



## INFLUÊNCIA DO TEMPO DA TITULAÇÃO DA PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO

Niedja Silva Carvalho

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

Frederico Caetano Jandre de

Assis Tavares

Rio de Janeiro

Junho de 2011

INFLUÊNCIA DO TEMPO DA TITULAÇÃO DA PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA  
EXPIRAÇÃO

Niedja Silva Carvalho

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. Alexandre Visintainer Pino, D.Sc

---

Prof. Marcio Soares, D.Sc

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

JUNHO DE 2011

Carvalho, Niedja Silva

Influência do tempo da titulação da pressão positiva ao final da expiração/ Niedja Silva Carvalho. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2011.

X, 70 p.: il.; 29,7 cm.

Orientador: Antonio Giannella Neto

Federico Caetano Jandre de Assis Tavares

Dissertação (mestrado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2011.

Referências Bibliográficas: p. 49-56.

1. Titulação da pressão positiva ao final da expiração.  
2. Elastância do sistema respiratório. 3. Hemodinâmica. I. Giannella-Neto, Antonio, *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

## Dedicatória

Aos meus pais, pelos seus ensinamentos, carinho e apoio, e por não ter medido esforços para que eu chegasse até aqui, e aos meus irmãos que sempre foram ao mesmo tempo irmãos, pais, amigos e professores.

## Agradecimentos

Agradeço a **Deus** pelo dom da vida, renovado a cada provação que se apresenta e nos sonhos que se concretizam como este agora se torna realidade, e a Nossa Senhora, a minha mãe, por me ouvir, falar ao meu coração e ser minha intercessora junto ao Pai.

Aos meus Orientadores Antonio Giannella Neto e Frederico Caetano Jandre pela paciência na orientação e incentivo que tornaram possível a conclusão deste trabalho.

A equipe de experimentos Alcendino Neto e Bruno Curty pelos incentivos e apoio constantes, pelos agradáveis momentos vividos e pelo grande elo de amizade formado.

Aos colegas de laboratório, Alcendino Neto e Leonardo pela fantástica convivência e amizade durante estes anos.

Aos meus irmãos pelo amor incondicional, sempre presente em momentos importantes e decisivos da minha vida.

Ao Luciano Tahiro Kagami, pelo apoio, compreensão, paciência e incansável disposição em colaborar e ajudar a todos.

Ao meu namorado pelo companheirismo e cumplicidade, incentivo, carinho e por sempre acreditar no meu potencial.

Ao Laboratório de Fisiologia da Respiração e toda sua equipe pela oportunidade de executar este trabalho.

Aos demais **idealizadores, coordenadores e funcionários** da COPPE pela simpatia e amizade.

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

## INFLUÊNCIA DO TEMPO DA TITULAÇÃO DA PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO

Niedja Silva Carvalho

Junho/2011

Orientadores: Antonio Giannella Neto

Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Programa: Engenharia Biomédica

Este trabalho visou avaliar a influência do tempo da manobra de titulação da pressão positiva ao final da expiração (PEEP). Vinte e quatro ratos com lesão pulmonar aguda foram anestesiados e ventilados mecanicamente. Três estratégias para titulação decrescente da PEEP (8 até 0 cmH<sub>2</sub>O) foram testadas em cada animal: 1) em rampa; duração total de 1 min (Rampa); 2) com passos de 1 cmH<sub>2</sub>O em degraus de 30 s (Degrau rápido) e 3) com passos de 1 cmH<sub>2</sub>O em degraus de 5 min (Degrau lento). Antes de cada titulação, foi realizada uma manobra de recrutamento alveolar (MR) com incremento da PEEP de 0 para 3, 6, 7 e 8 cmH<sub>2</sub>O, em degraus de 30 s. A  $E_{SR}$  e a resistência do sistema respiratório foram estimadas com os métodos dos mínimos quadrados (MMQ) e dos mínimos quadrados recursivo (RLS) com três constantes de tempo (RLS 5 s, RLS 10 s e RLS 20 s). A PEEP de mínima  $E_{SR}$  (PEEP- $E_{SR}$ ) não apresentou diferença entre os protocolos de titulação quando estimada com o MMQ e RLS 5 s. Na titulação em rampa, a PEEP- $E_{SR}$  estimada pelo RLS 20 s mostrou-se diferente em relação aos demais métodos ( $p = 0,0004$ ). Uma redução da pressão arterial média foi observada na MR com posterior aumento ao longo da titulação e um tempo de recuperação semelhante ao tempo da manobra. Concluiu-se que titulações rápidas permitiram identificar a PEEP- $E_{SR}$  com menor repercussão hemodinâmica.

