxo era gravado por dois minutos seguido por uma pausa de 10 segundos ao final. Em seguida, imediatamente processado *offline* por um algoritmo escrito em *Matlab 2006* (MathWorks Inc., Natick, MA) que calculou pelo MMQ, os coeficientes de um polinômio de terceira ordem que melhor se ajustavam ao sinal do fluxo cuja integração numérica, ciclo a ciclo, fosse igual ao V_T pré-determinado pelo operador, sendo o fluxo zerado no começo de cada inspiração.

3.7.2. PROCESSAMENTO DOS SINAIS

Os sinais de P_{aw} e fluxo, salvos pelo DAS, foram importados e processados pelo *software* MECANICA (Pino *et al.*, 2004) operado em *Matlab 2006*. Os ciclos respiratórios foram detectados a partir dos sinais de fluxo e pressão.

Antes do processamento, o sinal de fluxo passou por uma inspeção visual para que fossem identificados possíveis desajustes da linha de base. O critério adotado para identificação do desajuste da linha de base foi a presença de uma linha de base diferente de zero, no gráfico fluxo *versus* tempo, na ausência de fluxo inspiratório e expiratório. Caso confirmado, o sinal de fluxo era corrigido atribuindo um ganho ao sinal de fluxo para deslocar o linha de base para o ponto zero no eixo y.

Em seguida o volume foi calculado pela integral numérica do fluxo, utilizando a rotina *VCOR ciclo a ciclo* (volume corrigido ciclo a ciclo) e posteriormente ajustada pela rotina *volume* no modo *RESET*. Basicamente, na rotina *VCOR ciclo a ciclo* os V_{TS} inspiratório e expiratório foram calculados como a integral do sinal de fluxo, e em seguida, foram corrigido por um índice de correção, determinado pela razão entre os V_{TS} inspiratório e expiratório. Na rotina *RESET* o V_T foi calculado pela integral numérica do sinal de fluxo, sendo zerando no começo de cada inspiração. Para que possíveis “ruídos” (esforços inspiratórios do paciente ou variações elétricas na rede elétrica da UTI) não fossem identificados como ciclo respiratório utilizou-se um limiar de $0.2 \cdot V_T$ (PCI) para identificação do V_T mínimo.

Posteriormente, os sinais de P_{aw} , fluxo e volume foram utilizados para estimativa dos parâmetros de mecânica ventilatória com o MMQ, considerando o modelo unicompartimental homogêneo, descrito pela Equação 12, e o modelo de regressão linear com elastância e resistência dependente, respectivamente, do volume e do fluxo, descrito pela Equação 15. Posteriormente o *stress-index* e $\%E_2$ (Equação 18) foram utilizados para a identificação de RC e HC durante a inspiração. Conforme proposto por ROCHA (2009), o $\%E_2$ foi estimado com o valor absoluto do componente E_2 no denominador, tornando o $\%E_2$ uma função ímpar, e, portanto simétrico de E_2 , para cada valor de E_1 (Equação 30).

$$\%E_2 = 100 \cdot \left(\frac{E_2 \cdot V_T}{E_1 + |E_2| \cdot V_T} \right) \quad (30)$$

3.8. DETERMINAÇÃO DAS PEEPS DE MÁXIMA OXIGENAÇÃO (PEEP_{pO₂Max}), MÍNIMA E₁ (PEEP_{E1Min}) E MÍNIMA E_{RS} (PEEP_{ErsMin})

Para estimativas dos parâmetros da mecânica respiratória, durante à titulação decrescente da PEEP, foi utilizado o minuto final de cada degrau de PEEP, analisando-se os últimos vinte ciclos respiratórios. Optou-se por utilizar o segmento final do sinal original, pois constatou-se menor ruído ou presença de esforços respiratórios voluntários do paciente neste período. Todavia, em alguns casos houve a necessidade do deslocamento temporal deste trecho.

Em relação aos critérios utilizados para a determinação dos valores das PEEPs correspondentes à máxima oxigenação e mínima elastância, durante à titulação decrescente da PEEP, seguem as considerações: A PEEP_{pO₂Max} foi caracterizada como a PEEP na qual se verificava a máxima oxigenação arterial; as PEEP_{E1Min} e PEEP_{ErsMin} foram consideradas, respectivamente, como as PEEPs superiores nas quais E₁ e E_{RS} fossem estatisticamente diferentes de suas correspondentes na PEEP de 25 cmH₂O. Caso não fosse observado nenhuma PEEP_{E1Min} e PEEP_{ErsMin} estatisticamente diferente da PEEP de 25 cmH₂O, a PEEP_{E1Min} e PEEP_{ErsMin} era considerada como sendo a PEEP de 25 cmH₂O.

3.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Seis (7) realizaram o protocolo experimental, parcial ou completamente. As fichas foram colocadas em planilha eletrônica (Microsoft Excel 07™), e posteriormente analisadas com *Matlab 2006* (MathWorks Inc., Natick, MA). Para avaliar a distribuição dos dados (Gaussiana ou não-gaussina) foram utilizados os testes de *Kolmogorov-Smirnov* e *Lillieford*. Por não apresentarem uma distribuição normal conhecida (média igual a zero e desvio padrão igual a um), optou-se por utilizar os testes não-paramétricos de *Kruskal-Wallis One-Way ANOVA* e para comparação múltipla de três ou mais medianas utilizando-se *Kruskal-Wallis*. Utilizou-se também o teste não-paramétrico *Wilcoxon signed ranks* para amostras pareadas. Em todos os casos, adotou-se sempre um valor de $p < 0,05$ para significância estatística.

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS

Os dados demográficos gerais dos pacientes incluídos neste estudo estão apresentados na tabela 4.1. A amostra foi constituída por sete pacientes, quatro mulheres e três homens. O peso corporal ideal variou de 45,5 a 74,6 kg.

Tabela 4.1: Características gerais dos pacientes submetidos ao protocolo experimental após confirmação do diagnóstico de LPA/SARA para uma $F_{iO_2} = 0,6$.

Paciente	Gênero	Idade (anos)	Causa da LPA/SARA	P_aO_2/F_{iO_2}	SAPS II	SOFA	Risco de Morte	Altura (cm)	Tempo VM (hs)	Tempo LPA/SARA (hs)	PCI (Kg)	n° TOT
1	Feminino	67	Broncoaspiração	132,3	50	5	58	170	576	28	61,9	8,5
2	Masculino	26	Pneumonia	181,2	60	15	68	167	26	24	64,15	8,5
3	Masculino	57	Insuficiência Respiratória Aguda	221,2	74	10	88,03	172	30	25	68,7	8
4	Masculino	29	Insuficiência Respiratória Aguda	215,4	61	8	67,02	179	29	24	74,6	8
5	Feminino	60	Sepsemia	146,5	48	9	41,45	163	41	36	55,5	7,5
6	Feminino	71	Pneumonia	128,3	61	7	70,2	160	27	24	52,8	8
7	Feminino	27	Paracoccidiodomicose	116,7	42	7	52,3	152	117	26	45,5	7,5
Mediana	-	57	-	134,9	60	8	67,02	167	30	25	61,9	8
Faixa	-	(26-71)	-	(132,3-221,2)	(42-74)	(5-15)	(41,45-88,03)	(152-179)	(26-576)	(24-36)	(45,5-74,6)	(7,5-8,5)

SAPS II = *simplified acute physiology score*, SOFA = *sequential organ failure assessment score*, Tempo VM = tempo em ventilação mecânica (horas), Tempo LPA/SARA = Tempo do diagnóstico da LPA/SARA, PCI = peso corporal predito, TOT = Tubo oro-traqueal. Valores expressos em mediana e Faixa (mínimo - máximo).

Na Tabela 4.2 observa-se os valores individuais dos parâmetros gasométricos, do equilíbrio ácido-base e do lactato, após os ajustes ventilatórios iniciais. Observa-se que somente a variável P_{aO_2} apresentou diferença estatística após reajuste da F_{iO_2} .

Tabela 4.1.2: Parâmetros gasométricos, do equilíbrio ácido-base e lactato dos pacientes submetidos ao protocolo experimental após ajuste iniciais nos parâmetros ventilatórios para confirmação do diagnóstico de LPA/SARA.

Variável	pH	P_{aCO_2} (mmHg)	P_{aO_2} (mmHg)	P_{aO_2}/F_{iO_2}	HCO_3^- (mmol/L)	Lactato
F_{iO_2}	0,6	1,0	1,0	0,6	1,0	0,6
Paciente						
1	7,5	40,9	45,7	79,4	106,1	132,3
2	7,3	37,4	35,4	90,6	234,5	181,2
3	7,3	45,2	39,5	132,7	322,7	221,2
4	7,4	32,4	31,4	129,2	286,6	215,4
5	7,2	43,3	41,8	87,9	192,7	146,5
6	7,3	42,0	40,0	77,0	184,0	128,3
7	7,3	54,2	54,8	70,0	89,4	116,7
Mediana	7,3	42,7	40,9	83,7	188,4 ⁺	134,9
Faixa	(7,2-7,5)	(40,9-54,2)	(39,5-54,8)	(70-132,7)	(89,4-322,7)	(132,3-221,2)
					(19,3-30,3)	(15,9-29,0)
						(0,8-2,4)
						(0,8-2,1)

⁺ Símbolo atribuído para variável com diferença significativa ($p < 0,05$) quando comparado com o seu correspondente antes da alteração da F_{iO_2} para 1,0. Valores expressos em mediana e faixa (mínimo - máximo). ** Parâmetro não analisado devido à falta de reagente.

4.2. MECÂNICA VENTILATÓRIA

4.2.1. TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP NO MODO VOLUME CONTROLADO (VCV)

Para análise da mecânica respiratória, um dos pacientes (número sete) foi excluído devido à presença de esforços respiratórios durante todo o protocolo, mesmo após realização do bloqueio neuromuscular.

As tabelas com os valores medianos e as faixas de variação dos parâmetros estimados de E_{rs} , E_1 , $\%E_2$, *stress index*, V_T , VM e PEEP, durante titulação decrescente da PEEP em VCV, estão dispostas nos anexos IV, V e VI. No anexo VII e VIII, seguem as tabelas com os valores do pH, pO_2 , pCO_2 , HCO_3^- , BE, lactato, PAM, FC, S_aO_2 e S_pO_2 .

Em seguida, nas figuras 4.1, 4.2 e 4.3 observam-se o comportamento dinâmico mediano individual da E_{rs} (porção superior), E_1 (porção média) e da oxigenação (porção inferior) em função da PEEP para os 6 pacientes. Foram indicadas nos gráficos (círculos) as PEEPs correspondentes aos valores de menor elastância, $PEEPE_{1Min}$, $PEEPE_{rsMin}$, e $PEEP_{pO_2Max}$. Na figura 4.4 visualiza-se a multicomparação entre as $PEEPE_{1Min}$, $PEEPE_{rsMin}$ e $PEEP_{pO_2Max}$.

Na figura 4.1 é possível verificar que o paciente 1 (esquerda) apresentou um valor igual para $PEEP_{E_{rs}Min}$ e $PEEP_{E_{1}Min}$ e superior para $PEEP_{pO_{2}Max}$, correspondendo, respectivamente, a 17 cmH₂O, 17 cmH₂O e 23 cmH₂O. No paciente 2 (direita) não apresentou diferença para as $PEEP_{E_{rs}Min}$, $PEEP_{E_{1}Min}$ e da $PEEP_{pO_{2}Max}$, correspondendo, respectivamente, a 21 cmH₂O, 21 cmH₂O e 21 cmH₂O.

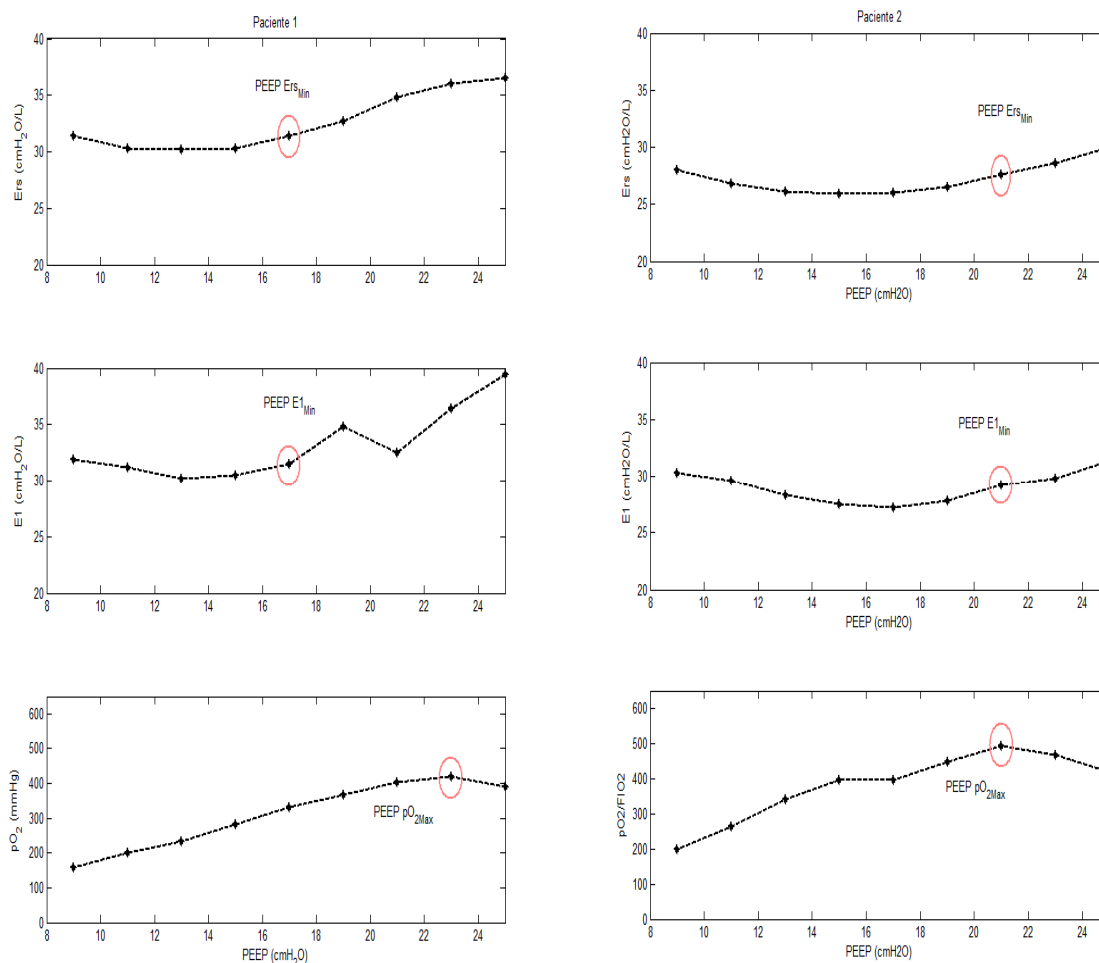


Figura 4.1 Dinâmica da elastância e da oxigenação nos pacientes 1 e 2 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação em volume controlado. Na porção superior o comportamento dinâmico da E_{rs} ; na porção média o comportamento dinâmico do E_1 e na porção inferior o comportamento dinâmico da oxigenação. Os círculos delimitam as PEEPs de menor elastância ($PEEP_{E_{rs}Min}$ e $PEEP_{E_1Min}$) e de máxima oxigenação ($PEEP_{pO_{2}Max}$). Os valores são expressos como valores absolutos para oxigenação e medianos para a elastância (E_{rs} e E_1).

No paciente 3 (esquerda) observou-se que a $PEEP_{E1Min}$ possui um valor superior entre as $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{pO_{2Max}}$ correspondendo, respectivamente, a 25 cmH₂O, 21 cmH₂O e 21 cmH₂O. O paciente 4 apresentou um padrão no qual as $PEEP_{ErsMin}$, $PEEP_{E1Min}$ e $PEEP_{pO_{2Max}}$ foram, respectivamente, 9 cmH₂O, 13 cmH₂O, 23 cmH₂O.

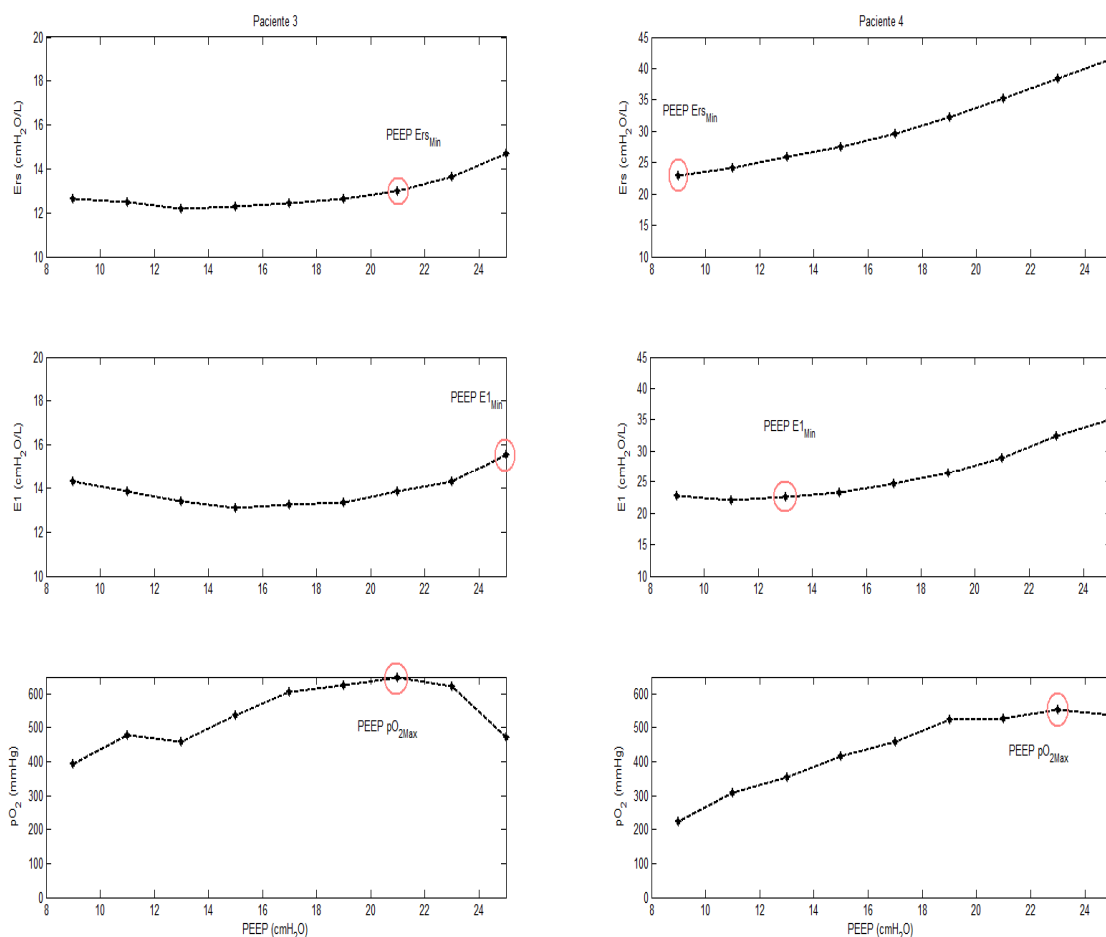


Figura 4.2 Dinâmica da elastância e da oxigenação nos pacientes 3 e 4 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação em volume controlado. Na porção superior o comportamento dinâmico da E_{rs} ; na porção média o comportamento dinâmico do E_1 e na porção inferior o comportamento dinâmico da oxigenação. Os círculos delimitam as PEEPs de menor elastância ($PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$) e de máxima oxigenação ($PEEP_{pO_{2Max}}$). Os valores são expressos como valores absolutos para oxigenação e medianos para a elastância (E_{rs} e E_1).

Um comportamento similar ao pacientes 1 para a distribuição das $PEEP_{ErsMin}$, $PEEP_{E1Min}$ e $PEEP_{pO_{2Max}}$ também foi reportado para o paciente 5, correspondendo, respectivamente, a 9 cmH₂O, 17 cmH₂O, 23 cmH₂O. No paciente 6, observou-se que embora houvesse um nível de PEEP cuja E_{rs} e a E_1 fossem aparentemente inferiores às reportadas para a $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$, esta não foi considerada pois não houve diferença estatística. Neste paciente, as $PEEP_{ErsMin}$, $PEEP_{E1Min}$ e $PEEP_{pO_{2Max}}$ foram, respectivamente, 17 cmH₂O, 21 cmH₂O e 17 cmH₂O.