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

## TIME INFLUENCE ON THE POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE TITRATION

Niedja Silva Carvalho

June/2011

Advisors: Antonio Giannella Neto

Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Department: Biomedical Engineering

This work aimed to evaluate the influence of the time of the titration manouever of the positive end-expiratory pressure (PEEP). Twent-four rats with acute lung injury were paralyzed and mechanically ventilated. Three strategies to decrease the PEEP from 8 to 0 cmH<sub>2</sub>O were applied in each animal: 1) in a ramp shape; total time of 1 min (Ramp); 2) in steps of 1 cmH<sub>2</sub>O, 30 s per step (Fast-Step); 3) in steps of 1 cmH<sub>2</sub>O, 5 min per step (Slow-Step). Before each titration, a recruitment maneuver (RM) was performed by sequentially increasing the PEEP from 0 to 3, 6, 7 and 8 cmH<sub>2</sub>O, 30 s per step. The  $E_{RS}$  and resistance were estimated on a breath-by-breath basis by the least square method (LSM), as well as by the recursive least squares method (RLS) with three different time constants (RLS 5 s, RLS 10 s e RLS 20 s). PEEP of minimal  $E_{RS}$  (PEEP- $E_{RS}$ ) did not differ among the protocols of titration when estimated by LSM and RLS 5 s. For the Ramp titration, the PEEP- $E_{RS}$  estimated by RLS 20 s was different in comparison with others methods ( $p = 0,0004$ ). A reduction in mean arterial pressure was observed on the RM with a progressively increased during PEEP titration and a recovered time similar to the time of the maneuver. In conclusion, faster titrations allowed the identification of PEEP- $E_{RS}$  with lower hemodynamic effects.

## ***Sumário***

1	Introdução.....	1
2	Objetivos .....	4
2.1	Objetivo Geral.....	4
2.2	Objetivos Específicos .....	4
3	Fundamentos Teóricos .....	5
3.1	Ventilação Mecânica .....	5
3.2	Lesão Pulmonar Induzida ou Associada à Ventilação Mecânica .....	6
3.3	Estratégias Ventilatórias Protetoras .....	7
3.4	Recrutamento Alveolar e o Ajuste da PEEP.....	10
3.5	Alterações Hemodinâmicas Durante a Titulação da PEEP .....	15
4	Materiais e Métodos.....	20
4.1	Grupo Amostral.....	20
4.2	Preparação do Animal .....	20
4.3	Protocolo de Ventilação.....	21
4.4	Aquisição e Processamento dos Sinais.....	23
4.5	Estimativas dos Parâmetros de Mecânica Respiratória .....	28
4.6	Análise Estatística .....	29
5	Resultados.....	31
6	Discussão.....	38
7	Conclusão .....	48
8	Referências .....	49
	Apêndice A .....	57
	Apêndice B .....	69



## *Lista de Símbolos*

<b>Símbolo</b>	<b>Significado</b>
$\dot{V}$	vazão
ALVEOLI	<i>Assessment of Low Tidal Volume and Elevated End-Expiratory Lung Volume to Obviate Lung Injury</i>
BE	Excesso de base
CEUA	Comissão de Ética para o Uso de Animais
conversor A/D	Conversor analógico digital
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas ( <i>Continuous positive airway pressure</i> )
CPT	Capacidade pulmonar total
CRF	Capacidade residual funcional
DAS	<i>Data Acquisition System</i>
ECG	Eletrocardiograma
$E_{SR}$	Elastância do sistema respiratório
$FiO_2$	Fração inspirada de oxigênio
FR	Frequência respiratória
$HCO_3^-$	Bicarbonato
IBCCF	Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho
LPA	Lesão pulmonar aguda
LPS	Licopolissacarídeo
MMQ	Método de mínimos quadrados
MR	Manobra de recrutamento
OLA	Open lung approach
PA	Pressão arterial
$PaCO_2$	Pressão arterial de $CO_2$
PAM	Pressão arterial média
$PaO_2$	Pressão arterial de oxigênio
$PaO_2/FiO_2$	Razão entre $PaO_2$ e a $FiO_2$

Paw	Pressão de abertura das vias aéreas
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
PEEP-Ers	PEEP de mínima elastância
pH	Potencial hidrogeniônico
PIT	Pressão intratorácica
PT	Pneumotacógrafo
P-V	Pressão contra volume
RLS	Método de mínimos quadrados recursivos ( <i>Recursive Least Square</i> )
R <sub>SR</sub>	Resistência do sistema respiratório
RVP	Resistência vascular pulmonar
SDRA	Síndrome do desconforto respiratório agudo
SO <sub>2</sub>	Saturação de O <sub>2</sub>
SR	Sistema respiratório
TC	Tomografia computadorizada
UFRJ	Universidade Federal do Rio de Janeiro
V	Volume
VALI	Lesão pulmonar associada à ventilação mecânica ( <i>ventilator associated lung injury</i> )
VCV	Ventilação com volume controlado
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VILI	Lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica ( <i>ventilator Induced Lung Injury</i> )
VM	Ventilação mecânica
VR	Volume residual
V <sub>T</sub>	Volume corrente
ZEEP	Pressão positiva ao final da expiração de zero cmH <sub>2</sub> O

## ***1 Introdução***

A ventilação mecânica (VM) é utilizada como uma importante terapia para suporte de vida em pacientes com insuficiência respiratória. No entanto, com a evolução das técnicas de ventilação ao longo dos anos, tornou-se claro que, apesar do seu potencial para salvar vidas, a VM pode estar associada a distúrbios na estrutura e função do pulmão, condição referida como lesão induzida pela ventilação mecânica (VILI) (DREYFUSS, SAUMON, 1998, GRANTON, SLUTSKY, 2000).

Diante disto, vários estudos têm sido realizados com o objetivo de determinar uma estratégia de ventilação que minimize o colapso e recrutamento cíclico de vias aéreas e unidades alveolares, além de melhorar oxigenação do sangue arterial com consequente redução das alterações hemodinâmicas. A estratégia de ventilação com baixo volume corrente ( $V_T$ ) e pressão positiva ao final da expiração (PEEP), titulados de acordo com a melhor troca gasosa, se mostrou eficaz através da redução na mortalidade e nos dias de internação sob ventilação mecânica (ARDSNET, 2000).

A utilização da PEEP parece favorecer a redução da VILI em modelos animais, além de evitar o colapso e minimizar a reabertura cíclica de vias aéreas e unidades alveolares em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) (CARVALHO, *et al.*, 2007). Entretanto, níveis elevados de PEEP podem estar relacionados à hiperdistensão pulmonar além de instabilidades hemodinâmicas (GERNOTH, *et al.*, 2009). Portanto, ainda não existe um consenso sobre o nível de PEEP que melhore a oxigenação e minimize as lesões induzidas pela VM.

Atualmente, vários métodos têm sido pesquisados com o objetivo de determinar o ajuste da PEEP. O método mais simples e comum é a obtenção da PEEP a partir da melhor combinação entre fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) e PEEP que mantenha a pressão parcial de oxigênio arterial ( $PaO_2$ ) entre 55-80 mmHg (ARDSNET, 2000). Entretanto, mudanças na  $PaO_2$  avaliadas nesse método, não podem prever a quantidade de recrutamento induzida por um determinado nível de PEEP, não apresentando, desta forma, informações relativas à mecânica pulmonar (ROUBY *et al.*, 2002).