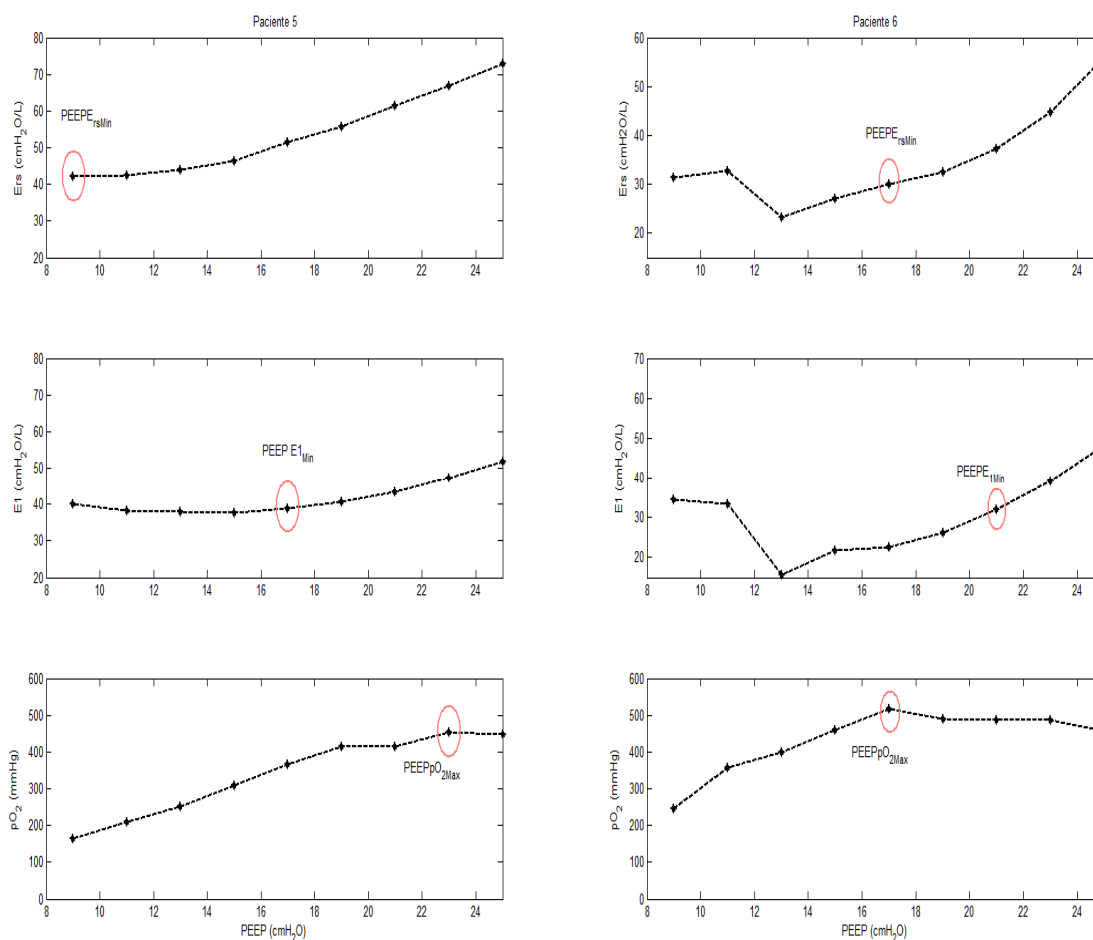


Figura 4.3 Dinâmica da elastância e da oxigenação nos pacientes 5 e 6 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação em volume controlado. Na porção superior o comportamento dinâmico da E_{rs} ; na porção média o comportamento dinâmico do E_1 e na porção inferior o comportamento dinâmico da oxigenação. Os círculos delimitam as PEEPs de menor elastância ($PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$) e de máxima oxigenação ($PEEP_{pO_{2Max}}$). Os valores são expressos como valores absolutos para oxigenação e medianos para a elastância (E_{rs} e E_1).

Os valores medianos e a variações das $PEEP_{ErsMin}$, $PEEP_{E1Min}$ e $PEEP_{pO2Max}$, durante a manobra da titulação decrescente da PEEP em VCV, foram, respectivamente, de 17 cmH_2O (9-21 cmH_2O), 19 cmH_2O (13-25 cmH_2O) e 22 cmH_2O (17-23 cmH_2O), não sendo observada nenhuma diferença estatística das PEEPs ($p = 0.093$) (Figura 4.4).

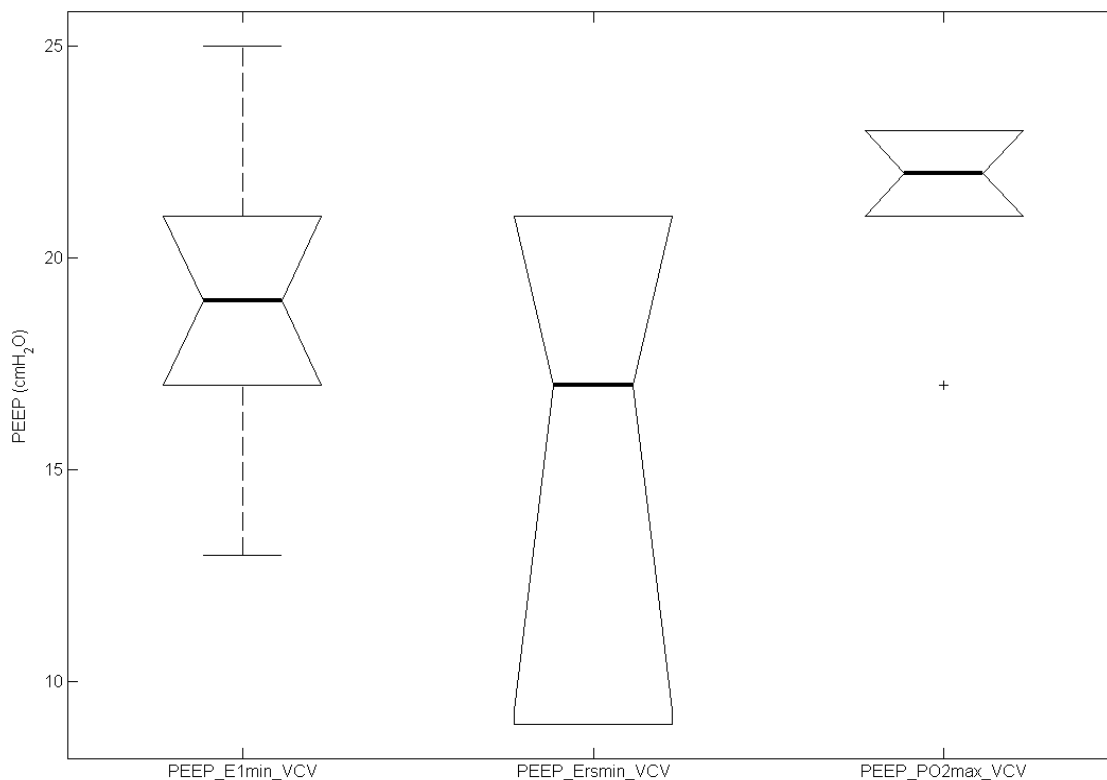


Figura 4.4 Boxplot das $PEEP_{ErsMin}$, $PEEP_{E1Min}$ e $PEEP_{pO2Max}$ ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em modo ventilatório volume controlado. Nenhuma diferença estatística entre as $PEEP_{ErsMin}$, $PEEP_{E1Min}$ e $PEEP_{pO2Max}$ foi constatada, $p = 0.093$. $PEEP_{Ersmin_VCV}$ = PEEP de mínima E_{rs} no obtida em volume controlado, $PEEP_{E1min_VCV}$ = PEEP de mínima E_1 no obtida em modo volume controlado, $PEEP_{PO2max_VCV}$ = PEEP de máxima oxigenação obtido em modo volume controlado. O boxplot representa os valores mínimo, 1º e 3º quartil e máximo, com a mediana ilustrada pela linha mais espessa no interior da caixa e o *outlier* representado por uma cruz.

O comportamento dinâmico mediano individual da FC (porção superior) e da PAM (porção inferior) em função da PEEP é observado nas Figuras 4.5, 4.6 e 4.7.

Durante a titulação da PEEP em VCV, o paciente 1 (esquerda) encontrava-se em infusão contínua de noradrenalina (2 ml/hora) e morfina (3 ml/hora), sendo constatado uma redução da PAM durante decremento da PEEP. No paciente 2, uma taquicardia foi observados no longo de toda a titulação, mesmo estando em infusão contínua de Noradrenalina (9 ml/hora), Morfina (2 ml/hora) e Midazolam (12 ml/hora).

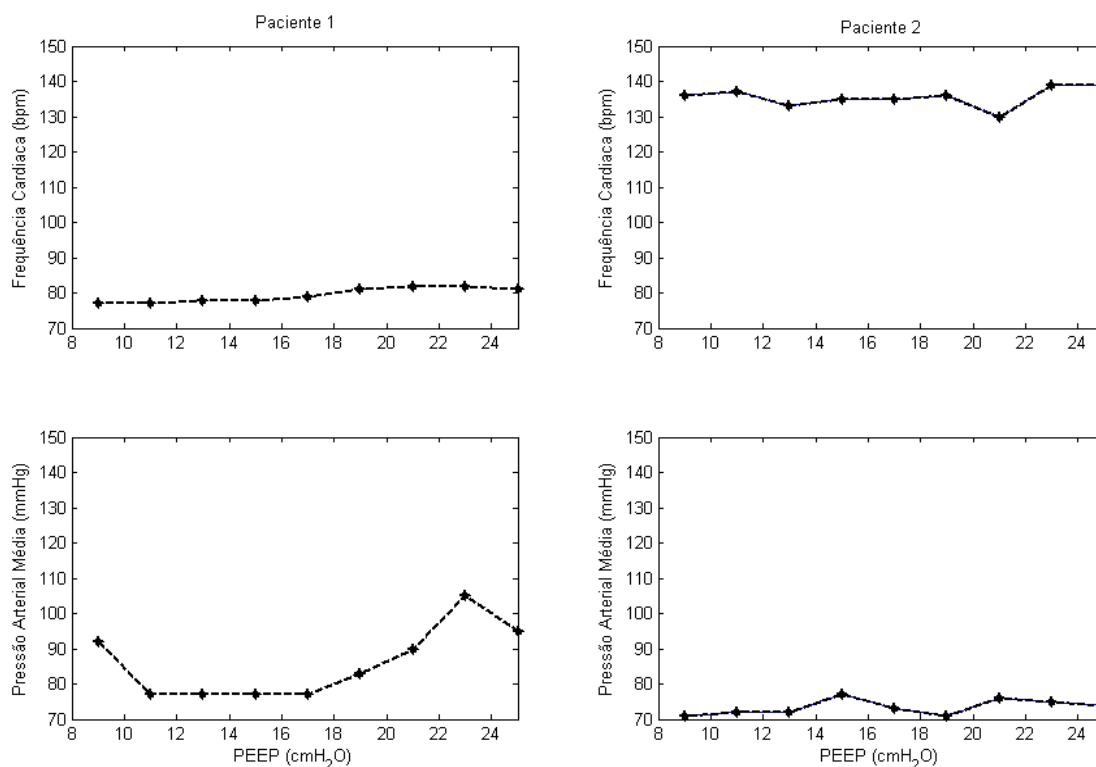


Figura 4.5 Dinâmica da frequência cardíaca e da pressão arterial média nos pacientes 1 e 2 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação em volume controlado. Porção superior, comportamento dinâmico da frequência cardíaca e porção inferior, comportamento dinâmico da pressão arterial média.

No paciente 3, a sedação foi mantida pela infusão contínua de Midazolam (5ml/hora) e Fentanil (3ml/hora) e durante a titulação da PEEP, observou-se uma redução da FC e da PAM. No paciente 4, uma taquicardia e redução da PAM foram observados no final da titulação em VCV, mesmo estando em infusão contínua de Noradrenalina (3ml/hora), Morfina (3ml/hora) e Midazolam (15 ml/hora).

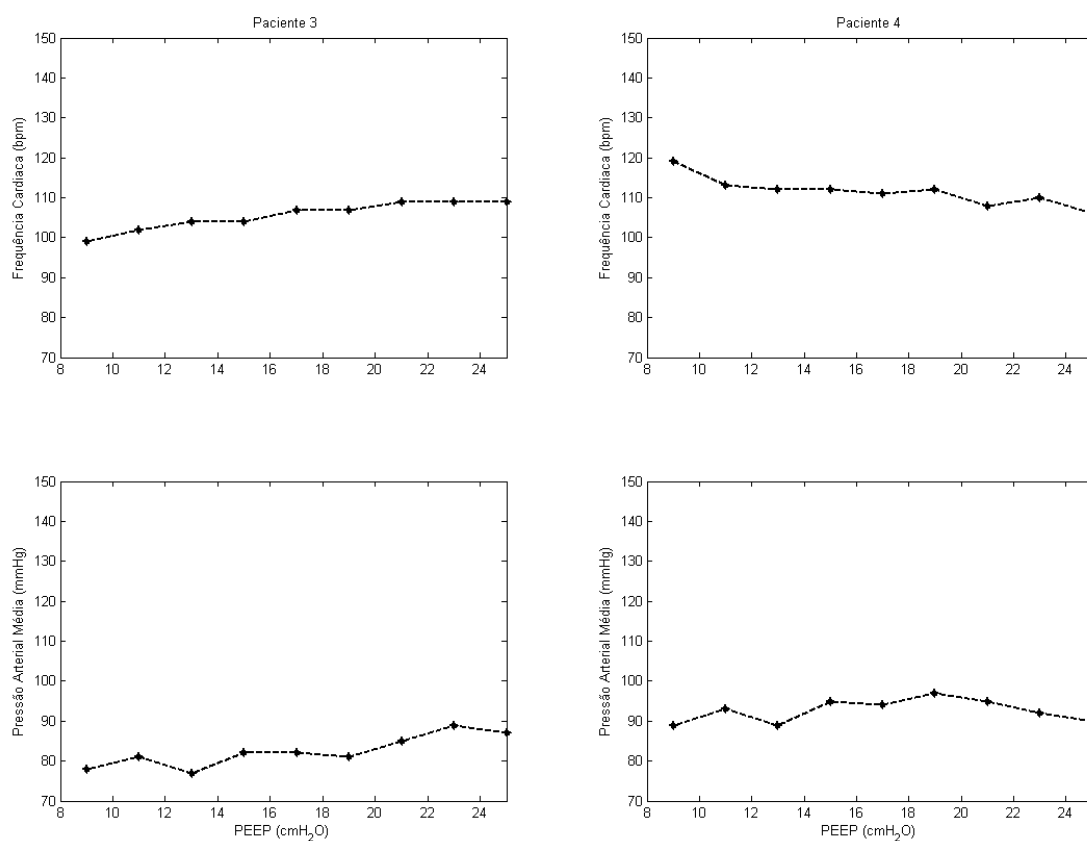


Figura 4.6 Dinâmica da frequência cardíaca e da pressão arterial média nos pacientes 3 e 4 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação volume controlado. Porção superior, comportamento dinâmico da frequência cardíaca e porção inferior, comportamento dinâmico da pressão arterial média..

Durante redução progressiva da PEEP, constatou-se uma diminuição dos valores da FC e PAM no paciente 5 mesmo estando em infusão contínua de Noradrenalina (14ml/hora) e Morfina (4ml/hora) . O paciente 6 encontrava-se em infusão contínua de Noradrenalina (3 ml/hora), Fentanil (10 ml/hora) e Midazolam (15 ml/hora).

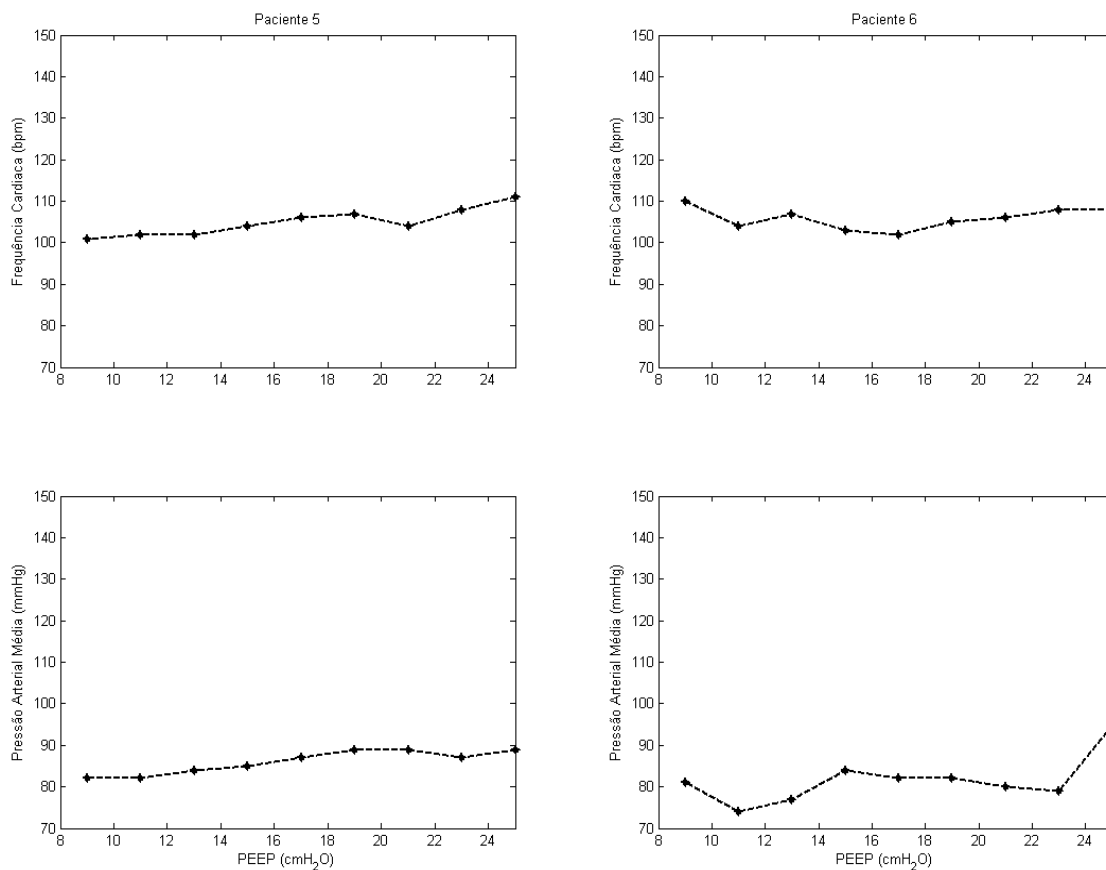


Figura 4.7 Dinâmica da frequência cardíaca e da pressão arterial média nos pacientes 5 e 6 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação volume controlado. Porção superior, comportamento dinâmico da frequência cardíaca e porção inferior, comportamento dinâmico da pressão arterial média.

O comportamento dinâmico mediano individual do %E₂ (porção superior) e do *stress index* (porção inferior) em função da PEEP, é visto nas Figuras 4.8, 4.9 e 4.10 e a correlação entre estes índices na Figura 4.11.

No paciente 1, constatou-se um padrão de recrutamento cíclico independente do nível de PEEP e no paciente 2, observou-se um de-recrutamento, durante à titulação decrescente da PEEP em VCV.

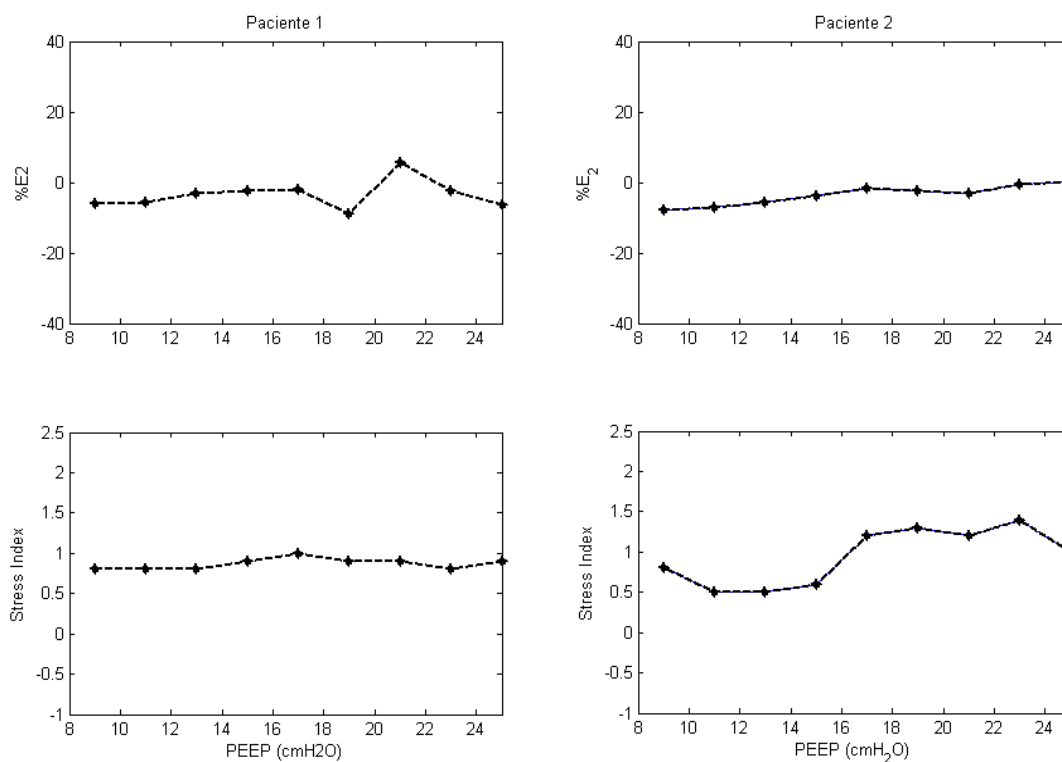


Figura 4.8 Dinâmica do %E₂ e do *stress index* nos pacientes 1 e 2 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação volume em controlado. Porção superior, comportamento dinâmico da %E₂ e porção inferior, comportamento dinâmico do *stress index*. Os valores são expressos como valores medianos.

Um padrão de recrutamento cíclico foi visto no paciente 3, independentemente do nível de PEEP, e um padrão de hiperdistensão no paciente 4, durante titulação decrescente da PEEP.