Para o ajuste da PEEP a partir da avaliação da mecânica pulmonar, dois métodos são utilizados com frequência: (1) análise da curva pressão-volume (P-V), (2) mensuração

da complacência do sistema respiratório. O primeiro deles refere-se à determinação do ponto de inflexão inferior na curva P-V estática e ajuste da PEEP em 2 cmH<sub>2</sub>O acima deste ponto, por se supor que ele represente a região de máxima complacência com mínima pressão necessária para evitar o colapso alveolar ao final da expiração. No entanto, trata-se de um método de difícil realização e a determinação do ponto de inflexão (assim denominado, apesar de não se tratar de um ponto de inflexão matemático) baseia-se em uma interpretação subjetiva, podendo ser influenciada pela velocidade com que a curva é obtida e pela concentração de oxigênio utilizada (AMATO *et al.*, 1998, NÈVE *et al.* 2001).

SUTER *et al.* (1975) descreveram um método alternativo para determinar o ajuste da PEEP, por meio da mecânica pulmonar, a partir da mensuração da complacência do sistema respiratório em cada intervalo de uma titulação decrescente da PEEP com volume corrente fixo. Esta titulação, realizada após a manobra de recrutamento alveolar, é uma técnica que permite o ajuste da PEEP enquanto se monitora a oxigenação e a mecânica do sistema respiratório sendo a PEEP “ideal”, segundo o critério da mecânica pulmonar, definida como o nível de PEEP que apresenta a melhor complacência do sistema respiratório. Desta forma, trata-se de uma técnica simples, e mais objetiva em relação à análise da curva P-V (CARVALHO *et al.*, 2007, SUAREZ-SIPMANN *et al.*, 2007).

No entanto, durante uma manobra de titulação da PEEP, a aplicação de níveis de PEEP sabidamente elevados se faz necessária, assim como o uso de manobras de recrutamento pulmonar. Além disso, para devida estabilização da elastância do sistema respiratório ( $E_{SR}$ ), longos períodos de ventilação em cada nível de PEEP são requeridos. Isto faz com que a manobra de titulação da PEEP implique em redução do retorno venoso, débito cardíaco e conseqüentemente, da pressão arterial (PA). A queda da PA durante a titulação da PEEP pode chegar a níveis que inviabilizem tal procedimento, especialmente em pacientes instáveis hemodinamicamente (LUECKE, PELOSI, 2005).

Este trabalho tem como objetivo principal avaliar a influência do tempo da manobra de titulação da PEEP a partir da estimativa da PEEP que minimize a  $E_{SR}$ , assim como, da alteração na pressão arterial média relacionada a uma manobra de recrutamento, seguido por uma titulação decrescente da PEEP.

A partir desta informação, espera-se identificar qual o melhor tempo, a cada nível de PEEP, a ser utilizado durante a manobra de titulação - degrau lento, rápido ou mesmo

instantâneo (titulação em rampa) – a fim de minimizar o estresse mecânico sobre os tecidos pulmonares e as repercussões hemodinâmicas.

## ***2 Objetivos***

### ***2.1 Objetivo Geral***

Avaliar a influência do tempo da manobra de titulação da PEEP na identificação da PEEP de mínima  $E_{SR}$  (PEEP- $E_{SR}$ ).

### ***2.2 Objetivos Específicos***

- Avaliar as alterações ocorridas na pressão arterial durante a manobra de recrutamento e titulação decrescente da PEEP.
- Comparar as PEEP- $E_{SR}$ , identificadas com o método dos mínimos quadrados ciclo-a-ciclo (MMQ), nas diferentes estratégias temporais de titulação da PEEP (titulação lenta, rápida e em rampa);
- Comparar as PEEP- $E_{SR}$  estimadas a partir de diferentes algoritmos de identificação dos parâmetros da mecânica ventilatória (MMQ e método dos mínimos quadrados recursivos - RLS);
- Avaliar o efeito de diferentes constantes de tempos (5 s, 10 s e 20 s) na identificação da PEEP- $E_{SR}$  com o método RLS.