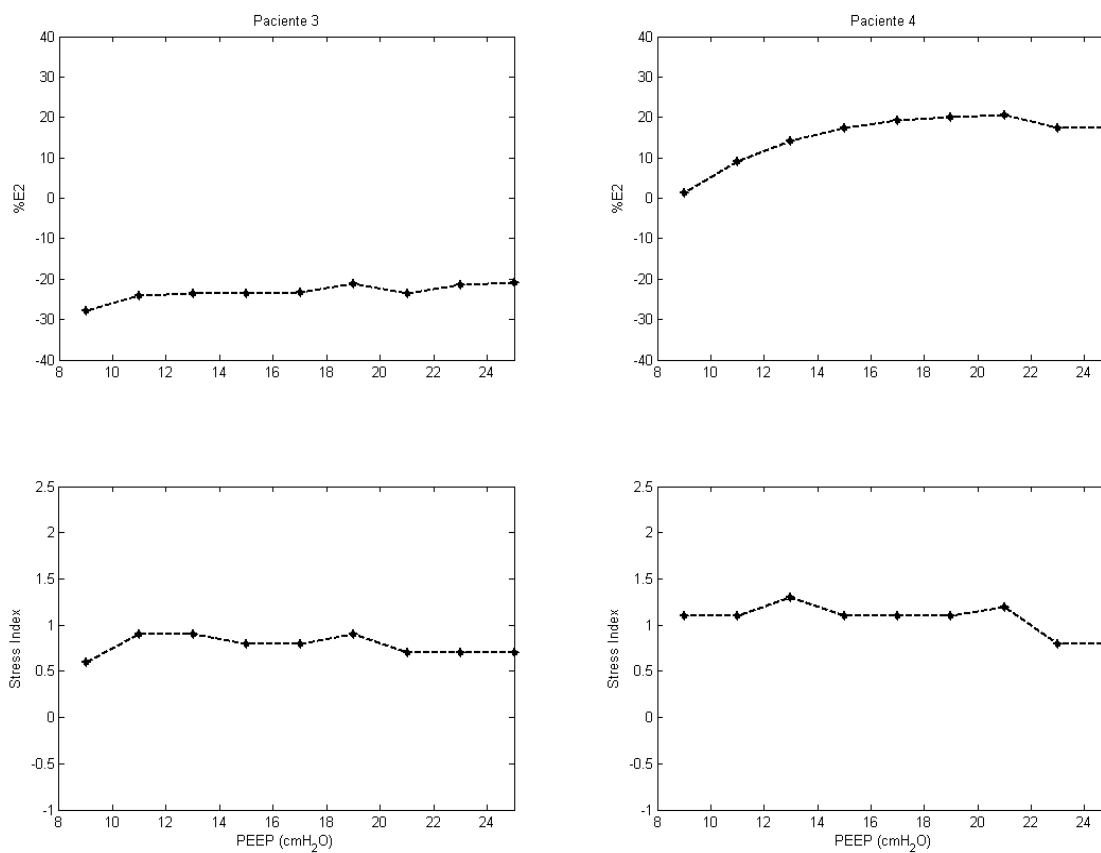


Figura 4.9 Dinâmica do %E2 e do *stress index* nos pacientes 3 e 4 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação em volume controlado. Porção superior, comportamento dinâmico do %E2 e porção inferior, comportamento dinâmico do *stress index*. Os valores são expressos como valores medianos.

Similarmente, também se constatou um padrão de hiperdistensão nos pacientes 5 e 6, durante a titulação da PEEP quando observamos o %E₂. No paciente 6, esforços respiratórios foram observados durante a PEEP de 15 cmH₂O a 11 cmH₂O.

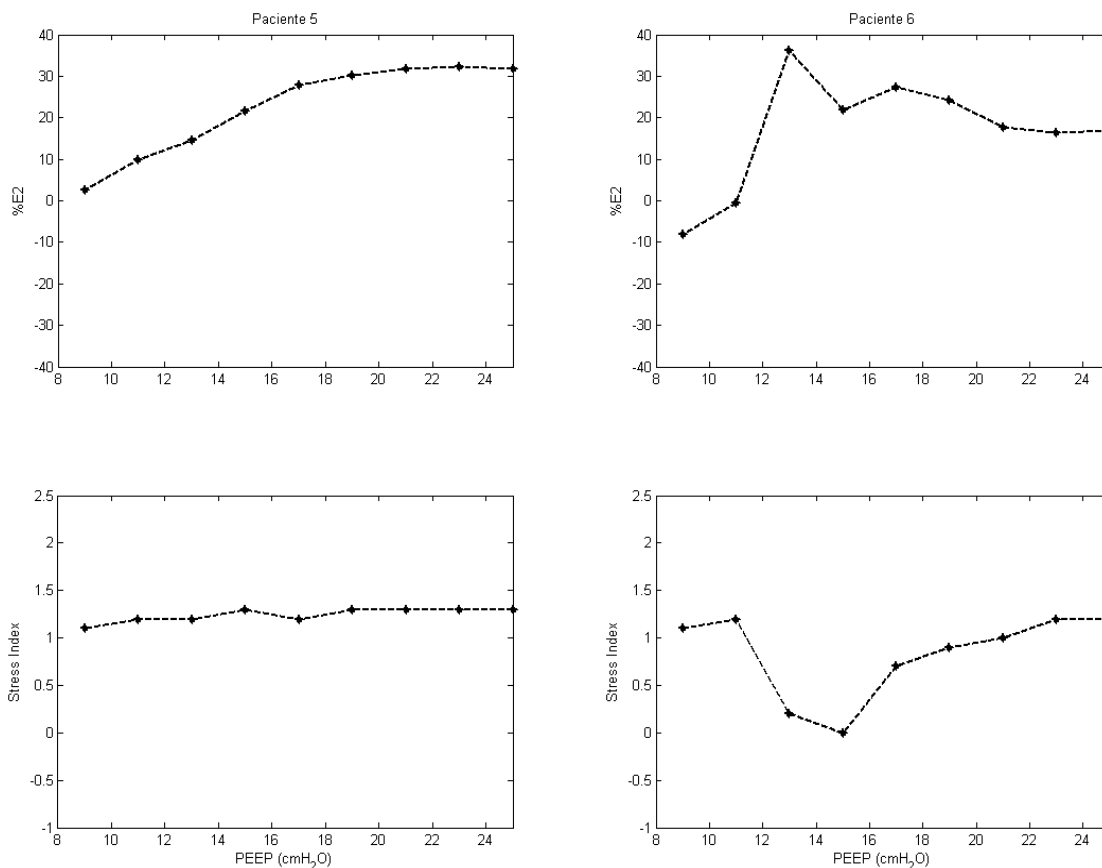


Figura 4.10 Dinâmica do %E₂ e do *stress index* nos pacientes 5 e 6 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação em volume controlado. Porção superior, comportamento dinâmico da %E₂ e porção inferior, comportamento dinâmico do *stress index*. Os valores são expressos como valores medianos.

O coeficiente da correlação (r) entre o $\%E_2$ e *stress index*, durante à titulação decrescente da PEEP em VCV, foi de 0,2857 ($p=0,0362$) e um coeficiente de determinação (r^2) de 0,1126. Assim, constatou-se a ocorrência de correlação positiva e fraca entre os índices, sendo somente 8,16% da variação do *stress index* decorrente da variação do $\%E_2$.

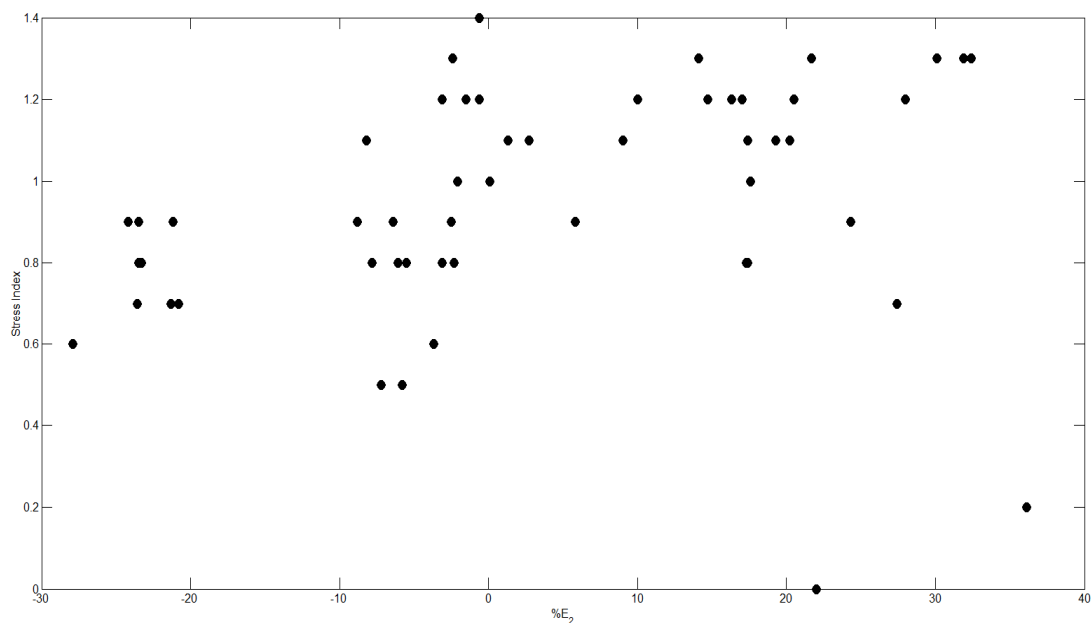


Figura 4.11 Correlação entre os valores de $\%E_2$ e *Stress index* ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação volume controlado. Correlação para todos os pacientes e para todos os valores de PEEP.

4.2.2. TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP NO MODO PRESSÃO CONTROLADA (PCV)

A tabela com os valores medianos e as faixas de variação dos parâmetros estimados da E_{rs} e E_l durante titulação decrescente da PEEP em PCV, está disposta no anexo IX e X. No anexo XI, segue a tabela com os valores da PAM, FC e S_pO_2 .

Em seguida, nas figuras 4.12, 4.13 e 4.14 observam-se o comportamento dinâmico mediano individual da E_{rs} (porção superior) e E_l (porção inferior) em função da PEEP para os 6 pacientes. Foram indicadas nos gráficos (círculos) as PEEPs correspondentes aos valores de menor elastância E_l , $PEEPE_{lMin}$, e E_{rs} , $PEEPE_{rsMin}$. Subsequente, na figura 4.15 visualiza-se a multicomparação entre as $PEEPE_{lMin}$ e $PEEPE_{rsMin}$ durante titulação da PEEP em PCV.

Na figura 4.12 é possível verificar que o paciente 1 (esquerda), apresentou um valor inferior para $PEEP_{ErsMin}$ em relação a $PEEP_{E1Min}$, correspondendo, respectivamente a 15 cmH₂O e 25 cmH₂O. No paciente 2 (direita), a $PEEP_{ErsMin}$ e a $PEEP_{E1Min}$ apresentaram valores similares de 21 cmH₂O.

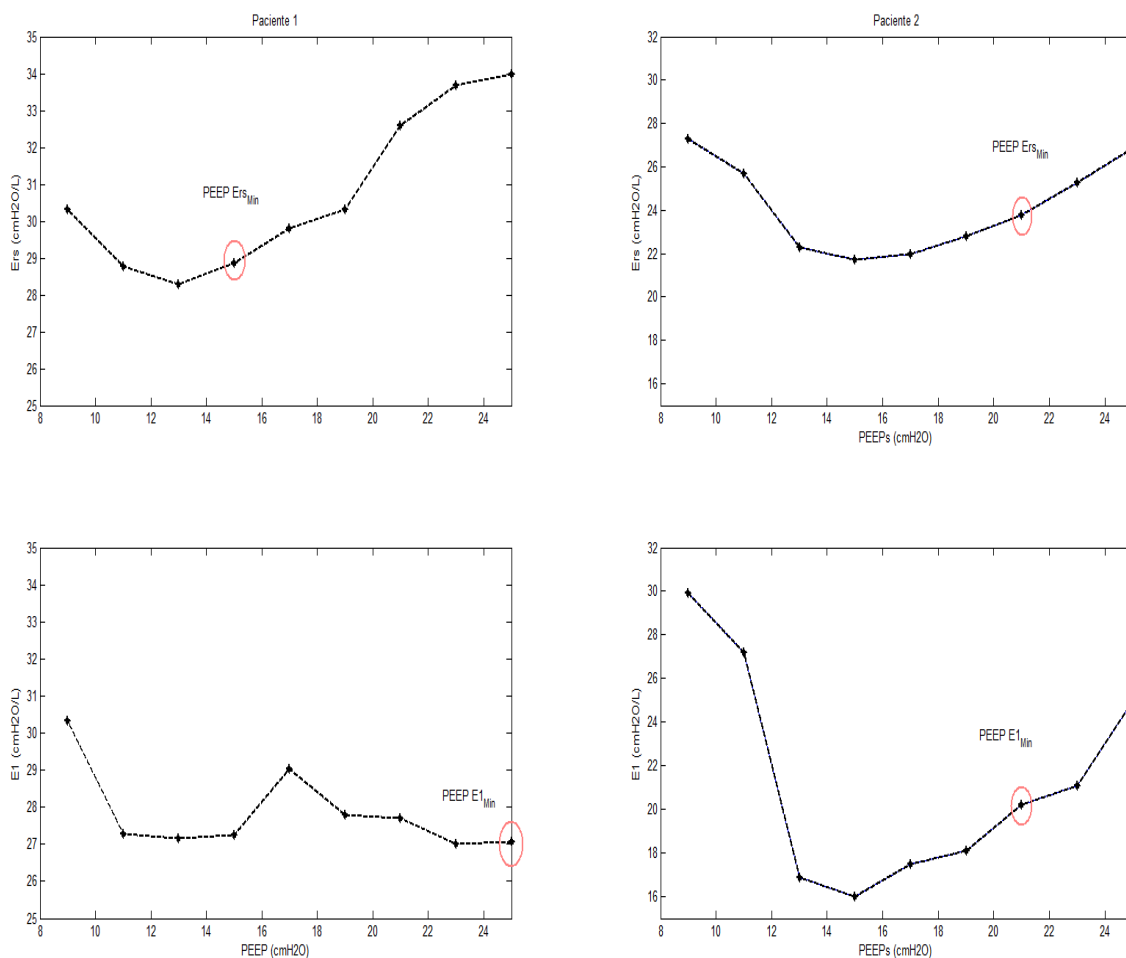


Figura 4.12 Dinâmica da elastância nos pacientes 1 e 2 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em modo pressão controlada. Na porção superior o comportamento dinâmico da E_{rs} , na porção inferior o comportamento dinâmico do E_1 . Os círculos delimitam as PEEPs de menor elastância ($PEEP_{ErsMin}$, $PEEP_{E1Min}$). Os valores são apresentados como valores medianos para a elastância (E_{rs} e E_1).

No paciente 3 (esquerda), a $PEEP_{ErsMin}$ apresentou um valor inferior do que a $PEEP_{E1Min}$ (17 cmH₂O e 19 cmH₂O). No paciente 4 (direita), também constatou-se os mesmos valores para as $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$, do que no paciente 3, sendo, respectivamente de 17 cmH₂O e 19 cmH₂O.

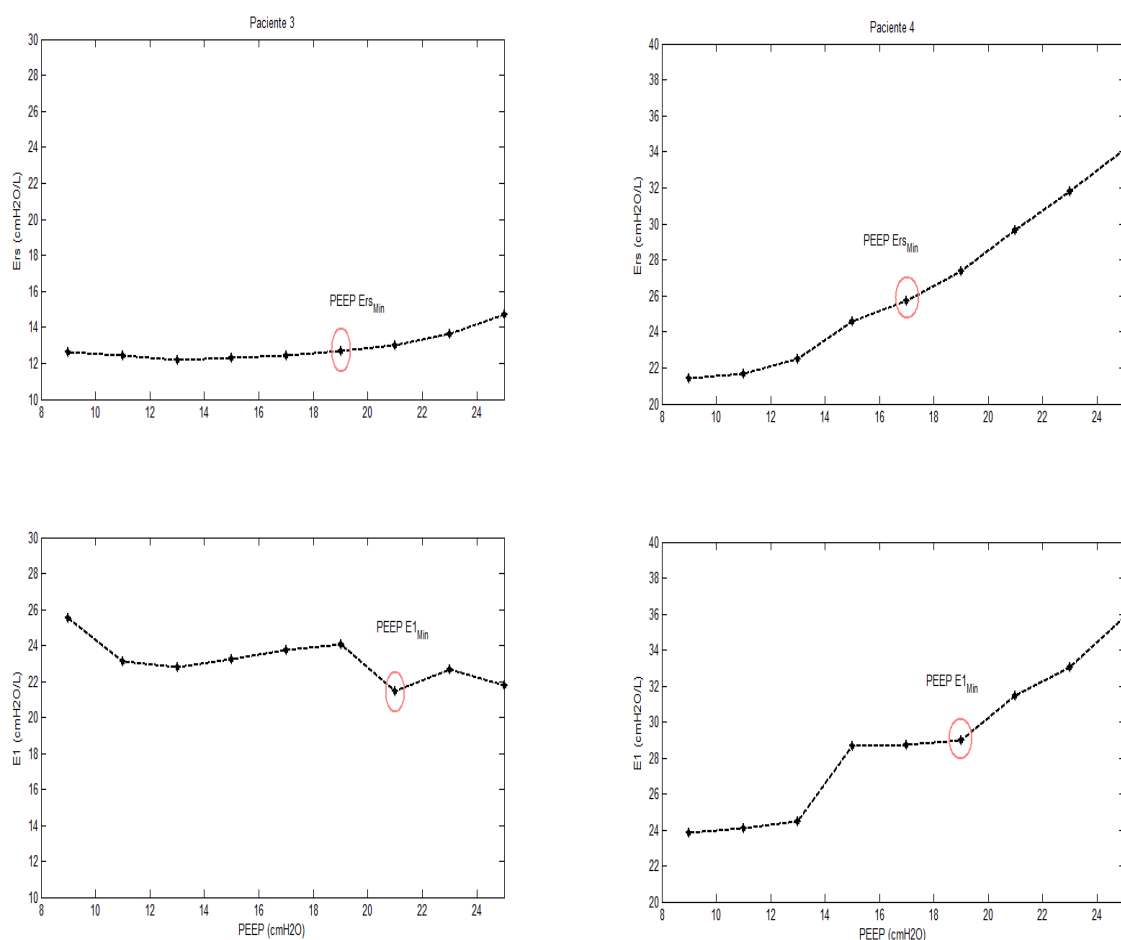


Figura 4.13 Dinâmica da elastância nos pacientes 3 e 4 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em modo pressão controlada. Na porção superior o comportamento dinâmico da E_{rs} , na porção inferior o comportamento dinâmico do E_1 . Os círculos delimitam as PEEPs de menor elastância ($PEEP_{ErsMin}$, $PEEP_{E1Min}$). Os valores são apresentados como valores medianos para a elastância (E_{rs} e E_1).

No paciente 5 (esquerda), observou-se que a $PEEP_{ErsMin}$ apresentou um valor similar ao da $PEEP_{E1Min}$ correspondendo, respectivamente, 17 cmH_2O e 17 cmH_2O . No paciente 6 (direita), também observou-se um comportamento similar aos pacientes 2 e 5 para a distribuição das $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$, correspondendo aos seguintes valores de PEEPs, respectivamente, 17 cmH_2O e 17 cmH_2O .

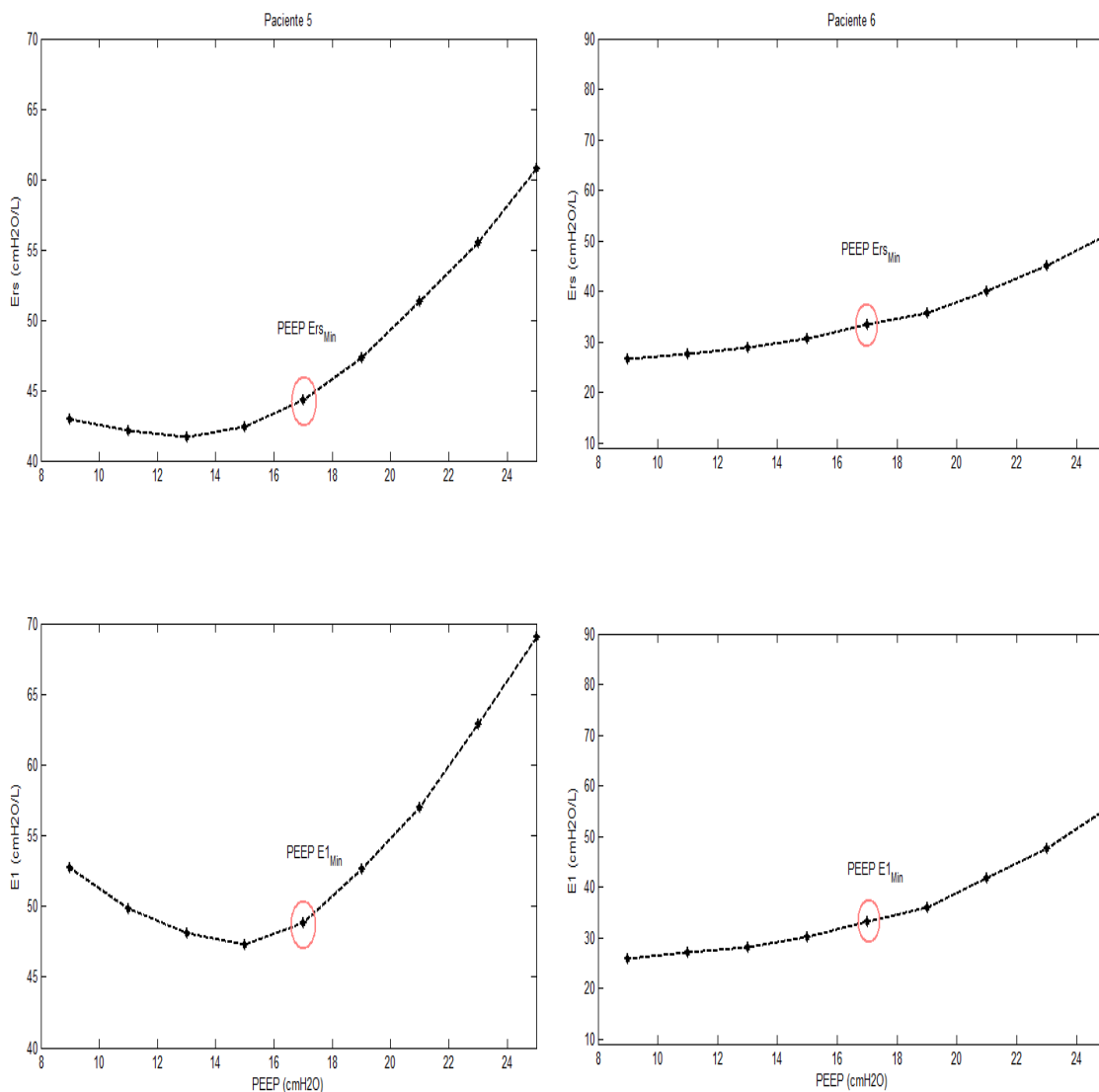


Figura 4.14 Dinâmica da elastância nos pacientes 5 e 6 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em modo pressão controlada. Na porção superior o comportamento dinâmico da E_{rs} , na porção inferior o comportamento dinâmico do E_1 . Os círculos delimitam as PEEPs de menor elastância ($PEEP_{ErsMin}$, $PEEP_{E1Min}$). Os valores são apresentados como valores medianos para a elastância (E_{rs} e E_1).