## ***3 Fundamentos Teóricos***

### ***3.1 Ventilação Mecânica***

Data de muitos séculos a associação do fenômeno da morte com a cessação dos movimentos respiratórios. Desta forma, não são surpreendentes as tentativas históricas de restaurar a vida promovendo artificialmente a insuflação pulmonar, com o auxílio de recursos mecânicos, como as técnicas de traqueostomia e insuflação aérea, realizadas em suínos no século XVI, por Andreas Vesalius (SLUTSKY, 2005).

A história da ventilação pulmonar artificial moderna foi largamente influenciada pelo surto epidêmico de poliomielite ocorrido em Copenhage, Dinamarca, no ano de 1952, onde foram registrados 1.250 casos de poliomielite, dos quais dezenas de pacientes necessitavam, simultaneamente, de ventilação pulmonar artificial, que provinha de uma maquinaria conhecida como pulmão de aço. A insuficiência de pulmões de aço, devido ao grande contingente de pacientes internados, fez com que se recorresse aos recursos técnicos e mecânicos habitualmente utilizados por anestesistas em salas de cirurgia, como traqueostomia e ventilação pulmonar com insufladores manuais geradores de pressão positiva (WEST, 2005, LASSEN, 1954).

A necessidade do prolongamento da ventilação pulmonar estimulou a substituição dos aparelhos manuais por máquinas automáticas. Novos ventiladores foram idealizados e a VM passou a consistir em um suporte ventilatório durante enfermidades agudas ou situações potencialmente perigosas, com o objetivo de garantir adequada ventilação alveolar, oxigenação arterial e oferta de oxigênio aos tecidos, otimizar o volume pulmonar, prevenindo ou tratando atelectasias, e reduzir o trabalho muscular respiratório (III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica, 2000).

Com a evolução da VM ao longo dos anos, vários modos ventilatórios e uma série de parâmetros foram disponibilizados nos ventiladores. Entretanto, GRANTON e SLUTSKY (2000) afirmam que, paralelo às novas técnicas de ventilação, veio também ao conhecimento que a VM pode conduzir ou estar associada a desarranjos na estrutura e na função do pulmão, circunstâncias conhecidas como lesão pulmonar induzida pela

ventilação mecânica e lesão pulmonar associada à ventilação mecânica (ventilation associated lung injury - VALI), que serão discutidas a seguir.

### ***3.2 Lesão Pulmonar Induzida ou Associada à Ventilação Mecânica***

O Consenso Internacional de Medicina Intensiva de 1999 (*International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Ventilator-Associated Lung Injury in ARDS*, 1999) define VILI como uma lesão aguda, causada unicamente pelo ventilador mecânico, só podendo ser verificada em animais. Esta lesão apresenta alterações morfológicas, funcionais e radiológicas semelhantes as encontrada na lesão pulmonar aguda (LPA), enquanto a VALI é definida como sendo uma lesão pulmonar semelhante à SDRA, que ocorre em pacientes recebendo ventilação mecânica, podendo ser associada a uma doença pulmonar preexistente, portanto, diferentemente da VILI, não se pode ter certeza de que a VALI é causada unicamente pela VM.

Durante décadas, a compreensão dessas complicações advindas da VM foram limitadas ao barotrauma, que consiste no vazamento de gás através de fissuras no epitélio alveolar, podendo este alcançar o interstício pulmonar, mediastino, pleura e pericárdio (WEG *et al.*, 1998).

No entanto, ainda não existe uma definição sobre qual pressão (pressão de pico, pressão positiva ao final da expiração, pressão média ou pressão de platô), promove a abertura das fissuras no epitélio alveolar e quais valores seriam prejudiciais. De acordo com SLUTSKY (1999), o que parece estar bem claro é que a pressão de vias aéreas por si só não seria capaz de gerar o barotrauma, embora esta seja a pressão mais comumente monitorada. Clinicamente, a pressão transpulmonar (pressão alveolar menos pressão pleural) parece ser mais relevante.