Os valores medianos e a variações das $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$, durante a manobra da titulação decrescente da PEEP em PCV, foram, respectivamente, de 17 cmH_2O (15-21 cmH_2O) e 19 cmH_2O (17-25 cmH_2O), não sendo observada nenhuma diferença significativa na multicomparação das PEEPs ($p = 0.103$) (Figura 4.15).

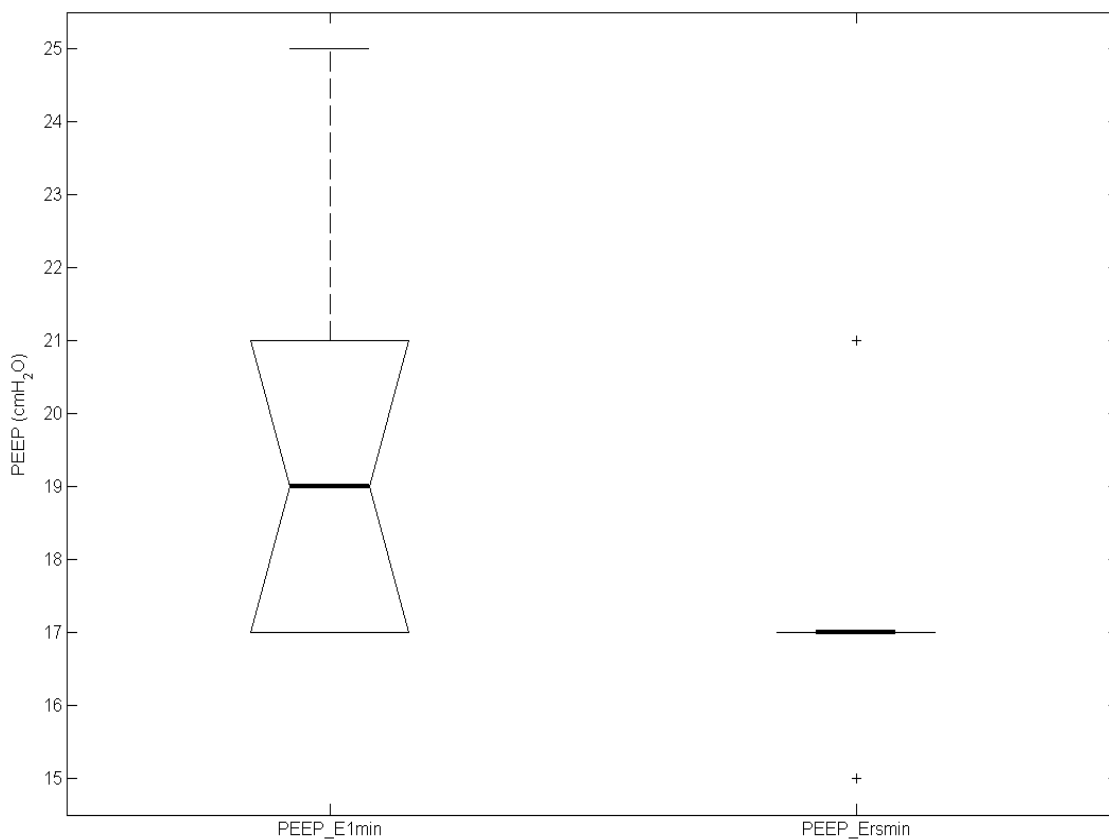


Figura 4.15 Comparação das $PEEP_{ErsMin}$, $PEEP_{E1Min}$ ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em modo pressão controlada. Nenhuma diferença significativa entre as $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$ foram constatada, $p = 0.103$. , $PEEP_{ErsMin}$ = PEEP de mínima E_{rs} obtida em modo pressão controlada, $PEEP_{E1Min}$ = PEEP de mínima E_1 obtida em modo pressão controlada. O boxplot representa os valores mínimo, 1º e 3º quartil e máximo, com a mediana ilustrada pela linha mais espessa no interior da caixa e o *outlier* representado por uma cruz.

O comportamento dinâmico da FC (porção superior) e da PAM (porção inferior), em função da PEEP, é observado nas Figuras 4.16, 4.17 e 4.18.

Embora estivesse em infusão contínua de Noradrenalina (2ml/hora) e Morfina (3ml/hora), durante todo o protocolo experimental, o paciente 1, apresentou uma queda na PAM, durante a titulação da PEEP em PCV. No paciente 2, uma taquicardia foi observados no longo de toda a titulação, mesmo estando em infusão contínua de Noradrenalina (9 ml/hora), Morfina (2 ml/hora) e Midazolam (12 ml/hora).

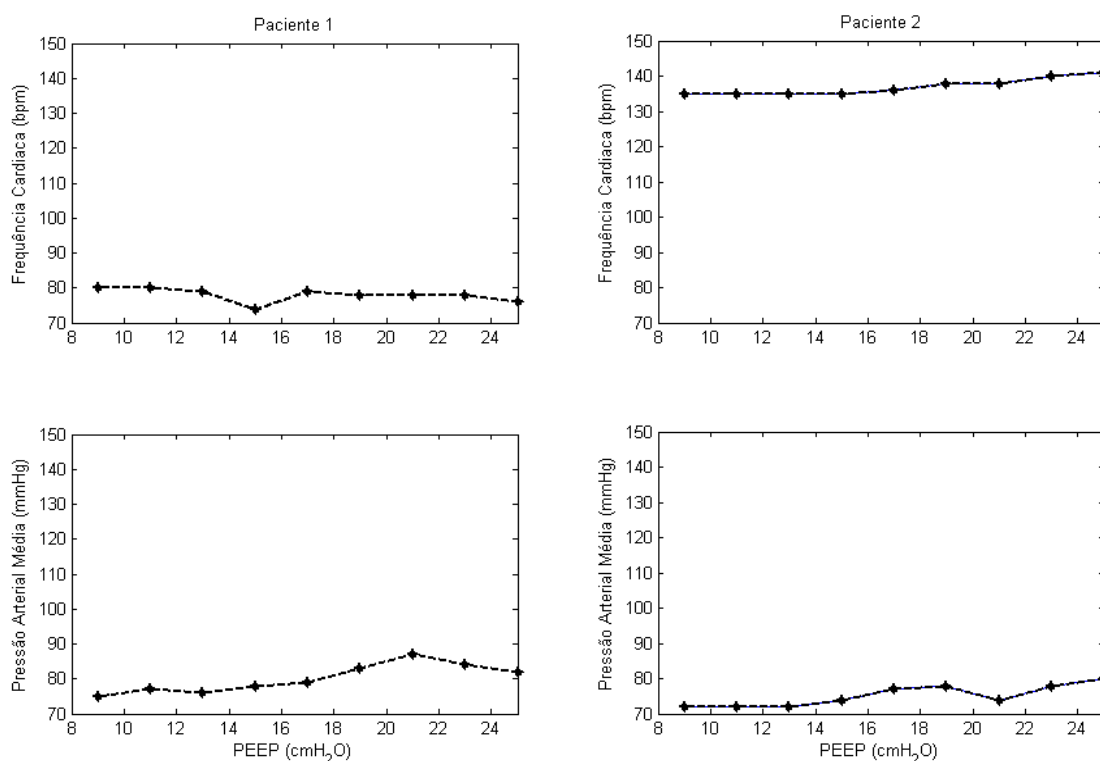


Figura 4.16 Dinâmica da frequência cardíaca e da pressão arterial média nos pacientes 1 e 2 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP na ventilação pressão controlada. Porção superior, comportamento dinâmico da frequência cardíaca e porção inferior, comportamento dinâmico da pressão arterial média..

O paciente 3, encontrava em infusão contínua de Midazolam (5ml/hora) e Fentanil (3ml/hora), observando redução da FC e aumento da PAM, durante a titulação da PEEP em PCV. Embora o paciente 4 estivesse em infusão contínua de Noradrenalina (3ml/hora), Morfina (3ml/hora) e Midazolam (15 ml/hora), observou-se uma hipertensão sustentada e independente do nível da PEEP.

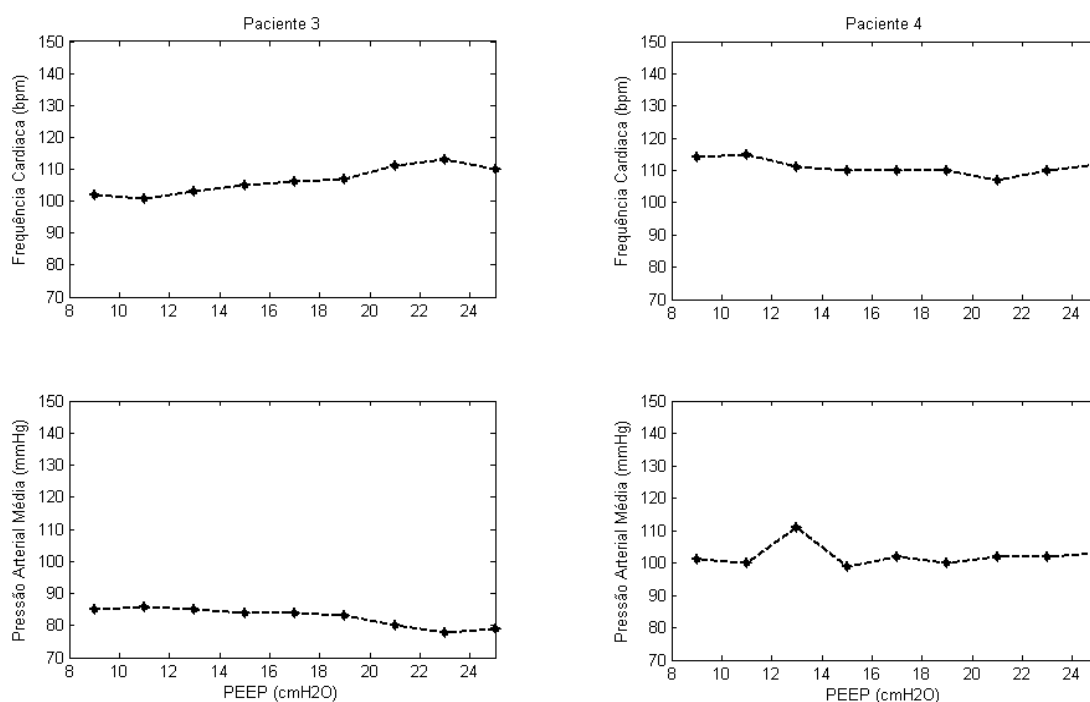


Figura 4.17 Dinâmica da frequência cardíaca e da pressão arterial média nos pacientes 3 e 4 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação pressão controlada. Porção superior, comportamento dinâmico da frequência cardíaca e porção inferior, comportamento dinâmico da pressão arterial média.

Mesmo estando em infusão contínua de Noradrenalina (14ml/hora) e Morfina (4ml/hora), constatou-se, no paciente 5, um aumento da PAM, durante a titulação em PCV. Durante a manobra de titulação decrescente da PEEP em PCV, o paciente 6, apresentou uma redução da FC e concomitante elevação da PAM. O paciente estava em infusão contínua de noradrenalina (3, ml/hora), fentanil (10ml/hora) e midazolam (15 ml/hora).

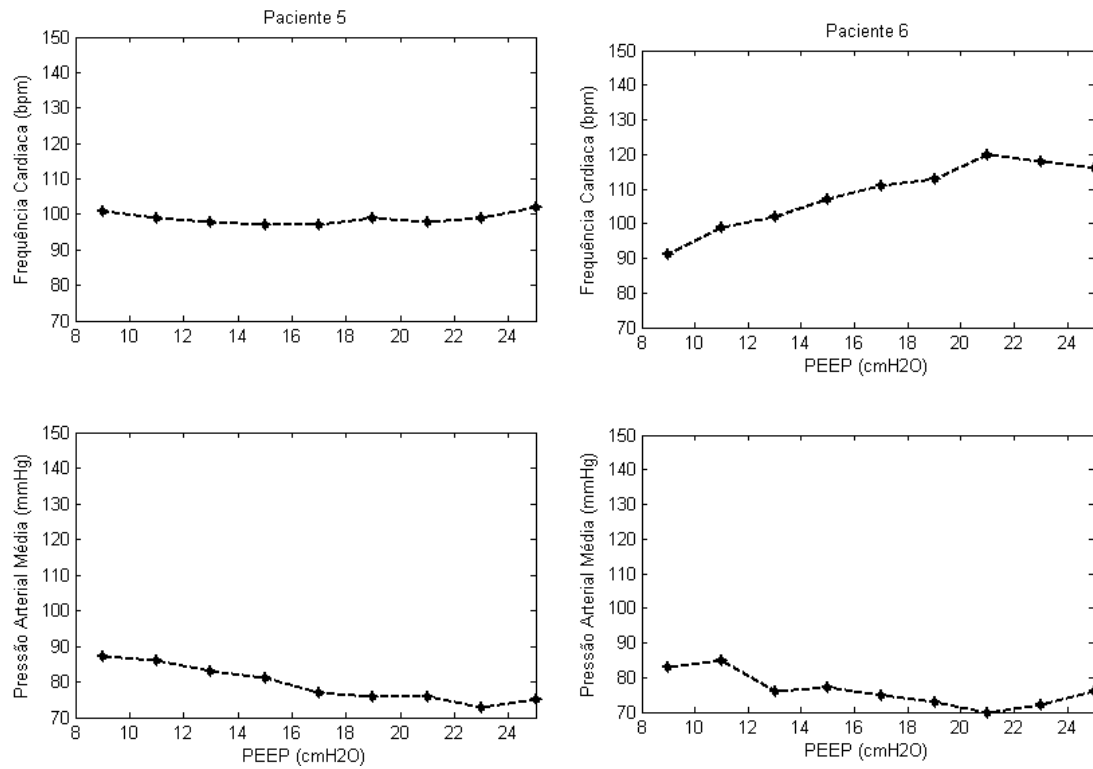


Figura 4.18 Dinâmica da frequência cardíaca e da pressão arterial média nos pacientes 5 e 6 ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em ventilação pressão controlada. Porção superior, comportamento dinâmico da frequência cardíaca e porção inferior, comportamento dinâmico da pressão arterial média.

4.3. TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP EM VCV *VERSUS* TITULAÇÃO DECRESCENTE DA PEEP EM PCV

As PEEPs correspondentes aos valores de menor elastância, $PEEP_{E1Min}$ e $PEEP_{ErsMin}$, obtidas durante a manobra de titulação decrescente da PEEP em VCV e PCV, foram comparadas e nenhuma diferença estatística foi constatada ($p = 0,107$) (Figura 4.19).

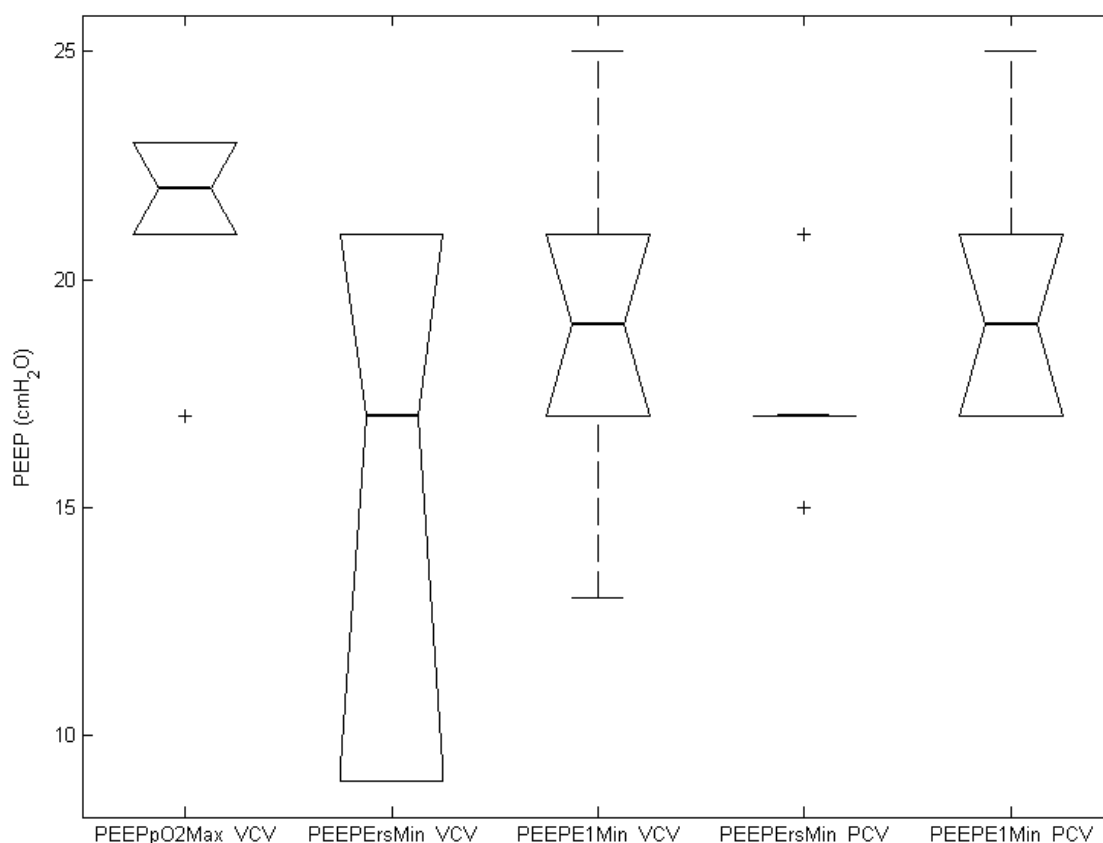


Figura 4.19: Comparação das $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$ ao longo da manobra de titulação decrescente da PEEP em modo volume controlado e pressão controlada. Nenhuma diferença estatística entre as $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$ foi constatada, $p = 0.107$. $PEEP_{pO2Max_VCV}$ = PEEP de mínima E_{rs} obtida em modo volume controlado, $PEEP_{ErsMin_VCV}$ = PEEP de mínima E_{rs} obtida em modo volume controlado, $PEEP_{E1Min_VCV}$ = PEEP de mínima E_1 obtida em modo volume controlado, $PEEP_{ErsMin_PCV}$ = PEEP de mínima E_{rs} obtida em modo pressão controlada, $PEEP_{E1Min_PCV}$ = PEEP de mínima E_1 obtida em modo pressão controlada. O boxplot representa os valores mínimo, 1° e 3° quartil e máximo, com a mediana ilustrada pela linha mais espessa no interior da caixa e os *outliers* representado por uma cruz.

5. DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo são: 1) a $PEEP_{E1Min}$ e a $PEEP_{pO_{2Max}}$ foram similares após a MR e titulação decrescente da PEEP com uma estratégia ventilatória protetora com baixos V_T (4-6 ml/kg), em todos os pacientes avaliados; 2) a $PEEP_{ErsMin}$ foi menor que a $PEEP_{E1Min}$ e a $PEEP_{pO_{2Max}}$ em quatro dos seis pacientes estudados e embora não tenha havido diferença estatisticamente significativa, a $PEEP_{E1Min}$, e não a $PEEP_{ErsMin}$, parece indicar a PEEP em que a oxigenação é máxima, durante uma estratégia ventilatória protetora em VCV com baixos V_T (4-6 ml/kg); 3) o *stress index* e o $\%E_2$ sugeriram HC em três pacientes independentemente do nível de PEEP. Em dois dos casos, o *stress index* e o $\%E_2$ indicaram RC e em outro ausência de RC ou HC em todos os níveis de PEEP; 4) O $\%E_2$ e o *stress index* não auxiliaram na seleção da melhor PEEP e 5) Embora não tenha havido nenhuma diferença entre as $PEEP_{E1Min}$, e a $PEEP_{ErsMin}$ após a RM e titulação decrescente da PEEP em VCV e PCV, a $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$ foram diferentes em quatro dos seis pacientes estudados.

Teoricamente, a PEEP de mínima elastância ou máxima complacência deveria ser similar à pressão do ponto de inflexão matemático (onde a primeira derivada é mínima e a segunda derivada é zero) da curva pressão-volume (MIP). Contudo, a estimativa da elastância a partir do modelo unicompartimental homogêneo parece ser bastante dependente do V_T usando durante a titulação da PEEP (SUTER *et al.*, 1978). Desta forma, o ajuste da PEEP baseado na $PEEP_{ErsMin}$, não parece comparável quando diferentes V_T são usados. Isto pode inviabilizar sua aplicação como uma estratégia para ajuste da PEEP à beira do leito. Neste trabalho propomos uma forma de correção desta limitação a partir da implementação de um modelo que representa a Ers com dois componentes, sendo um volume-independente (E_1).

Nossos resultados indicam que, de fato, a $PEEP_{E1Min}$ foi maior que a $PEEP_{ErsMin}$ em quatro dos seis pacientes estudados. Adicionalmente, a $PEEP_{E1Min}$, e não a $PEEP_{ErsMin}$, apresentou valores comparáveis ao da $PEEP_{pO_{2Max}}$. Interessantemente, em um estudo com 11 pacientes críticos com diagnóstico de LPA/SARA e período de VM inferior a 72 horas, HOLZAPFEL *et al.* (1983), reportaram que o nível pressão do MIP da curva PV expiratória ($14,6 \pm 2.8$ cmH₂O) correlacionou com o nível de pressão

no qual significante redução no *shunt* pulmonar ocorria ($87,6 \pm 6\%$) em relação ao nível da ZEEP (0 cmH₂O). Também, constataram que aumento nos níveis de PEEP acima do ponto de pressão correspondente ao MIP, da curva PV expiratória, pouco melhorava o *shunt* pulmonar. Segundo os autores, ao prevenirem variações no débito cardíaco em consequência das variações nas PEEPs, as mudanças observadas no *shunt* pulmonar foram devidas às variações na ventilação alveolar. Conforme SCHREITER *et al.* (2004) apontam, variações na aeração pulmonar podem ser funcionalmente monitoradas pelas variações da PaO₂, que correlaciona-se com a quantidade de parênquima envolvido nas trocas gasosas. Ademais, segundo BORGES *et al.* (2006), em um padrão ventilatório monótono com uma F_IO₂ a 100%, variações nas trocas gasosas correlacionam com variações no *shunt* pulmonar.

CARAMEZ *et al.* (2009), em um estudo com modelo experimental de LPA por depleção de surfactante em suínos, compararam diversos critérios para o ajuste da PEEP durante uma titulação decrescente da mesma após uma MR pulmonar. Adicionalmente, as variáveis obtidas durante à titulação decrescente da PEEP foram comparadas com parâmetros derivados da curva PV. De acordo com os autores, não houve diferença significativa entre a PEEP de máxima complacência (PEEP_{CrsMax}), PEEP_{Po₂Max}, mínimo *shunt*, máxima P_aO₂ + P_aCO₂ e os pontos de inflexão inferior e de máximo aumento da complacência da curva PV inspiratória. Ainda segundo os autores, estas PEEPs representam uma pressão maior que a pressão ao nível do ponto de inflexão matemático do ramo expiratório da curva PV.

Contudo, alguns aspectos devem ser considerados antes da comparação dos nossos resultados com o estudo acima citado. O modelo de depleção de surfactante utilizado por CARAMEZ *et al.* (2009) é caracterizado por uma distribuição homogênea da lesão pulmonar sendo gravitacionalmente dependente. Ademais, tal modelo resulta em atelectasias predominantemente por colapso alveolar, diferentemente da atelectasia em pacientes com LPA/SARA, nos quais a presença de edema e hemorragia alveolar é mais frequente. Isto torna o modelo de depleção de surfactante, ao contrário dos pacientes com LPA/SARA, bastante recrutável, exibindo sempre um padrão de melhora com o aumento da PEEP. Adicionalmente, o padrão de distribuição das zonas não-aeradas, em pacientes com LPA/SARA, varia com o nível de acometimento pulmonar, o que pode, em última instância, gerar diferentes respostas frente ao aumento da PEEP após uma MR pulmonar.

Outro aspecto importante em relação ao estudo da CARAMEZ *et al.* (2009) se deve aos níveis de PEEP usados no início da titulação decrescente. Os referidos autores iniciaram a titulação da PEEP com um nível de PEEP mais baixo do que aquele utilizado em nosso estudo (20 cmH₂O *versus* 25 cmH₂O). Isto pode não ter assegurado um pleno recrutamento, o que resultaria em hiperdistensão de alvéolos previamente normalmente aerados e piora da oxigenação em altos níveis de PEEP, em função da redistribuição do fluxo sanguíneo para zonas não-aeradas por compressão capilar. Isto também foi observado em alguns dos pacientes no nosso estudo, a PaO₂ caiu nos níveis mais elevados de PEEP (pacientes 1, 2 e 3). Similares observações também foram reportados por BADET *et al.*, (2009) em um protocolo clínico que envolvia uma MR pulmonar em VCV com uma PEEP de 40 cmH₂O por 30 segundos seguido por uma titulação decrescente da PEEP em VCV de 24 a 0 cmH₂O. Neste estudo, os autores, avaliando os efeitos da MR e ajuste individualizado da PEEP sobre a oxigenação, observaram uma queda da PaO₂ para os níveis mais elevados em três dos doze pacientes com LPA/SARA no estágio inicial. Não obstante, tenham citado valores superiores para a PEEP_{Po₂Max} em relação a PEEP_{CrsMax} (20 cmH₂O *versus* 8 cmH₂O), os autores afirmaram que a PEEP_{CrsMax} ocorre em um nível de significativo de-recrutamento. Ao mesmo tempo, apontaram que o ajuste individualizado da PEEP a partir de parâmetros das trocas gasosas é capaz de manter os benefícios na oxigenação conseguidos pela MR.

BORGES *et al.* (2006), em um estudo com 26 pacientes críticos com diagnóstico de LPA/SARA com período de VM inferior a 72 horas, também observaram valores similares para a PEEP de melhor oxigenação (20 cmH₂O). Neste estudo, os autores avaliaram os efeitos clínicos de uma estratégia de recrutamento capaz de reverter a hipoxemia e o colapso alveolar e apontaram que maiores níveis de PEEP foram obtidos com o uso de parâmetros advindos da titulação decrescente da PEEP em comparação aos parâmetros advindos da curva PV previamente utilizados por AMATO *et al.*, (1998). Adicionalmente, BORGES *et al.* (2006), afirmam que o ajuste ótimo da PEEP, a partir de parâmetros das trocas gasosas, tal como o índice $P_aO_2 + P_aCO_2 \geq 400$ mmHg, é capaz de manter os benefícios na oxigenação conseguidos com a MR. Segundo os autores, a taxa de sucesso e a magnitude do MR pulmonar foram superiores a diversas outras investigações clínicas, devido a combinações de altos níveis de PEEP (25 cmH₂O) durante a MR e da titulação individualizada da PEEP. Os autores apontam que esta combinação assegurou as pressões necessárias para sustentação dos alvéolos

aerados, confirmado pela TC (colapso maciço pulmonar < 5%), e manutenção dos benefícios nas trocas gasosas obtidos pela MR pulmonar.

Diversos outros estudos clínicos, utilizando diferentes tipos de MR, mas empregando estratégias ventilatórias protetoras com baixos V_T para os pacientes críticos com LPA/SARA, confirmam esses benefícios nas trocas gasosas a partir do ajuste ótimo da PEEP com parâmetros da oxigenação, obtidos após MR e titulação decrescente da PEEP com altos níveis de PEEPs (SUH *et al.*, 2003; TUGRUL *et al.*, 2003; GRIGIS *et al.*, 2006).

SUAREZ-SIPMANN *et al.* (2007), afirmaram que a $PEEP_{CrSMax}$ pode identificar o nível de PEEP no qual significativo derecrutamento ocorre (identificado através da TC como um aumento > 5% no tecido pulmonar colapsado, não aerado). Em seu estudo, os autores avaliaram a correspondência entre a complacência dinâmica, o estresse mecânico e a oxigenação, em um modelo experimental de LPA (lavagem de surfactante), durante a MR pulmonar em PCV e titulação decrescente da PEEP em VCV, e asseguraram que apesar de terem observado valores superiores para a $PEEP_{pO_2Max}$ em relação a $PEEP_{CrSMax}$ (22 cmH₂O *versus* 14 cmH₂O) a $PEEP_{CrSMax}$ pode, acuradamente, identificar o nível de PEEP correspondente ao melhor compromisso entre o estresse tecidual, *shunt* pulmonar e a oxigenação. CARVALHO *et al.* (2007), avaliando a correspondência dinâmica entre o estresse mecânico e as propriedades elásticas pulmonares, durante à titulação decrescente da PEEP, com um modelo experimental de lesão pulmonar (lavagem de surfactante) e uso de VM protetora ($V_T = 6$ ml/Kg), constataram que $PEEP_{ErsMin}$ correspondia com o melhor compromisso entre a melhor aeração e a mínima distensão e RC.

Os índices utilizados para identificação do RC e HC pulmonar, durante à titulação decrescente da PEEP em VCV foram $\%E_2$ e *stress index*. O $\%E_2$, derivou de uma modificação do modelo matemático original proposto por KANO *et al.* (1994), pela inclusão componente elástico não-linear (Equação 20, item 4.2.3), visando minimização dos erros das estimativas dos componentes elásticos, principalmente no componente elástico não-linear (SULLIVAN *et al.*, 1967; PACHECO, 2007). Para torna a variação do $\%E_2$ simétrico, foi incluído o valor absoluto do componente E_2 no denominador (ROCHA, 2009). O limite proposto para a identificação do HC ($\%E_2 \geq 30\%$) foi reduzido para $\%E_2 \geq 10\%$, pois estudos mostraram que esta fronteira melhor identificava a ocorrência de HC, durante uma estratégia ventilatória protetora com

baixos V_T e fluxo constante (CARVALHO *et al.*, 2008). CARVALHO *et al.* (2008), mensurando o estresse mecânico pulmonar, durante à titulação decrescente da PEEP de doze animais suínos com diferentes padrões de lesão pulmonar (lesão pulmonar induzida pela infusão ácido oléico ou pela lavagem de surfactante) também mostraram, que o limite $\%E_2 \geq 10\%$ correlacionava com valores de *stress index* superiores a 1.1 e imagens tomográficas com padrão predominante de hiperdistensão pulmonar.

Utilizando destas modificações para $\%E_2$, observamos em nosso estudo que o $\%E_2$ o *stress index* sugeriram HC em três pacientes, independentemente do nível de PEEP. Em dois casos, indicou RC e em outro, ausência de RC ou HC em todos os níveis de PEEP. Constatamos ainda, uma fraca correlação positiva entre o $\%E_2$ e *stress index*, cujo coeficiente de correlação foi de 0,28.

Embora evidências de HC tenham sido observadas em três pacientes para PEEPs maiores que 11 cmH₂O, estudos mostram que o RC e a HC são eventos simultâneos, comuns a diversas áreas pulmonares durante o ciclo inspiratório e para diversos níveis de PEEP. Talvez o ajuste da PEEP baseado na PEEP_{pO₂Max}, seja inespecífico e insensível para a detecção do melhor o compromisso entre as trocas gasosas e o estresse mecânico, pois tendem a hiperdistender os alvéolos previamente aerados (VIEILLARD-BARON *et al.*, 2003). Elevadas PEEPs tendem a aumentar os níveis de oxigenação e limitar o colapso cíclico alveolar, contudo, podem induzir excessivo estresse mecânico, iniciando ou exacerbando um processo inflamatório pulmonar pré-existente (HUBMAYR *et al.*, 1990; FU, *et al.* 1992; DREYFUSS and SAUMON, 1998; HUBMAYR, 2002).

Assim, o adequado ajuste da PEEP, durante à titulação decrescente da PEEP, deve possibilitar valores de PEEP abaixo dos valores críticos que geram a hiperdistensão e acima das que causam instabilidade alveolar, gerando o menor valor possível capaz de assegurar a melhor relação entre a aeração, o estresse pulmonar e a oxigenação sanguínea.

Embora tenhamos observamos que quatro dos seis pacientes apresentaram as PEEP_{ErsMin} inferiores aos das PEEP_{E1Min} e PEEP_{pO₂Max}, mas sem nenhuma diferença estatística ($p = 0,09$), CURRAN-EVERETT & BENOS (2004), afirmaram que em estudos clínicos e experimentais visando um efeito fisiológico relevante, valores de $p \leq 0,1$ são adequados, pois aumentam a probabilidade de encontrar o real efeito. Além

disso, em estudos com pouca variabilidade amostral, a comparação múltipla entre as variáveis reduz a probabilidade de rejeitarmos uma hipótese nula verdadeira, quando o impacto de uma intervenção sobre um conjunto de variáveis é avaliado (CURRAN-EVERETT & BENOS, 2004).

Nossos resultados, sobre a capacidade do *stress index* em predizer a ocorrência de HC, diferem de estudos anteriores, em humanos, adultos (RANIERI *et al.*, 1994) e crianças (NEVÈ *et al.*, 2000) e modelos experimentais (RANIERI *et al.*, 2000; GRASSO *et al.*, 2003, GAMA DE ABREU *et al.*, 2003).

NEVÈ *et al.* (2000), em um estudo com 20 crianças críticas com diagnóstico de LPA/SARA aguda e um período de VM inferior a 72 horas, mostraram que o *stress index* pode identificar a ocorrência de HC, bem como, apresenta uma correlação, qualitativa, com a determinação da HC pela análise da curva PV ($r = 0,94$ $p = 0,01$). Adicionalmente, RANIERI *et al.* (1994), em um grupo de 19 pacientes adultos com ALI/SARA, também reportaram a aptidão do *stress index* na identificação da ocorrência do HC e sua correlação com a curva PV. Em um modelo experimental (lavagem de surfactante) com ALI/SARA, GRASSO *et al.* (2004), também afirmaram que o *stress index* é sensível para detecção de RC e HC e correlacionava com evidências de colapso cíclico e hiperdistensão tecidual na TC. Por sua vez, CARVALHO *et al.* (2008), avaliando a correspondência dinâmica entre o estresse mecânico e as propriedades elásticas pulmonares, durante a titulação decrescente da PEEP, com dois modelos experimentais de lesão pulmonar (lavagem de surfactante e ácido oléico), reportaram uma incapacidade do *stress index* em predizer a ocorrência de RC e HC bem como do contribuição do $\%E_2$ e o *stress index* na seleção da melhor PEEP.

Os diferentes padrões de distribuições das zonas de aeração em decorrência da LPA/SARA, resultando em diferentes graus de acometimento pulmonar e as diferentes respostas frente ao aumento da PEEP, possivelmente tenham contribuído para os diferentes resultados. Como já mencionado, enquanto no modelo experimental de lavagem de surfactante a lesão pulmonar é homogênea e dependente da gravidade, no modelo de depleção do surfactante por ácido oléico, a lesão é heterogênea com um padrão similar aos pacientes com LPA/SARA. Além disso, a variação de resposta frente ao recrutamento e o padrão de melhora com o aumento da PEEP também contribuem para essa variação. Contudo, a principal justificativa para a diferença quanto a precisão do *stress index* na detecção do HC e RC seja, possivelmente o V_T utilizado. Enquanto

RANIERI *et al.* (1994), NEVÈ *et al.* (2000) e GRASSO *et al.* (2004) utilizaram uma estratégia ventilatória com elevados V_T , em nosso estudo, assim como CARVALHO *et al.* (2008) adotamos uma estratégia ventilatória protetora com baixos V_T . Nas estratégias ventilatórias com V_T elevados, há dominância do RC para baixos níveis de PEEP e da HC para os altos níveis de PEEPs (CARVALHO *et al.*, 2008). Além disso, o critério de ajuste para a determinação da PEEP pode influenciar na detecção do HC em pacientes com LPA/SARA com extensa consolidação focal, mesmo na presença estratégia ventilatória com baixos V_T (TERRAGNI *et al.*, 2007; GRASSO *et al.*, 2007). Segundo TERRAGNI *et al.* (2003) a ocorrência simultânea do RC e HC durante todo o ciclo inspiratório pode explicar a baixa especificidade do *stress index* na detecção do HC e RC.

Os parâmetros da mecânica respiratória estimados pelo MMQ considerando as equações 13 e 15 (*item 2.6.2*), durante à titulação decrescente da PEEP em PCV, também apresentaram valores similares para determinação do ajuste da PEEP, $PEEP_{E1Min}$ e $PEEP_{ErsMin}$. Observou-se, que três dos seis pacientes apresentaram as $PEEP_{ErsMin}$ inferiores ao da $PEEP_{E1Min}$, e nenhum valor superior, não havendo nenhuma diferença estatística entre as variáveis ($p = 0,103$). Também observamos que as $PEEP_{E1Min}$ e $PEEP_{ErsMin}$, durante a manobra de titulação decrescente da PEEP em VCV e PCV, não apresentaram nenhuma diferença significativa ($p = 0.407$), embora quatro dos seis pacientes analisados as $PEEP_{Ers}$ e $PEEP_{E1Min}$ tenham variado durante a titulação em VCV *versus* PCV. Alguns aspectos devem ser considerados ao compararmos os valores das $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$, durante a manobra de titulação decrescente da PEEP em VCV e PCV. Um dos aspectos seria a variação do V_T , durante à titulação decrescente da PEEP em PCV, que possivelmente influenciou na determinação da Ers (SUTER *et al.*, 1978). O outro, seria a possibilidade de alguns pacientes terem exibido algum padrão de melhora no acometimento pulmonar com a primeira titulação da PEEP, gerando assim, diferentes respostas frente à segunda titulação da PEEP, entretanto a falta de exame de imagem durante o protocolo dificultou a avaliação deste efeito.

6. LIMITAÇÕES

O polinômio de calibração do pneumotacógrafo, gerado pela calibração do fluxo, pode não ter provido valores adequados de calibração para o cálculo do V_T durante a titulação decrescente da PEEP em PCV. Para calibração do pneumotacógrafo, o regime de fluxo foi constante (modo VCV) e com baixos V_T (4-6 ml/kg), gerando um polinômio de ajuste específico para aquele intervalo de fluxo. Entretanto, durante a titulação decrescente da PEEP em PCV, diferentes faixas de fluxos foram utilizadas, o que gerou diferentes erros nas estimadas dos parâmetros da mecânica respiratória, limitando as comparações entre as $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{E1Min}$ nas titulações em VCV e PCV. A falha nas estimativas dos parâmetros da mecânica respiratória deve-se aos diferentes erros associados nas estimadas dos V_T , durante a titulação da PEEP em PCV, pois o polinômio de calibração calculado não era ajustado para estas faixas de fluxo.

Possivelmente, uma calibração individualizada, englobando uma maior faixa de fluxo, a partir de uma seringa calibrada, minimizaria o erro na estimativa para a titulação decrescente da PEEP em PCV. Para solução desta limitação, o pneumotacógrafo pode ser calibrado de acordo com o método descrito por GIANNELLA-NETO *et al.* (1998), por injeções de volume conhecido, com uma seringa calibrada em diferentes velocidades, simulando fluxos baixos, médios e altos.

A ausência da avaliação da aeração pulmonar, durante a titulação decrescente da PEEP, possivelmente interferiu para o adequado ajuste da PEEP, tendo em vista que o ajuste da PEEP a partir de parâmetros gasométricos ou da mecânica respiratória não necessariamente reflete o ponto de menor estresse mecânico e consequente minimização da VILI.

Embora a população estudada tenha sido homogeneizada pela adoção de um critério específico para PEEP e F_{iO_2} , durante caracterização da LPA/SARA, conforme proposto por VILLAR *et al.* (2007), provavelmente, há não determinação de um tempo máximo em VM, pode ter interferido na estratificação da população devido aos diferentes graus de acometimento pulmonar, possivelmente decorrentes da VILI.

O número de indivíduos analisados provavelmente colaborou para a não diferença estatisticamente significativa entre as variáveis de $PEEP_{ErsMin}$ e $PEEP_{pO_{2Max}}$, e a não realização da curva PV limitou maiores interpretações a respeito da correlação do MIP com a $PEEP_{pO_{2Max}}$ e o *shunt* pulmonar.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo apóia a idéia que a MR pulmonar seguido pela titulação decrescente da PEEP, realizada em pacientes com LPA/SARA, é capaz de abrir os alvéolos colapsados e melhorar as trocas gasosas.

A monitoração da oxigenação sanguínea, durante à titulação decrescente da PEEP, em pacientes com LPA/SARA, ventilados com uma estratégia protetora com baixos V_T , parece identificar o ponto no qual significativo de-recrutamento ocorre, contudo, a determinação da PEEP baseado na máxima oxigenação tende a resultar em uma hiperdistensão do tecido alveolar. Por sua vez, a monitoração da mecânica respiratória, durante à titulação decrescente da PEEP, para o ajuste da PEEP, baseado no parâmetro da máxima elastância do SR, parece apresentar um adequado compromisso entre a aeração pulmonar, estresse mecânico e as trocas sanguínea.

Em doentes com LPA/SARA, a monitoração do perfil da curva Pressão-tempo (*Stress Index*) e do $\%E_2$, durante à titulação decrescente da PEEP com uma estratégia protetora com baixos V_T , parece pouco específico na identificação da ocorrência da HC e RC, devido, provavelmente, ao baixo V_T utilizado.

Visando aumentar a força estatística dos dados, pretendemos dar continuidade com este estudo, bem como avaliar outros índices para o ajuste da PEEP. Adicionalmente, pretendemos iniciar outros estudos, visando analisar diferentes estratégias para a titulação decrescente da PEEP com baixos V_T (4-6 ml/kg), em pacientes com LPA/SARA.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

ABREL M. G., HEINTZ M., HELLER A., *et al.*, 2003, "One-Lung Ventilation with Tidal Volumes and Zero Positive End-Expiratory Pressure Is Injurious in the Isolated Rabbit Lung Model", **Critical Care and Trauma**, v. 96, pp. 220-208.

AMATO M. B. P., BARBAS C. S. V., MEDEIROS D. M., *et al.*, 1998, "Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome", **The New England Journal Medicine**, v. 338, nº. 3, pp.347-354.

ARDSNetwork, 2004, "Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome: The Acute Respiratory Distress Syndrome Network", **The New England Journal of Medicine**, v. 351, nº 4, pp.327-336.