Estudos mostraram que a VM pode induzir lesões por meio do aumento na permeabilidade alvéolo-capilar devido à hiperdistensão alveolar. DREYFUSS *et al.* (1988) ventilaram ratos com três estratégias: (1) alta pressão e alto  $V_T$ , (2) baixa pressão e alto  $V_T$  e (3) alta pressão e baixo  $V_T$ , e observaram que os animais dos grupos ventilados com alto  $V_T$  apresentaram mais edema pulmonar quando comparados ao grupo de baixo volume. Assim, o termo volutrauma foi criado para indicar que a pressão nas vias aéreas por si não



seria o único parâmetro crítico da lesão pulmonar. Entretanto, diversos estudos propõem que a ventilação com baixo  $V_T$  também pode provocar ou estar associada a lesões pulmonares. Os mecanismos desta lesão, conceituada como atelectrauma, possivelmente são relacionados à abertura e colapso cíclicos das unidades alveolares e, de acordo com DREYFUSS e SAUMON (1998), podem ser atenuados pelo aumento da pressão positiva ao final da expiração.

Recentemente a literatura tem indicado que os efeitos clínicos da VALI ou VILI podem não estar restritos aos pulmões. Há evidências que a lesão pulmonar causada pela VM possa resultar na liberação de vários mediadores pro-inflamatórios. Estes mediadores podem chegar à circulação sistêmica, causando disfunção orgânica. O termo “biotrauma” foi definido para descrever esta resposta inflamatória local e sistêmica ao estresse físico fornecendo, desta forma, uma explicação para a elevada taxa de mortalidade de pacientes com SDRA devido à falência de múltiplos órgãos (HALBERTSMA *et al.*, 2005, SLUTSKY, TREMBLAY, 1998).

Sabendo-se que a VM pode causar a inflamação pulmonar, estudos estão sendo desenvolvidos, visando os ajustes dos parâmetros ventilatórios que permitam um aumento da eficiência das trocas gasosas, ao mesmo tempo em que evitem a VILI ou VALI. Estas estratégias, conhecidas como “estratégias ventilatórias protetoras” serão apresentadas e discutidas a seguir.

### ***3.3 Estratégias Ventilatórias Protetoras***

Estudos clínicos mostraram que a mortalidade associada à LPA e SDRA pode ser reduzida com as estratégias ventilatórias que evitam a distensão excessiva dos pulmões.

Em um estudo multicêntrico da ARDS Network envolvendo 861 pacientes foi verificado um decréscimo da mortalidade e aumento dos dias sem ventilação mecânica no grupo de pacientes ventilados com baixo  $V_T$  ( $6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  peso corporal ideal) quando comparado ao grupo ventilado com alto  $V_T$  ( $12 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$  peso corporal ideal) (ARDSNET, 2000).

No entanto, além da utilização de baixo  $V_T$  que minimize o estresse mecânico sobre o endotélio capilar e o epitélio alveolar, foi preconizada a redução das regiões não aeradas

do pulmão por meio da utilização da PEEP, evitando assim a reabertura cíclica de vias aéreas e unidades alveolares durante a VM (AMATO *et al.*, 1998).

A *open lung approach* (OLA) é uma estratégia ventilatória descrita primeiramente por Lachmann e consiste na utilização de baixo  $V_T$  combinada com uma manobra de recrutamento para abrir os alvéolos previamente colapsados através do aumento da pressão transpulmonar, seguida da aplicação de uma PEEP para mantê-los abertos, com o objetivo de minimizar a abertura e o fechamento cíclico das unidades alveolares, além de otimizar parâmetros como troca gasosa e mecânica respiratória (AMATO *et al.*, 1995, LACHMANN, 1992, KO *et al.*, 2008).