ARDSNetwork, 2000, "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome The Acute Respiratory Distress Syndrome Network", **The New England Journal of Medicine**, v. 342, nº 18, pp. 1301-1308.

ASHBAUGH D. G., BIGELOW D. B., PETTY T. L., *et al.*, 1967, "Acute Respiratory Distress in Adults", **Lancet**, v. 2(7511), pp. 319-323.

BACH J., 1995a, "Management of post-polio respiratory sequelae", **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 753, nº 1, pp. 96-102.

BACH J., 1995b, "Amyotrophic lateral sclerosis: predictors for prolongation of life by noninvasive respiratory aids", **Archives of Physical Medicine e Rehabilitation**, v. 76, nº 9, pp. 828-832.

BADET M., BAYLE F., RICHARD J., *et al.*, 2009, "Comparison of Optimal Positive End-Expiratory Pressure and Recruitment Maneuvers During Lung-Protective Mechanical Ventilation in Patients With Acute Lung Injury/ Acute Respiratory Distress Syndrome", **Respiratory Care**, v. 54, n° 7, pp. 847-854.

BERSTEN, A. D., 1998, "Measurement of Overinflation by Multiple Linear Regression Analysis in Patients With Acute Lung Injury", **European Respiratory Journal**, v. 12, n° 3, pp. 526-532.

BERNARD G. R., ARTIGAS A., BRIGHAM K. L., *et al.*, 1994, "The American-European consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 149, n° 31, pp. 818-824.

BORGES J. B., OKAMOTO V. N., MATOS G. F., *et al.*, 2006, "Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 174, n° 3, pp. 268-278.

CARAMEZ M. P., KACMAREK R. M., HELMY M., *et al.*, 2009, "A comparison of methods to identify open-lung PEEP", **Intensive Care Medicine**, v. 35, n° 4, pp. 740-747.

CARVALHO A. R., JANDRE F. C., PINO A. V., *et al.*, 2006, "Effects of descending positive end-expiratory pressure on lung mechanics and aeration in healthy anaesthetized piglets", **Critical Care**, v. 10, n° 4, pp. 1-8.

CARVALHO A. R., JANDRE F. C., PINO A. V., *et al.*, 2007, "Positive end-expiratory pressure at minimal respiratory elastance represents the best compromise between mechanical stress and lung aeration in oleic acid induced lung injury", **Critical Care**, v. 11, n° 04, pp. 1-13.

CARVALHO A. R., SPIETH P. M., PELOSI P., *et al.*, 2008, "Ability of dynamic airway pressure curve profile and elastance for positive end-expiratory pressure titration", **Intensive Care Medicine**, v. 34, n° 12, pp. 2291-2299.

CORRADO A., GORINI M., VILLELLA G., *et al.*, 1996, "Negative pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure: an old non invasive technique reconsidered", **European Respiratory Journal**, v. 9, pp. 1531-1544.

CROTTI S., MASCHERONI D., CAIRONI P., *et al.*, 2001, "Recruitment and Derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 164, n° 1, pp. 131-140.

CURRAN-EVERETT D. & BUENO D. J., 2004, "Guidelines for reporting statistics in journals published by the American Physiological Society", **Journal of Applied Physiology**, v. 97, pp. 457-459.

DELLINGER R. P., LEVY M. M., CARLET J. M., *et al.*, 2008, "Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008", **Critical Care Medicine**, v. 36, pp. 296-327.

DEMIRTAS S. & GURSEL G. U. L., 2006, "Value of APACHE II, SOFA and CPIS Scores in Predicting Prognosis in Patients with Ventilator-Associated Pneumonia", **Respiration**, v. 73, n° 4, pp. 503:508.

DREYFUSS D. & SAUMON G., 1998, "Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 157, n° 1, pp. 294-323.

DREYFUS D., SOLER P., BASSET G., *et al.*, 1988, "High inflation pressure pulmonary edema: respective effects of high airway pressure, high tidal volume and positive end-expiratory pressure", **American Review of Respiratory Diseases**, v. 137, n° 5, pp. 1159-1164.

EACHEMPATI S. R., HYDO L. J., SHU J., *et al.*, 2007, "Outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Elderly Patients", **The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care**, v. 63, n° 2, pp. 344-350.

ESTEBAN, A., FERGUSON N. D., MEADE M. O., *et al.*, 2008, "Evolution of mechanical ventilation in response to clinical research", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 177, pp.170-177.

FALKE C. J., PONTOPPIDAN H., KUMAR A., *et al.*, 1972, "Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease", **Journal of Clinical Investigation Investigation**; v. 51, pp. 2315-2323.

FISHMAN A. P., ELIASJ. A., FISHMAN J. A., *et al.*, **Fishman's pulmonary diseases and Disorders**, 40 ed. Medical.

FERREIRA F. L., BOTA D. P., BROSS A., 2001, "Serial Evaluation of the SOFA Score to Predict Outcome in Critically Patients", **Journal of American Medical Association**, v. 268, n° 14, pp. 174-1758.

FRERICHS I., HINZ J., HERRMANN P., *et al.*, 2002, "Detection of local lung air content by electrical impedance tomography compared with electron beam ct", **Journal of Applied Physiology**, v. 93, pp. 660–666.

FU Z., COSTELLO M. L., TSUKIMOTO K., *et al.*, 1992, "High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries" **Journal of Applied Physiology**, v. 73, pp. 123-33.

GAJIC O., DARA S. I., MENDEZ J. L., *et al.*, 2004, "Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation", **Critical Care Medicine**, v. 32, pp. 1817-1824.

GYTON, A. C. & HALL, J. E., 2010, "**Tratado de Fisiologia Médica**", 10 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

GIRGIS K., HAMED H., KHATER Y., *et al.*, 2005, "A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment" **Respiratory Care**, v. 51, n° 10, pp. 1132-1139.

GIANNELLA-NETO, A., BELLIDO, C., BARBOSA, R.B., *et al.*, 1998, "Design and calibration of unicapillary pneumotachographs", **Journal of Applied Physiology**, v. 84, n. 1, pp. 335-43.

GERNOTH C., WAGNER G., PELOSI P., *et al.*, 2009, "Respiratory and haemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome", **Critical Care**, v. 13, R.59.

GRASSO S., MASCIA L., DEL T. M., *et al.*, 2002, "Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy", **Anesthesiology**, v. 96, n° 4, pp. 795-802.

GRASSO S., TERRAGNI P., MASCIA L., *et al.*, 2004, "Airway pressure-time curve profile (*stress index*) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury", **Critical Care Medicine**, v. 32, pp. 1018-1027.

GRASSO S., STRIPOLI T., MICHELE M., *et al.*, 2007, "ARDSnet Ventilatory Protocol and Alveolar Hyperinflation: Role of Positive End-Expiratory Pressure", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 176, pp. 761-767.

HICKLING K. G., 1998, "The pressure-volume curve is greatly modified by recruitment. A mathematical model of ARDS lungs", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 158, pp. 194-202.

HICKLING K. G., 2002, "Reinterpreting the pressure-volume curve in patients with acute respiratory distress syndrome", **Current Opinion Critical Care**, v. 8, pp. 32-38.

HOLZAPFEL L., ROBERT D., PERRIN F., *et al.*, 1983, "Static pressure-volume curves and effect of positive end-expiratory pressure on gas exchange in adult respiratory distress syndrome", **Critical Care Medicine**, v. 11, nº 8, pp. 591-597.

HUBMAYR R. D., 2002, "Perspective on lung injury and recruitment: a skeptical look at the opening and collapse story", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**; v. 165, pp. 1647-1653.

HUBMAYR R. D., ABEL M. D., REHDER K., 1990, "Physiologic approach to mechanical ventilation", **Critical Care Medicine**, v. 18, pp. 103-113.

HUBMAYR R. D., 2005, "Ventilator-induced lung injury without biotrauma?", **Journal of Applied Physiology**, v. 99, pp. 384-385.

KANO S., LANTERI C. J., DUNCAN A. W., *et al.*, 1994, "Influence of nonlinearities on estimates of respiratory mechanics using multilinear regression analysis", **Journal of Applied Physiology**, v. 77, pp. 1185-1197.

LACHMANN B., 1992, "Open up the lung and keep the lung open", **Intensive Care Medicine**, v. 18, pp. 319-321.

LASSEN H., 1953, "A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency", **The Lancet**, v. 1, pp. 37-41.

LE-GALL J. R.; LEMESHOW S., SAULNIER F., 1993, "A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American Multicenter Study", **Journal of American Medical Association**, v. 270. nº 24, pp. 2957-2963.

LERFF A. R. & SCHUMACKER P. T., 1996, "**Fisiologia Respiratória: Fundamentos e Aplicação**", 1ª edição, Rio de Janeiro / RJ, Interlivros.

MANICONE A. M., 2009, "Role of the pulmonary epithelium and inflammatory signals in acute lung injury", **Expert review of clinical immunology**, v. 5, nº 1, pp. 63-75.

MASCIA L., MASTROMAURO I., VIBERTI S., 2008, "High tidal volume as a predictor of acute lung injury in neurotrauma patients", **Minerva Anesthesiology**, v. 74, pp. 325-327.

MEADE M. O., COOK D. J., GUYATT G. H., *et al.*, 2008, "Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and high Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome", **The Journal of The American Medical Association**, v. 299, nº 6, pp. 637-645.

MERCAT A., RICHARD J. C., VIELLE B., *et al.*, 2008 "Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial", **Journal of the American Medical Association**, v. 299, pp. 646-655.

MEDOFF B. D., HARRIS R. S., KESSELMAN H., VENEGAS J., *et al.*, 2000, "Use of recruitment maneuvers and high positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome", **Critical Care Medicine**, v. 28, pp. 1210-1216.

MINNE L., HANNA-ABU A., JONGE E., 2008, "Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review", **Critical Care**, v. 12, R. 161, pp. 1-13.

MODESTO F. C., CARVALHO A. R., JANDRE F. C., *et al.*, 2006 "Parâmetros elásticos da mecânica respiratória na presença de inércia e resistência não linear". **XX CBEB 2006 - XX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, pp. 909-912.

MUSCEDERE J. G., MULLEN J. B. M., GAN K., *et al.*, 1994, "Tidal volume at low airway pressures can augment lung injury", **American Review of Respiratory Diseases**; v. 149, pp. 1327-1334.

MURAMATSU K., YUKITAKE K., NAKAMURA M., *et al.*, 2001, "Monitoring of Nonlinear Respiratory Elastance Using A Multiple Linear Regression Analysis", **European Respiratory Journal**, v. 17, n° 2, pp. 1158-1166.

MURRAY J. F., MATTAY M. A., LUCE J. M., *et al.*, 1988, "An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome", **American Review Respiratory diseases**, v. 138, n° 3, pp. 720-723

NAVARRO P. N., BAILÉN M. R., FERNÁNDEZ R. R., *et al.*, 2000, "Acute respiratory distress syndrome in trauma patients: ICU mortality and prediction factors", **Intensive Care Medicine**, v. 26, pp. 1624-1629.

NEVÈ V., DE LA ROQUE E. D., LECLERC F., *et al.*, 2000, "Ventilator-induced Overdistension in Children: Dynamic versus Low-flow Inflation Volume-Pressure Curves", **American Journal Critical Care Medicine**, v. 162, pp. 139-147.

OECKLER R. A. & HUBMAYR R. D., 2007, "Ventilator-associated lung injury: a search for better therapeutic targets", **European Respiratory Journal**, v. 30, pp. 1216-1226.

PACHECO S. A. G., 2007, **Hiperdistensão e Recrutamento Cíclico Alveolar durante Anestesia Geral em Pacientes com pulmão Sadios**. Dissertação de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

PELOSI P., GOLDNER M., MCKIBBEN A., *et al.*, 2001, "Recruitment and Derecruitment during acute respiratory failure: a experimental study", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 164, n° 1, pp. 122-130.

PETTY T. L., ASHBAUGH D. G., 1971, "The adult respiratory distress syndrome: clinical feature, factors influencing prognosis and principles of management", **The Chest**, v. 2, pp. 319-323.

PINO A. V., KAGAMI L. T., JANDRE F. C., *et al.*, 2004, "DAS - Um Programa de Aquisição e Processamento de Sinais para Engenharia Pulmonar", **Anais do III Congresso Latino Americano de Engenharia Biomédica**, João Pessoa.

PINO A. V., COSTA J. C. G. D., JANDRE F. C., *et al.*, "Mecânica - Um Sistema Para Análise Do Sistema Respiratório", **Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, v. 4, pp. 253-257, São José dos Campos.

RANIERI V. M., SUTER P. M., TORTORELLA C., 1999, "Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial", **Journal of the American Medical Association**, v. 282, nº 1, pp. 54-61.

RANIERI V. M., GIULIANI R., FIORE T., *et al.*, 1994, " Volume-Pressure Curve of the Respiratory System Predicts Effects of PEEP in ARDS: "Occlusion" versus "Constant Flow" Technique", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 149, pp. 19-27.

RANIERI V. M., ZHANG H., MASCIA L., *et al.*, 2000, "Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model", **Anesthesiology**, v. 93, pp. 1320-1328.

RICHARD J. C., MAGGIORE S. M., JONSON B., *et al.*, 2001, "Influence of tidal volume on alveolar recruitment. Respective role of PEEP and a recruitment maneuver", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 163, pp. 1609-1613.

ROCHA P. V. S., 2009, **Efeitos dos Atrasos, Filtros e Modelos de Estimaco sobre um Índice de Distenso Pulmonar de Pacientes Ventilados Mecanicamente**. Dissertao de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

ROUBY J. J., LU Q., GOLDSTEIN I., 2002, "Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 165, pp. 1182-1186.

ROUBY, J. J. & BROCHARD L., 2002, "Tidal recruitment and overinflation in acute respiratory distress syndrome: yin and yang", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 175, pp.104-106.

ROUBY, J. J., 2003, "Lung overinflation. The hidden face of alveolar recruitment", *Anesthesiology*, v. 99, pp. 2-4.

SAKR Y.; KRAUSS C.; AMARAL A. C. K. B.; *et al.*, 2005, "Comparison of the performance of SAPS II, SAPS 3, APACH II and their customized models in a surgical intensive care unit", **British Journal of Anaesthesia**, v. 101, n° 6, pp.798-803.

SCHREITER D., RESKE A., STICHERT B., *et al.*, 2004, "Alveolar recruitment in combination with sufficient positive end-expiratory pressure increases oxygenation and lung aeration in patients with severe chest trauma", **Critical Care Medicine**, v. 32, n° 4, pp. 968-975.

SUAREZ-SIPMANN F., BOHM S. H., TUSMAN G., *et al.*, 2007, "Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study", **Critical Care Medicine**, v. 35, n° 1, pp. 214-221.

SUH G. Y., YOON J.W., PARK S. T., *et al.*, 2003, "A practical Protocol for Titration "Optimal" PEEP inacute Lung Injury: Recruitment Maneuver and PEEP Decrement", **Journal Korean Medicine Sciences**, v. 18, pp. 349-354.

SULLIVAN M., PALIOTTA J., SAKLAD M.,1976, "Endotracheal tube as a factor in measurement of respiratory mechanics", **Journal of Applied Physiology**, v. 41, n° 4, pp. 590-592.

SUTER P. M., FAIRLEY, H. B., ISENBERG MD, 1978, "Effect of tidal volume and positive end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation.", **Chest**, v. 73, n° 2, pp. 158-162.

TALMOR D., SARGE T., MALHOTRA A., 2008, "Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury", **New England Journal Medicine**, v. 359, pp. 2095-2104.

TERRAGNI P. P., ROSBOCH G. L., LISI A., *et al.*, 2003, "How respiratory system mechanics may help in minimizing ventilator-induced lung injury in ARDS patients", **European Respiratory Journal**, v. 22, pp. 15S-21.

TERRAGNI P. P., ROSBOCH G. L., TEALDI A., *et al.*, 2007, "Tidal hyperinflation during low tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 175, n° 2, pp. 160-166.

TSUSHIMA K., KING L. S., AGGARWAL N., *et al.*, 2009, "Acute Lung Injury Review", **Internal Medicine**, v. 48, pp. 621-630.

TREMBLAY L., VALENZA F., RIBEIRO S. P., *et al.*, 1997, "Injurious ventilatory strategies increase cytokines and *c-fos* mRNA expression in an isolated rat lung model", **Journal of Clinical Investigation**, v. 99, pp. 944-952.

TUGRUL S., OZKAN A., PERIHAN E. O., *et al.*, 2003, "Effects of sustained inflation and post-inflation positive end-expiratory pressure varies between ARDS with pulmonary and extrapulmonary origin", **Critical Care Medicine**, v. 31, pp. 738-744.

UDOBI K. F., CHILDS E. D., TOUIJER K., 2003, "Acute Respiratory Distress syndrome", **American Family Physician**, v. 67, n° 2, pp 315-322.

VIEILLARD-BARON A., JARDIN F., ROUBY J. J., LU Q., *et al.*, 2003, "Right level of positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 167, pp. 1576-1577.

VILLAR J., KACMAREK R. M., PEREZ-MENDEZ L., *et al.*, 2006, "A High PEEP-Low Tidal Volume Ventilatory Strategy Improves Outcome in Persistent ARDS: A Randomized Controlled Trial", **Critical Care Medicine**, v. 34, n° 5, pp. 1311-1318.

VILLAR J., MÉNDEZ-PÉREZ L., LÓPEZ J., *et al.*, 2007, "An Early PEEP/F_IO₂ Trial Identifies Different Degrees of Lung Injury in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome", **American Journal Respiratory Critical Care Medicine**, v. 176, n° 8, pp. 795-804.

VILLAR J., 2006, "Low vs high positive end-expiratory pressure in the ventilatory management of acute lung injury", **Minerva Anesthesiology**, v. 72, pp. 357-362.

VLAHAKIS N. E., HUBMAYR R. D., 2000, "Invited Review: plasma membrane stress failure in alveolar epithelial cells", **Journal of Applied Physiology**; v. 89, pp. 2490-2496.

WARE L. & MATTHAY M., 2000, "The Acute Respiratory Distress Syndrome", **The New England Journal**, v. 342, n° 18, pp. 1334-1349.

WEINACKER A. B. & VASZAR L. T., 2001, "Acute Respiratory Distress Syndrome: Physiology and New Management Strategies", **Annual review of medicine**, v. 52, pp. 221-237.

9. ANEXOS

9.1. ANEXO I: APROVAÇÃO JUNTO AO CEP DO INSTITUTO DE PESQUISA CLÍNICA EVANDRO CHAGAS



Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO – 047/2009

Protocolo 0031.0.009.000-09

1. Identificação:

Título do Projeto: "Avaliação da Recrutabilidade Pulmonar dos Pacientes com Lesão Pulmonar Aguda ou Síndrome da Angústia Respiratória Através da Titulação Decrescente da PEEP (Pressão Expiratória Final Positiva)".

Pesquisadora Responsável: Fernando Augusto Bozza.

Instituição Responsável: Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas/FIOCRUZ.

Data de Apresentação ao CEP: 05/06/2009.

2. Sumário:

Destacam-se como objetivos gerais: 1) a partir da monitoração contínua de parâmetros da mecânica do sistema respiratório e da hemodinâmica, avaliar o impacto relacionado às estratégias ventilatórias comumente empregadas em pacientes críticos com Lesão Pulmonar Aguda (LPA) / Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA); 2) determinar se a manobra de recrutamento pulmonar e titulação decrescente da PEEP resultam em um melhor compromisso entre recrutar volume pulmonar, troca gasosa e a mecânica pulmonar em pacientes com LPA/SARA. Trata-se de estudo fisiológico, coorte, prospectivo, sem caso controle, realizado na UTI do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas IPEC/(FIOCRUZ). Todos os pacientes que concordarem em participar do estudo realizaram a estratégia ventilatória proposta. Previamente ao protocolo experimental será obtido o diagnóstico clínico, o esquema de sedação, os parâmetros ventilatórios (modo ventilatório, volume corrente, frequência respiratória, volume minuto, pressão expiratória final positiva e fração de oxigênio inspirado) e os parâmetros gasométricos (pressão arterial de oxigênio, pressão arterial de dióxido de carbono, o pH sanguíneo, a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, íon bicarbonato). Em seguida será acoplado ao tórax do paciente o sistema de aquisição para obtenção das imagens pulmonares e então realizada a curva PV, manobra de recrutamento alveolar acompanhada da titulação decrescente da PEEP. Durante o protocolo haverá monitoração dos parâmetros hemodinâmicos, mecânica respiratória e imagem pulmonar. Ao longo do estudo serão colhidas 18 (dezoito) alíquotas de sangue arterial (0,5 mL por amostra sanguínea), para acompanhamento gasométrico (pressão arterial de oxigênio, pressão arterial de dióxido de carbono, o pH sanguíneo, a relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$, íon bicarbonato) obtidas de acordo com rotina clínica do Centro de Terapia Intensiva (CTI). Ressalta-se que antes e após o protocolo experimental todos os paciente serão submetidos a um exame de RX de tórax. Além disso, destaca-se que limites impostos aos parâmetros ventilatórios (V_T e PEEP) garantem pressões de pico dentro da faixa de segurança recomendada pela literatura, minimizando os riscos de pneumotórax. Com base em estudos prévios semelhantes e adotando-se um intervalo de confiança de 95% e um $p < 0.05$ como sendo significativo, para este estudo serão alocados 25 (vinte e cinco) pacientes, intubados e mecanicamente ventilados em modo estritamente controlado.

3. Observações Gerais: (Atendendo à Resolução CNS 196/96).

Projeto com delineamento adequado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido foi elaborado em linguagem acessível ao sujeito da pesquisa. Não haverá nenhum impacto financeiro para o IPEC.

"Avaliação da Recrutabilidade Pulmonar dos Pacientes com Lesão Pulmonar Aguda ou Síndrome da Angústia Respiratória Através da Titulação Decrescente da PEEF (Pressão Expiratória Final Positiva)".

4. Diligências:

Sim. Foram satisfeitas.

5. Parecer: APROVADO.

Data: 4 de setembro de 2009.

Assinatura do Coordenador:



Dr.^a Léa Camillo-Coura
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPEC / FIOCRUZ

9.2. ANEXO II: APROVAÇÃO JUNTO AO CEP DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA FILHO (HUCFF/UFRJ)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho
Faculdade de Medicina
Comitê de Ética em Pesquisa - CEP

Coordenador:

Alice Helena Dutra Violante
Médico - Prof. Associado

Secretário:

Zumara Rodrigues da Silva
Professor

Membros Titulares:

Beatriz Maria Alasia de Heredia
Antropólogo - Prof. Associado

Elza Regina Ambrosio
Assistente Social - Mestre

Helena Warzinsky
Representante dos Usuários

Luzia da Conceição de Araújo Marques
Enfermeiro - Mestre

Marco Antonio Alves Brasil
Médico - Professor Adjunto

Mário Teixeira Antonio
Farmacêutico - Especialista

Nurimar Conceição Fernandes
Médico - Prof. Adjunto

Paulo Feijó Barros
Médico - Prof. Assistente

Roberto Coury Pedrosa
Médico - Doutor

Roberto Takachi Sudo
Médico - Prof. Titular

Membros Suplentes:

Anna Paola Trindade Rocha Pierucci
Nutricionista - Professor Auxiliar

Beatriz Montz Tropic
Médico - Doutora

Carlos Alberto Guimarães
Médico - Prof. Associado

Cesônia de Assis Martinusso
Jornalismo

Lucia Helena Luiza Vieira Amin
Biólogo - Mestre

Gilvan Renato Muzzy de Souza
Médico - Prof. Associado

Maria Bernadete Tavares Soares
Representante dos Usuários

Maria da Conceição Lopes Buarque
Assistente Social

Mariângela Oliveira da Silva
Enfermeiro

Michel Jean-Marie Thiolliert
Sociólogo - Prof. Adjunto

Nathalie Henrique Silva Canedo
Médico - Professor Adjunto

Renan Moritz Varnier Rodrigues Almeida
Engenheiro - Professor Adjunto

Rui Haddad
Médico - Prof. Adjunto

CEP - MEMO - n.º 1012/09 Rio de Janeiro, 01 de dezembro de 2009.

Da: Coordenadora do CEP

A (o): Sr. (a) Pesquisador (a): Dr. Bruno Curty Bergamini

Assunto: Parecer sobre projeto de pesquisa.

Sr. (a) Pesquisador (a),

Informo a V. S.a. que o CEP constituído nos Termos da Resolução n.º 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e, devidamente registrado na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, recebeu, analisou e emitiu parecer sobre a documentação referente ao protocolo de pesquisa páginas 001 a 040 e seu respectivo Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, conforme abaixo discriminado:

Protocolo de Pesquisa: 178/09 - CEP

Título: "Avaliação da Recrutabilidade Pulmonar nos Pacientes com Lesão Pulmonar Aguda/Síndrome da Angústia Respiratória Aguda a partir da Titulação Decrescente da Pressão Positiva ao Final da Expiração (PEEP)"

Pesquisador (a) responsável: Dr. Bruno Curty Bergamini

Data de apreciação do parecer: 30/11/2009

Parecer: "APROVADO"

Informo ainda, que V. Sa. deverá apresentar relatório semestral, previsto para 30/05/2010, anual e/ou relatório final para este Comitê acompanhar o desenvolvimento do projeto. (item VII. 13.d., da Resolução n.º 196/96 - CNS/MS).

Atenciosamente,

Prof.ª Alice Helena Dutra Violante
Coordenadora do CEP

Prof.ª Nurimar Conceição Fernandes
Coordenadora Substituta do CEP

9.3. ANEXO III: APROVAÇÃO JUNTO AO CEP DO HOSPITAL COPA D'OR / RJ

COPA D'OR
HOSPITAL



Rio de Janeiro, 14 de dezembro de 2009

Ilmo(a) Sr(a).

Pesquisador(a) Bruno Curty Bergamini

Co-Investigadores: Fernando A. Bozza; Antonio Giannella Neto; Alysson Roncally Carvalho

Departamento: Terapia Intensiva

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO HOSPITAL COPA D'OR

Ref. Protocolo de pesquisa (163/09) intitulado: "**Avaliação da Recrutabilidade Pulmonar nos Pacientes com Lesão Pulmonar Aguda (LPA)/Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA) a partir da Titulação Decrescente da Pressão Positiva ao Final da Expiração (PEEP)**"

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: trata-se de estudo multicêntrico nacional, prospectivo, sem caso-controle a ser desenvolvido nas unidades de terapia intensiva de três centros participantes.

OBJETIVOS GERAIS: 1) avaliar a correspondência entre o perfil da alça inspiratória da curva volume-pressão com a oxigenação e a necessidade de altos níveis de PEEP em pacientes com LPA/SARA; 2) determinar a melhor PEEP, a partir de uma titulação decrescente da PEEP após uma manobra de recrutamento pulmonar; 3) comparar as curvas PEEP-Elastância e PEEP-Oxigenação em pacientes com LPA/SARA e 4) estabelecer a melhor estratégia para o ajuste da PEEP baseada no melhor compromisso entre trocas gasosas, mecânica pulmonar e hemodinâmica em pacientes com LPA/SARA.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS: 1) Validar um algoritmo para a estratificação de pacientes a serem ventilados com altos níveis de PEEP; 2) Propor o ajuste da PEEP a partir de um racional fisiológico individualizado a partir da monitoração de parâmetros objetivos à beira do leito buscando aperfeiçoar as estratégias ventilatórias minimizando as lesões pulmonares associadas à ventilação mecânica; 3) Avaliação da oxigenação durante a titulação decrescente da PEEP; 4) Avaliar novos parâmetros da mecânica respiratória durante a titulação decrescente da PEEP com o uso de modelos não-lineares para identificação de parâmetros associados ao recrutamento e hiperdistensão cíclicos.

METODOLOGIA PROPOSTA: estudo prospectivo, sem caso controle, realizado nas unidades de terapia intensiva (UTIs) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC / FIOCRUZ), Hospital Copa Dor e Hospital Universitário Clementino Carlos Filho (HUCCF / UFRJ) situados na cidade do Rio de Janeiro. Para adesão ao estudo todos os pacientes deverão satisfazer os critérios de inclusão e concordar por si próprio ou através de representante legal ou familiar em participar do estudo. Antes do início do protocolo experimental será obtido o diagnóstico clínico, o esquema de sedação, os parâmetros ventilatórios além dos parâmetros gasométricos. Durante o protocolo haverá monitoração dos parâmetros hemodinâmicos e mecânica respiratória. Ao longo do estudo serão colhidas nove alíquotas de sangue arterial, sendo 0,5 mL por amostra sanguínea, para acompanhamento gasométrico. Tomografias por impedância

COPA D'OR HOSPITAL



elétrica poderão ser obtidas a partir do posicionamento de eletrodos acoplados ao tórax do paciente e conectados a um equipamento para obtenção das imagens pulmonares durante o protocolo experimental. Com base em estudos prévios semelhantes e adotando-se um intervalo de confiança de 95% e um $p < 0.05$ como sendo significativo, para este estudo serão selecionados 10 pacientes sob ventilação mecânica em modo estritamente controlado. Para inclusão no estudo serão obrigatórios os seguintes critérios: assinatura do consentimento informado, idade superior a 18 anos, paciente estar em ventilação mecânica por um período igual ou superior a 24 horas, preencher os critérios da AECC para LPA/SARA: $PaO_2/FiO_2 \leq 300$ mmHg, instalação aguda, infiltrados bilaterais na radiografia de tórax em A-P, sem evidências de insuficiência cardíaca esquerda.

TCLE: adequado, com as informações necessárias aos sujeitos de pesquisa e destacando o caráter voluntário de participação no estudo.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: foi informado no protocolo que os custos com os equipamentos para monitoração da mecânica respiratória, tomografia por impedância elétrica e eletrocardiograma serão arcados pelas instituições colaboradoras (COPPE e LFR pela UFRJ e IPEC/FIOCRUZ). O Instituto D'or de Pesquisa e Ensino arcará ainda com o custo de 50 exames de gasometria cujo custo estimado é de R\$ 15,00 por exame (custo total R\$ 750,00).

CRONOGRAMA: A duração prevista para a conclusão do estudo é de 13 meses (junho de 2009 a julho de 2010). No centro Hospital Copa D'Or o estudo será iniciado a partir de janeiro de 2010.

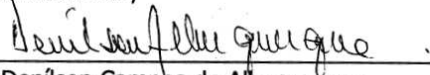
ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 14/03/2010 e 14/07/2010

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Copa D'Or ANALISOU E APROVOU o projeto de pesquisa referenciado.

1. comunicar toda e qualquer alteração do projeto e TCLE. Nestas circunstâncias a inclusão de paciente deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Obs.: o pesquisador Felipe Saddy, sendo membro do CEP Hospital Copa D'Or e participante do protocolo em referência foi membro não votante na apreciação deste projeto de pesquisa, mantendo isenção sobre a aprovação do mesmo.

Atenciosamente,


 Dr. Denilson Campos de Albuquerque
 Presidente do Comitê de Ética em
 Pesquisa do Hospital Copa D'Or - RJ

9.4. ANEXO IV:

Parâmetros estimados da elastância dos pacientes submetidos ao protocolo experimental durante a manobra da titulação decrescente da PEEP em VCV

Paciente	Parâmetro	PEEP =25 (cmH ₂ O)	PEEP =23 (cmH ₂ O)	PEEP =21 (cmH ₂ O)	PEEP =19 (cmH ₂ O)	PEEP =17 (cmH ₂ O)	PEEP =15 (cmH ₂ O)	PEEP =13 (cmH ₂ O)	PEEP =11 (cmH ₂ O)	PEEP =9 (cmH ₂ O)
1	E _{rs} (cmH ₂ O/L)	36,6 (36,2-39,0)	36,1 (35,1-37,6)	34,9 (33,8-35,7)	32,7 (32,4-32,9)	31,4 (30,9-32,0)	30,3 (29,6-30,8)	30,2 (29,8-30,8)	30,3 (29,4-31,3)	31,4 (31,1-32,3)
	E _l (cmH ₂ O/L)	39,4 (31,9-43,1)	36,4 (26,8-41,1)	32,5 (26,5-38,8)	34,8 (32,3-36,0)	31,5 (24,7-34,2)	30,5 (24,8-33,0)	30,2 (26,0-33,3)	31,2 (27,4-33,6)	32,0 (29,7-34,6)
2	E _{rs} (cmH ₂ O/L)	30,0 (29,6-30,4)	28,6 (28,4-29,1)	27,6 (27,4-28,0)	26,5 (26,2-27,0)	26,0 (25,8-26,6)	25,9 (25,6-26,5)	26,1 (25,6-26,7)	26,8 (25,9-29,1)	28,0 (26,6-30,4)
	E _l (cmH ₂ O/L)	31,4 (30,2-32,5)	29,8 (29,2-32,0)	29,2 (27,6-30,4)	27,8 (26,9-29,0)	27,2 (26,4-28,2)	27,5 (25,4-29,4)	28,3 (26,4-32,6)	29,6 (26,2-34,1)	30,3 (26,0-36,3)
3	E _{rs} (cmH ₂ O/L)	17,9 (15,7-19,6)	18,2 (13,3-21,8)	13,3 (10,9-18,1)	18,8 (18,6-21,3)	18,0 (16,6-18,3)	17,4 (17,2-17,5)	17,1 (16,9-17,2)	16,8 (16,7-17,0)	17,7 (17,5-17,9)
	E _l (cmH ₂ O/L)	24,0 (11,1-27,6)	23,4 (9,3-30,7)	22,4 (8,2-27,1)	23,9 (22,8-26,6)	23,8 (21,6-25,0)	23,2 (22,3-24,1)	22,8 (21,9-23,7)	23,0 (22,3-24,2)	25,6 (25,0-26,0)
4	E _{rs} (cmH ₂ O/L)	41,5 (41,2-41,8)	38,3 (35,3-44,2)	35,2 (34,6-35,7)	32,2 (31,6-32,8)	29,6 (27,2-33,3)	27,4 (27,0-28,0)	25,8 (25,5-26,7)	24,2 (23,6-25,2)	22,8 (22,3-24,2)
	E _l (cmH ₂ O/L)	35,1 (34,6-35,8)	32,4 (30,4-40,5)	28,9 (28,0-29,6)	26,4 (25,5-27,2)	24,8 (23,6-25,6)	23,3 (22,1-24,8)	22,6 (20,5-24,2)	22,1 (20,6-24,0)	22,8 (20,2-25,1)
5	E _{rs} (cmH ₂ O/L)	73,1 (72,4-73,8)	66,9 (66,2-67,4)	61,4 (60,7-61,9)	55,6 (55,1-56,0)	51,6 (51,3-51,8)	46,3 (46,0-46,6)	43,9 (43,6-44,3)	42,6 (42,2-42,8)	42,3 (41,7-42,8)
	E _l (cmH ₂ O/L)	51,9 (50,8-52,9)	47,2 (46,0-48,2)	43,5 (42,6-45,3)	40,6 (39,4-41,0)	38,8 (37,6-39,3)	37,5 (36,5-37,9)	38,0 (36,7-38,6)	38,4 (37,3-39,2)	40,1 (39,5-41,0)
6	E _{rs} (cmH ₂ O/L)	56,0 (52,8-57,4)	44,8 (42,3-47,3)	37,2 (36,3-39,4)	32,6 (30,8-35,6)	30,0 (28,9-31,2)	27,2 (25,8-29,1)	23,2 (21,2-29,7)	32,7 (32,2-33,3)	31,4 (31,2-31,8)
	E _l (cmH ₂ O/L)	48,2 (44,5-51,5)	39,2 (33,8-43,2)	32,1 (28,8-33,5)	26,1 (22,4-29,8)	22,5 (16,1-28,9)	21,8 (12,2-24,8)	15,8 (6,0-21,2)	33,3 (32,2-34,5)	34,4 (32,7-34,9)

E_{rs} = elastância linear do sistema respiratório, E_l = componente da elastância não linear independente do fluxo, PEEP = pressão expiratória final positiva, VCV = ventilação volume controlado. Valores expressos em mediana e faixa (mínimo máximo).

9.5. ANEXO V:

Parâmetros estimados do %E ₂ e <i>stress index</i> dos pacientes submetidos ao protocolo experimental durante a manobra da titulação decrescente da PEEP em VCV										
Paciente	Parâmetro	PEEP =25 (cmH ₂ O)	PEEP =23 (cmH ₂ O)	PEEP =21 (cmH ₂ O)	PEEP =19 (cmH ₂ O)	PEEP =17 (cmH ₂ O)	PEEP =15 (cmH ₂ O)	PEEP =13 (cmH ₂ O)	PEEP =11 (cmH ₂ O)	PEEP =9 (cmH ₂ O)
1	%E ₂	-6,4 (-14,3-16,6)	-2,3 (-14,3-32,1)	5,8 (-14,3-28,2)	-8,8 (-11,1-2,2)	-2,1 (-11,4-25,5)	-2,5 (-12,6-20,3)	-3,1 (-12,6-15,3)	-5,5 (-13,4-10,5)	-6,1 (-14,3-5,5)
	<i>Stress index</i>	0,9 (0,6-1,3)	0,8 (0,6-1,5)	0,9 (0,7-1,6)	0,9 (0,5-1,0)	1,0 (0,6-1,6)	0,9 (0,6-1,8)	0,8 (0,3-1,6)	0,8 (0,2-1,2)	0,8 (0,0-2,2)
2	%E ₂	0,1 (-3,8-3,8)	-0,6 (-7,2-3,0)	-3,1 (-7,7-3,6)	-2,4 (-8,5-3,3)	-1,5 (-5,8-4,6)	-3,7 (-11,8-8,8)	-5,8 (-20,0-2,6)	-7,2 (-22,1-14,3)	-7,8 (-23,7-18,8)
	<i>Stress index</i>	1,0 (0,4-2,1)	1,4 (0,3-2,2)	1,2 (0,6-1,9)	1,3 (0,0-1,9)	1,2 (0,0-2,0)	0,6 (0,0-2,1)	0,5 (0,0-3,1)	0,5 (0,0-3,6)	0,8 (0,0-4,5)
3	%E ₂	-20,8 (-32,0-39,1)	-21,3 (-36,0-43,0)	-23,6 (-38,0-40,2)	-21,2 (-23,4--19,0)	-23,3 (-25,4--21,8)	-23,5 (-25,3--21,3)	-23,5 (-25,1--21,4)	-24,2 (-26,5--22,9)	-27,9 (-28,4--27,2)
	<i>Stress index</i>	0,7 (0,5-1,4)	0,7 (0,0-1,6)	0,7 (0,0-1,6)	0,9 (0,6-1,2)	0,8 (0,6-1,2)	0,8 (0,6-1,0)	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,0)	0,6 (0,6-0,8)
4	%E ₂	17,3 (15,2-19,0)	17,4 (6,6-20,1)	20,5 (18,4-23,1)	20,2 (18,1-22,6)	19,3 (17,8-23,2)	17,4 (13,5-22,6)	14,1 (9,4-22,6)	9,0 (0,8-16,6)	1,3 (-4,6-14,5)
	<i>Stress index</i>	0,8 (0,1-1,2)	0,8 (0,1-1,4)	1,2 (0,5-1,4)	1,1 (0,3-1,4)	1,1 (0,0-1,4)	1,1 (0,5-1,5)	1,3 (0,0-1,7)	1,1 (0,9-1,4)	1,1 (0,8-1,5)
5	%E ₂	31,9 (30,4-33,6)	32,4 (31,3-34,2)	31,9 (29,8-34,1)	30,1 (29,1-31,8)	28,0 (26,3-30,3)	21,7 (19,7-23,9)	14,7 (12,3-18,1)	10,0 (6,8-12,6)	2,7 (-1,1-5,1)
	<i>Stress index</i>	1,3 (0,9-1,4)	1,3 (1,0-1,5)	1,3 (1,0-1,6)	1,3 (1,1-1,5)	1,2 (1,1-1,5)	1,3 (1,0-1,8)	1,2 (1,1-1,3)	1,2 (1,0-1,5)	1,1 (0,9-1,3)
6	%E ₂	17,0 (7,8-25,5)	16,3 (6,0-26,7)	17,6 (16,4-28,1)	24,3 (9,1-37,3)	27,4 (2,4-51,6)	22,0 (7,2-60,2)	36,1 (3,8-71,2)	-0,6 (-5,3-6,3)	-8,2 (-10,9--1,5)
	<i>Stress index</i>	1,2 (0,8-1,8)	1,2 (0,6-2,0)	1,0 (0,8-1,9)	0,9 (0,6-2,7)	0,7 (0,0-2,3)	0,0 (0,0-1,0)	0,2 (0,0-0,9)	1,2 (0,7-1,9)	1,1 (0,6-2,1)

%E₂ = percentual de E₂, PEEP = pressão expiratória final positiva, VCV = ventilação volume controlado. Valores expressos em mediana e faixa (mínimo máximo).

9.6. ANEXO VI:

Parâmetros estimados para o V_T , PEEP e VM dos pacientes submetidos ao protocolo experimental durante a manobra da titulação decrescente da PEEP em VCV.

Paciente	Parâmetro	PEEP =25 (cmH ₂ O)	PEEP =23 (cmH ₂ O)	PEEP =21 (cmH ₂ O)	PEEP =19 (cmH ₂ O)	PEEP =17 (cmH ₂ O)	PEEP =15 (cmH ₂ O)	PEEP =13 (cmH ₂ O)	PEEP =11 (cmH ₂ O)	PEEP =9 (cmH ₂ O)
1	V_T (mL/Kg)	6,10	6,10	6,10	6,10	6,10	6,10	6,10	6,10	6,10
	PEEP (cmH ₂ O)	24,29	23,29	21,30	19,23	17,20	15,16	13,17	11,10	8,96
	VM (L/min)	7,53	7,57	7,54	7,54	7,52	7,56	7,52	7,56	7,53
2	V_T (mL/Kg)	5,64	5,59	5,58	5,59	5,61	5,64	5,67	5,70	5,69
	PEEP (cmH ₂ O)	25,11	23,26	21,26	19,12	17,12	15,26	13,27	11,27	9,84
	VM (L/min)	7,24	7,18	7,15	7,17	7,20	7,24	7,28	7,31	7,30
3	V_T (mL/Kg)	5,87	5,91	5,96	6,00	6,03	6,07	6,12	6,18	6,25
	PEEP (cmH ₂ O)	25,71	23,57	21,86	20,00	18,01	16,01	14,01	12,01	8,87
	VM (L/min)	8,06	8,12	8,19	8,25	8,29	8,35	8,41	8,49	8,59
4	V_T (mL/Kg)	5,31	5,34	5,39	5,46	5,50	5,50	5,49	5,51	5,57
	PEEP (cmH ₂ O)	25,54	23,54	21,55	19,69	17,69	15,70	13,56	11,42	8,99
	VM (L/min)	8,32	8,37	8,44	8,55	8,62	8,61	8,61	8,63	8,72
5	V_T (mL/Kg)	5,95	5,97	5,97	5,97	6,01	6,05	6,06	6,01	6,01
	PEEP (cmH ₂ O)	24,29	22,30	20,30	18,30	16,16	14,30	12,30	10,02	8,02
	VM (L/min)	8,25	8,29	8,29	8,28	8,34	8,40	8,41	8,33	8,34
6	V_T (mL/Kg)	7,50	7,55	7,61	7,71	7,77	7,77	7,76	7,78	7,87
	PEEP (cmH ₂ O)	25,54	23,54	21,55	19,69	17,69	15,70	13,56	11,42	8,99
	VM (L/min)	7,92	7,97	8,04	8,14	8,21	8,20	8,20	8,22	8,31

V_T = Volume corrente, PEEP = Pressão expiratória final positiva e VM = Volume minuto. Valores expressos em mediana.