AMATO *et al.* (1998) verificaram um aumento na taxa de desmame da VM e menor incidência de barotrauma em pacientes ventilados com baixo  $V_T$  ( $6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) e PEEP ajustada em 2  $\text{cmH}_2\text{O}$  acima do ponto de inflexão inferior da curva pressão-volume do sistema respiratório quando comparado ao grupo da estratégia convencional com alto  $V_T$  ( $12 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ ).

Em um segundo estudo da ARDS Network, envolvendo 549 pacientes portadores da LPA e SDRA, não foi verificada diferença significativa na taxa de mortalidade entre os grupos ventilados com baixa e alta PEEP (ARDSNET, 2004).

Mais recentemente, BRIEL *et al.* (2010), realizaram uma revisão sistemática com o objetivo de avaliar a utilização de alta e baixa PEEP em pacientes com LPA ou SDRA. Utilizando dados de 2299 pacientes, os autores verificaram que não houve redução da mortalidade hospitalar nos pacientes tratados com alta PEEP; no entanto, quando analisados separadamente os grupos de pacientes com LPA e SDRA, este último grupo tratado com alta PEEP apresentou redução na mortalidade hospitalar e na unidade de terapia intensiva assim como, aumento no número de dias sem ventilação assistida. Desta forma, os autores concluem que os benefícios do tratamento com alta PEEP é encontrado em pacientes que possuem um pulmão recrutável. Pacientes com SDRA apresentam edema pulmonar e, portanto, uma maior recrutabilidade em relação aos pacientes com LPA. Desta forma, tratamento com alta PEEP poderá prevenir atelectasia, recrutar áreas alveolares colapsadas, além de reduzir os danos pulmonares causados pela abertura e fechamento cíclico dos alvéolos.

Apesar do progresso no conhecimento dos mecanismos das lesões pulmonares agudas, o ajuste dos parâmetros das estratégias protetoras ainda gera conflitos. Pacientes com lesões pulmonares ventilados com PEEP apresentaram redução das áreas pulmonares não aeradas, entretanto, a utilização de baixos  $V_T$ , de acordo com a estratégia proposta pela ARDS Network, podem apresentar uma maior predisposição ao surgimento de colapso alveolar (atelectasias) e redução da oxigenação principalmente quando os níveis de PEEP são insuficientes (KO *et al.*, 2008).

Os alvéolos de um pulmão com LPA ou SDRAs tendem a desenvolver um padrão heterogêneo, onde se podem distinguir alvéolos hiperinsuflados, colapsados e alguns apresentam uma instabilidade do tipo recrutamento/derecrutamento, total ou parcial, de acordo com o  $V_T$ . A adição da PEEP nesse pulmão heterogêneo é capaz de prevenir o colapso alveolar ao final da expiração de áreas recrutáveis durante a inspiração, além de aumentar a capacidade residual funcional, gerando melhor estabilidade alveolar, e protegendo o pulmão das lesões induzidas pela VM (HALTER *et al.*, 2003, NIESZKOWSKA *et al.*, 2004).

AMATO *et al.* (1995) observaram que os pacientes ventilados de acordo com a estratégia de baixo  $V_T$ , combinado com aplicação de PEEP (OLA), apresentaram uma melhora na complacência pulmonar ao longo da primeira semana de terapia, um imediato aumento da relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio ( $PaO_2/FiO_2$ ), uma redução da fração de “*shunt*” intrapulmonar, além de maior taxa de desmame da VM.

Diferentes estudos realizados com animais também mostraram que altos níveis de PEEP durante manobras de recrutamento promovem um aumento da oxigenação e atenuação da inflamação (KO *et al.*, 2008), além de gerar melhor estabilidade alveolar (HALTER *et al.*, 2003). Entretanto, sabe-se que altos níveis de PEEP podem favorecer lesões por hiperdistensão (NIESZKOWSKA *et al.*, 2004, ROUBY *et al.*, 2002), além de aumento do espaço morto, alterações no débito cardíaco e consequentemente na PA (NEUMANN e HEDENSTIERNA, 2001).