9.7. ANEXO VII:

Parâmetros gasométricos, do equilíbrio ácido-base e lactato dos pacientes submetidos ao protocolo experimental durante a manobra da titulação decrescente da PEEP em VCV

Paciente	Parâmetro	PEEP =25 (cmH ₂ O)	PEEP =23 (cmH ₂ O)	PEEP =21 (cmH ₂ O)	PEEP =19 (cmH ₂ O)	PEEP =17 (cmH ₂ O)	PEEP =15 (cmH ₂ O)	PEEP =13 (cmH ₂ O)	PEEP =11 (cmH ₂ O)	PEEP =9 (cmH ₂ O)
1	pH	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
	p _a CO ₂ (mmHg)	51,6	50,2	51,1	50,2	49,9	50,1	47,3	46,6	46,5
	p _a O ₂ (mmHg)	390,8	419,2	404,5	366,9	331,1	281,1	232,9	200,1	158,1
	Lactato (mmol/L)	1,1	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	BE (mmol/L)	4,9	4,3	5,1	5,2	5,5	5,8	4,6	4,2	4,7
2	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	30,3	29,7	30,4	30,5	30,6	30,9	29,6	29,2	29,6
	pH	7,2	7,1	7,3	7,2	7,2	7,2	7,2	7,3	7,2
	p _a CO ₂ (mmHg)	61,1	50,2	52,9	47,8	42,2	52,0	52,7	46,3	49,2
	p _a O ₂ (mmHg)	418,1	467,7	492,0	446,5	394,6	397,3	339,7	264,6	198,2
	Lactato (mmol/L)	**	**	**	**	**	**	**	**	**
3	BE (mmol/L)	-5,2	-11,2	-1,7	-8,8	-12,2	-4,0	-6,2	-5,7	-6,3
	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	25,1	17,8	25,2	19,3	16,2	23,3	21,8	21,4	21,3
	pH	7,4	7,4	7,4	7,3	7,4	7,4	7,4	7,4	7,4
	p _a CO ₂ (mmHg)	33,4	42,3	45,0	45,2	45,5	40,6	39,3	40,9	40,0
	p _a O ₂ (mmHg)	473,6	622,9	648,6	624,0	604,5	536,0	498,3	478,3	395,2
4	Lactato (mmol/L)	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
	BE (mmol/L)	-5,2	-1,3	0,0	-0,7	-0,4	-2,6	-3,4	-2,7	-1,7
	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	20,1	24,3	25,6	25,1	25,4	23,1	22,3	23,1	23,7
	pH	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,3	7,2	7,2
	p _a CO ₂ (mmHg)	38,0	39,2	35,1	37,4	35,3	36,0	36,5	36,8	36,9
5	p _a O ₂ (mmHg)	446,7	455,2	414,1	414,4	367,6	308,5	252,2	209,2	163,1
	Lactato (mmol/L)	1,0	1,1	1,1	1,2	1,1	1,3	1,3	1,4	-
	BE (mmol/L)	-3,0	-1,2	-1,7	-1,6	-3,9	-2,5	-2,9	-2,5	-4,8
	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	22,7	24,1	23,2	23,4	20,9	22,1	21,5	22,3	19,1
	pH	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,2	7,3	7,2	7,2
6	p _a CO ₂ (mmHg)	38,0	39,2	35,1	37,4	35,3	36,0	36,5	36,8	36,9
	p _a O ₂ (mmHg)	446,7	455,2	414,1	414,4	367,6	308,5	252,2	209,2	163,1
	Lactato (mmol/L)	2,5	2,7	2,6	2,8	2,7	2,9	2,8	2,7	2,8
	BE (mmol/L)	-11,8	-11,0	-12,3	-11,4	-12,0	-12,0	-11,2	-11,8	-11,9
	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	16,0	16,7	15,2	16,2	15,5	15,6	16,2	15,8	15,8
6	pH	7,2	7,2	7,2	7,3	7,3	7,2	7,2	7,2	7,2
	p _a CO ₂ (mmHg)	44,0	42,0	41,0	41,0	42,0	43,0	43,0	44,0	43,0
	p _a O ₂ (mmHg)	458,0	487,0	486,0	489,0	516,0	460,0	399,0	357,0	246,0
	Lactato (mmol/L)	2,6	2,7	2,6	2,7	2,6	2,8	2,5	2,6	2,5
	BE (mmol/L)	-9,7	-9,4	-9,8	-9,2	-8,8	-9,6	-10,1	-10,3	-10,1
6	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	18,0	18,0	17,6	18,0	18,4	18,0	17,6	17,6	17,6

pH=potencial hidrogeniônico, p_aCO₂= pressão arterial de dióxido de carbono, p_aO₂= pressão arterial de oxigênio, BE= excesso de base, HCO₃⁻= ion bicarbonato, PEEP = pressão expiratória final positiva, VCV = ventilação volume controlado. Protocolo realizado com uma F_iO₂ =1.0. Valores expressos como valores absolutos.

9.8. ANEXO VIII:

Parâmetros cardiovasculares e gasométricos dos pacientes submetidos ao protocolo experimental durante a manobra da titulação decrescente da PEEP em VCV.

Pacient e	Parâmetro	PEEP=25 (cmH ₂ O)	PEEP =23 (cmH ₂ O)	PEEP =21 (cmH ₂ O)	PEEP =19 (cmH ₂ O)	PEEP =17 (cmH ₂ O)	PEEP =15 (cmH ₂ O)	PEEP =13 (cmH ₂ O)	PEEP =11 (cmH ₂ O)	PEEP =9 (cmH ₂ O)
1	PAM (mmHg)	95	105	90	83	77	77	77	77	92
	FC (bpm)	81	82	82	81	79	78	78	77	77
	S _a O ₂ %	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,6	99,5	99,4	99,1
	S _p O ₂ %	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
2	PAM (mmHg)	74	75	76	71	73	77	72	72	71
	FC (bpm)	139	139	130	136	135	135	133	137	136
	S _a O ₂ %	**	**	**	**	**	**	**	**	**
	S _p O ₂ %	98,0	98,0	98,0	98,0	98,0	98,0	98,0	98,0	98,0
3	PAM (mmHg)	87	89	85	81	82	82	77	81	82
	FC (bpm)	109	109	109	107	107	104	104	102	100
	S _a O ₂ %	99,1	99,5	99,4	99,4	99,4	99,4	99,4	99,5	99,4
	S _p O ₂ %	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
4	PAM (mmHg)	90	92	95	97	94	95	89	93	89
	FC (bpm)	106	110	108	112	111	112	112	113	119
	S _a O ₂ %	99,3	99,4	99,4	99,4	99,5	98,5	96,8	98,7	99,7
	S _p O ₂ %	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
5	PAM (mmHg)	71	74	75	73	76	76	77	81	83
	FC (bpm)	105	104	102	99	98	99	97	97	98
	S _a O ₂ %	98,7	98,8	98,9	98,9	98,8	98,9	98,8	98,8	98,7
	S _p O ₂ %	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
6	PAM (mmHg)	95	79	80	82	82	84	77	74	81
	FC (bpm)	108	108	106	105	102	103	107	104	110
	S _a O ₂ %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
	S _p O ₂ %	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0

PAM= pressão arterial média, FC= frequência cardíaca, S_aO₂ = saturação arterial de oxigênio, S_pO₂= saturação periférica de oxigênio PEEP = pressão expiratória final positiva, VCV = ventilação volume controlado. Valores expressos como valores absolutos. ** Parâmetro não analisado devido à falta de reagente.

9.9. ANEXO IX

Parâmetros estimados da elasticidade dos pacientes submetidos ao protocolo experimental durante a manobra da titulação decrescente da PEEP em PCV

Paciente	Parâmetro	PEEP =25 (cmH ₂ O)	PEEP =23 (cmH ₂ O)	PEEP =21 (cmH ₂ O)	PEEP =19 (cmH ₂ O)	PEEP =17 (cmH ₂ O)	PEEP =15 (cmH ₂ O)	PEEP =13 (cmH ₂ O)	PEEP =11 (cmH ₂ O)	PEEP =9 (cmH ₂ O)
1	E _{rs} (cmH ₂ O/mL/Kg)	34,0 (32,0-38,2)	33,7 (31,9-36,5)	32,6 (31,0-34,5)	30,3 (29,0-32,0)	29,8 (29,2-31,1)	28,9 (27,9-29,8)	28,3 (26,9-29,0)	28,8 (27,9-29,3)	30,3 (28,7-30,9)
	E _i (cmH ₂ O/mL/Kg)	27,1 (9,8-35,5)	27,0 (8,8-35,1)	27,7 (11,1-34,8)	27,8 (14,3-32,4)	29,0 (19,2-33,3)	27,3 (18,8-32,7)	27,2 (18,5-31,0)	27,3 (18,1-32,0)	27,3 (19,7-34,7)
2	E _{rs} (cmH ₂ O/mL/Kg)	26,9 (26,4-27,6)	25,3 (25,0-25,7)	23,8 (23,3-24,2)	22,8 (22,5-23,2)	22,0 (21,8-22,3)	21,7 (21,4-22,2)	22,3 (22,0-23,8)	25,7 (25,0-26,7)	27,3 (26,6-27,8)
	E _i (cmH ₂ O/mL/Kg)	25,0 (22,7-26,2)	21,1 (17,8-23,2)	20,2 (17,2-21,5)	18,1 (15,9-19,9)	17,5 (15,9-18,6)	16,0 (13,7-19,6)	16,9 (11,8-20,4)	27,2 (24,5-28,7)	29,9 (28,5-31,0)
3	E _{rs} (cmH ₂ O/mL/Kg)	14,7 (14,4-14,8)	13,7 (13,5-13,9)	13,0 (12,8-13,2)	12,7 (12,5-12,8)	12,4 (12,3-12,5)	12,3 (12,2-12,4)	12,2 (12,0-12,3)	12,5 (12,3-12,6)	12,7 (12,4-12,8)
	E _i (cmH ₂ O/mL/Kg)	15,6 (15,4-16,1)	14,3 (13,9-14,7)	13,9 (13,6-14,3)	13,4 (13,0-13,5)	13,2 (12,9-13,7)	13,1 (12,8-13,5)	13,4 (13,2-13,8)	13,8 (13,5-14,1)	14,3 (13,8-14,7)
4	E _{rs} (cmH ₂ O/mL/Kg)	34,1 (33,4-34,5)	31,8 (31,3-32,2)	29,7 (29,3-30,0)	27,3 (26,8-28,0)	25,7 (25,0-26,5)	24,6 (24,1-25,0)	22,5 (21,8-24,8)	21,7 (20,1-23,9)	21,4 (20,4-22,1)
	E _i (cmH ₂ O/mL/Kg)	35,8 (33,6-37,8)	33,1 (31,7-35,5)	31,5 (29,8-33,4)	29,0 (27,6-31,1)	28,7 (26,9-30,4)	28,7 (27,7-31,1)	24,5 (22,4-29,5)	24,1 (20,8-29,7)	23,8 (21,8-26,3)
5	E _{rs} (cmH ₂ O/mL/Kg)	60,7 (59,9-62,4)	55,5 (55,0-56,4)	51,3 (50,3-52,4)	47,3 (46,6-47,8)	44,3 (43,9-45,0)	42,4 (41,9-42,9)	41,7 (41,0-42,3)	42,1 (41,6-42,9)	43,0 (42,4-43,6)
	E _i (cmH ₂ O/mL/Kg)	69,1 (67,5-71,1)	62,9 (61,7-64,3)	57,0 (55,4-58,5)	52,7 (51,3-53,5)	48,8 (47,6-50,0)	47,3 (46,1-48,8)	48,2 (46,8-49,3)	49,9 (48,2-50,6)	52,8 (51,3-53,2)
6	E _{rs} (cmH ₂ O/mL/Kg)	55,5 (52,3-60,2)	47,6 (44,4-49,2)	41,7 (39,0-43,5)	35,9 (34,9-37,6)	33,1 (32,4-34,2)	30,0 (28,9-30,7)	28,1 (26,9-28,7)	27,1 (26,1-27,7)	25,8 (24,8-26,5)
	E _i (cmH ₂ O/mL/Kg)	51,0 (49,7-52,1)	45,0 (44,1-45,6)	40,1 (38,7-40,6)	35,8 (35,6-36,3)	33,3 (33,1-33,6)	30,5 (30,2-30,9)	28,8 (28,5-29,1)	27,7 (27,6-28,1)	26,7 (26,4-26,9)

E_{rs} = elasticidade linear do SR, E_i = Componente da elasticidade não linear independente do fluxo, PEEP = pressão expiratória final positiva, PCV = ventilação pressão controlada. Valores expressos em mediana e faixa (mínimo máximo).

9.10. ANEXO X

Parâmetros estimados para o V_T , PEEP e VM dos pacientes submetidos ao protocolo experimental durante a manobra da titulação decrescente da PEEP em PCV.

Paciente	Parâmetro	PEEP =25 (cmH ₂ O)	PEEP =23 (cmH ₂ O)	PEEP =21 (cmH ₂ O)	PEEP =19 (cmH ₂ O)	PEEP =17 (cmH ₂ O)	PEEP =15 (cmH ₂ O)	PEEP =13 (cmH ₂ O)	PEEP =11 (cmH ₂ O)	PEEP =9 (cmH ₂ O)
1	V_T (mL/Kg)	3,88 [#]	3,96 [#]	4,13 [#]	4,40 [#]	4,47 [#]	4,57 [#]	4,69 [#]	4,63 [#]	4,42 [#]
	PEEP (cmH ₂ O)	25,15	23,15	21,15	19,09	17,09	15,09	13,03	10,92	8,89
	VM (L/min)	5,04	5,15	5,37	5,72	5,81	5,95	6,10	6,02	5,74
2	V_T (mL/Kg)	4,57 [*]	4,80 [*]	5,06 [*]	5,26 [*]	5,45 [*]	5,53 [*]	5,41 [*]	4,87 [*]	4,64 [*]
	PEEP (cmH ₂ O)	25,40	23,54	21,40	19,40	17,26	15,12	13,98	12,13	10,13
	VM (L/min)	6,16	6,46	6,82	7,08	7,34	7,45	7,28	6,57	6,25
3	V_T (mL/Kg)	7,72 ⁺	8,07 ⁺	8,32 ⁺	8,47 ⁺	8,63 ⁺	8,70 ⁺	8,79 ⁺	8,68 ⁺	8,58 ⁺
	PEEP (cmH ₂ O)	25,14	23,22	21,15	19,22	17,29	15,15	13,15	11,15	9,15
	VM (L/min)	8,49	8,87	9,15	9,31	9,48	9,56	9,66	9,54	9,43
4	V_T (mL/Kg)	5,69 ^{\$}	6,01 ^{\$}	6,37 ^{\$}	6,75 ^{\$}	6,21 ^{\$}	5,57 ^{\$}	6,50 ^{\$}	6,63 ^{\$}	6,66 ^{\$}
	PEEP (cmH ₂ O)	25,11	23,12	21,26	19,26	17,12	15,05	11,99	9,99	7,99
	VM (L/min)	10,62	11,22	11,88	12,59	11,58	10,39	12,13	12,37	12,43
5	V_T (mL/Kg)	4,78	5,22	5,63	6,17	6,54	6,78	6,92	6,84	6,73
	PEEP (cmH ₂ O)	24,29	22,44	20,58	18,73	16,73	14,73	12,59	10,45	8,59
	VM (L/min)	5,31	5,80	6,25	6,85	7,26	7,52	7,68	7,59	7,47
6	V_T (mL/Kg)	8,05 [•]	8,50 [•]	9,00 [•]	9,54 [•]	8,77 [•]	7,87 [•]	9,19 [•]	9,37 [•]	9,41 [•]
	PEEP (cmH ₂ O)	25,11	23,12	21,26	19,26	17,12	15,05	11,99	9,99	7,99
	VM (L/min)	8,50	8,97	9,50	10,07	9,26	8,31	9,70	9,89	9,94

V_T = Volume corrente, PEEP = Pressão expiratória final positiva e VM = Volume minuto. Valores expressos em mediana. [#] Volume significativamente diferente ao da titulação em VCV, p<0.05; ^{*} Volume significativamente diferente ao da titulação em VCV, p<0.05; ⁺ Volume significativamente diferente ao da titulação em VCV, p<0.05.; ^{\$} Volume significativamente diferente ao da titulação em VCV, p<0.05; [•] Volume significativamente diferente ao da titulação em VCV, p<0.05.

9.11. ANEXO XI

Parâmetros estimados do %E₂ dos pacientes submetidos ao protocolo experimental durante a manobra da titulação decrescente da PEEP em PCV

Paciente	Parâmetro	PEEP =25 (cmH ₂ O)	PEEP =23 (cmH ₂ O)	PEEP =21 (cmH ₂ O)	PEEP =19 (cmH ₂ O)	PEEP =17 (cmH ₂ O)	PEEP =15 (cmH ₂ O)	PEEP =13 (cmH ₂ O)	PEEP =11 (cmH ₂ O)	PEEP =9 (cmH ₂ O)
1	%E ₂	22,4 (-0,6 70,5)	21,1 (-1,0 73,0)	16,1 (-2,9 65,1)	8,9 (-4,7 53,1)	3,8 (-9,9 36,5)	5,0 (-10,5 35,8)	4,5 (-11,5 33,3)	3,0 (-10,8 38,7)	3,6 (-13,3 31,5)
2	%E ₂	10,9 (6,2-20,7)	21,1 (12,9-34,7)	20,6 (13,3-33,7)	25,8 (18,3-35,0)	25,9 (20,8-32,6)	31,0 (14,6-43,6)	29,8 (13,4-51,6)	-1,2 (-5,8-6,7)	-6,2 (-8,6-0,5)
3	%E ₂	-5,2 (-8,0 -2,3)	-4,9 (-7,6 -0,1)	-6,8 (-9,9 -4,0)	-6,5 (-7,9 -3,7)	-7,3 (-12,2 -4,2)	-5,5 (-9,3 -2,6)	-8,6 (-11,8 -6,4)	-8,5 (-11,2 -5,8)	-9,9 (-12,3 -7,3)
4	%E ₂	-5,1 (-10,6 1,4)	-5,2 (-11,6 -0,8)	-7,1 (-11,9 -1,8)	-7,4 (-12,6 -2,9)	-11,4 (-15,0 -5,0)	-14,9 (-19,6 -11,3)	-6,8 (-20,2 1,4)	-8,6 (-21,0 5,9)	-10,3 (-17,8 1,8)
5	%E ₂	-13,0 (-14,2 -11,2)	-12,5 (-14,1 -11,5)	-11,3 (-12,6 -7,8)	-11,0 (-11,8 -9,3)	-9,8 (-11,2 -8,1)	-11,2 (-13,1 -8,4)	-13,8 (-15,4 -11,1)	-15,8 (-17,7 -12,3)	-18,4 (-19,3 -15,5)
6	%E ₂	-8,2 (-13,9 -2,1)	-5,5 (-8,5 2,8)	-3,8 (-6,5 4,1)	0,1 (-3,8 2,6)	1,3 (-2,0 3,9)	2,7 (0,0 6,5)	3,9 (1,8 8,5)	4,4 (1,5 8,5)	5,8 (3,7 10,2)

%E₂= percentual de E₂, PEEP = pressão expiratória final positiva, PCV = ventilação pressão controlada. Valores expressos em mediana e faixa (mínimo máximo).

9.12. ANEXO XII

Parâmetros cardiovasculares e gasométricos dos pacientes submetidos ao protocolo experimental durante a manobra da titulação decrescente da PEEP em PCV.

Paciente	Parâmetro	PEEP =25 (cmH ₂ O)	PEEP =23 (cmH ₂ O)	PEEP =21 (cmH ₂ O)	PEEP =19 (cmH ₂ O)	PEEP =17 (cmH ₂ O)	PEEP =15 (cmH ₂ O)	PEEP =13 (cmH ₂ O)	PEEP =11 (cmH ₂ O)	PEEP =9 (cmH ₂ O)
1	PAM (mmHg)	82	84	87	83	79	78	76	77	75
	FC (bpm)	76	78	78	78	79	74	79	80	80
	S _p O ₂ %	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
2	PAM (mmHg)	80	78	74	78	77	74	72	72	72
	FC (bpm)	141	140	138	138	136	135	135	135	135
	S _p O ₂ %	98	98	98	98	98	98	98	98	97
3	PAM (mmHg)	78	79	78	80	83	84	84	85	86
	FC (bpm)	107	110	113	111	107	106	105	103	101
	S _p O ₂ %	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
4	PAM (mmHg)	103	102	102	100	102	99	111	100	101
	FC (bpm)	112	110	107	110	110	110	111	115	114
	S _p O ₂ %	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
5	PAM (mmHg)	94	92	89	87	89	89	87	85	84
	FC (bpm)	114	120	111	108	104	107	106	104	102
	S _p O ₂ %	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0
6	PAM (mmHg)	76	73	72	70	73	75	77	76	85
	FC (bpm)	116	120	118	120	113	111	107	102	99
	S _p O ₂ %	99,0	99,0	99,0	99,0	99,0	100	100	100	100

PAM= pressão arterial média, FC= frequência cardíaca, S_pO₂= saturação periférica de oxigênio, PEEP = pressão expiratória final positiva, PCV = ventilação pressão controlada. Valores expressos em valores absolutos.