Portanto, a escolha do nível de PEEP que satisfaça os critérios relacionados à minimização das áreas colapsadas, recrutamento cíclico de vias aéreas e unidades

alveolares, redução do estresse mecânico sobre os tecidos pulmonares com menor nível de lesão pulmonar e alterações hemodinâmicas, ainda parece contraditória.

### ***3.4 Recrutamento Alveolar e o Ajuste da PEEP***

A manobra de recrutamento (MR) tem sido proposta como coadjuvante da estratégia protetora para promover a aeração de áreas pulmonares previamente colapsadas, e reduzir os danos causados pela ventilação com baixo  $V_T$  (AMATO *et al.*, 1998). Entretanto, estudos mostram que os efeitos da MR são transitórios caso não seja aplicada uma PEEP ao final da manobra, de forma que, uma vez recrutados, altos níveis de PEEP serão necessários para manter os alvéolos abertos.

A administração dessa pressão positiva expiratória final enfatiza a necessidade de abrir os alvéolos e mantê-los abertos (LACHMANN B, 1992; FARIAS, 2004) e visa evitar o colapso alveolar ao final da expiração e, conseqüentemente, reverter a hipoxemia resultante das áreas de *shunt*, aperfeiçoando as trocas gasosas, além de aumentar a capacidade residual funcional (CRF) e a complacência pulmonar. Entretanto, o ajuste inadequado da PEEP pode causar efeitos prejudiciais que estão relacionados à hiperdistensão alveolar, redução da complacência, redução do retorno venoso com conseqüente redução do débito cardíaco. Desta forma, definir o nível da PEEP que previna a hiperdistensão dos alvéolos bem ventilados, mas que seja suficientemente alta para abrir os alvéolos colapsados tem sido considerado um tema importante na prática clínica e objetivo de diversos estudos (HALTER *et al.*, 2003, MEDOFF *et al.*, 2000, SUTER *et al.*, 1975).

Um dos critérios mais utilizados na prática clínica para o melhor ajuste da PEEP é a oxigenação arterial, proposta como um índice de recrutamento alveolar. No entanto, é sabido que a oxigenação arterial é dependente de outros parâmetros como o débito cardíaco, saturação do sangue venoso misto e vasoconstrição pulmonar hipóxica, portanto, não parece adequado considerar a  $PaO_2$  como padrão-ouro para a otimização da PEEP. Além disso, o recrutamento alveolar e a hiperinsuflação pulmonar podem ser observados simultaneamente em diversas partes do pulmão, deste modo, mudanças na  $PaO_2$  não podem

prever com fidedignidade a quantidade de recrutamento induzida por um determinado nível de PEEP em um paciente (ROUBY *et al.*, 2002).

Uma alternativa pesquisada recentemente é a determinação do nível “ideal” da PEEP baseado na minimização do estresse mecânico resultante do recrutamento ou derecrutamento e hiperdistensão alveolar. De acordo com esta proposta, a análise da curva P-V foi sendo cada vez mais utilizada como importante indicador do ajuste da PEEP (NÈVE *et al.*, 2001). AMATO *et al.* (1998), em um estudo prospectivo, randomizado, propuseram a utilização da curva P-V do sistema respiratório (SR) como parte da estratégia protetora em pacientes com SDRA, tendo como resultado uma redução no número de pacientes com barotrauma, uma maior taxa de desmame da VM e melhora da sobrevida em 28 dias quando comparado a ventilação convencional, com alto  $V_T$  e baixa PEEP regulada de acordo com a oxigenação. Recentemente, outro estudo apresentou uma redução na taxa de mortalidade com o uso da curva P-V como parte da estratégia ventilatória protetora (VILLAR *et al.*, 2006).

TAKEUCHI *et al.* (2002) compararam três métodos de ajuste do nível de PEEP após MR. As PEEP utilizadas foram baseadas no ajuste de 2 cmH<sub>2</sub>O acima do ponto de inflexão inferior da curva P-V, no ponto de máxima curvatura da curva, e em um nível de PEEP que mantivesse uma PaO<sub>2</sub> entre 70-110 mmHg com uma FiO<sub>2</sub> ajustada em 0,5. Os autores concluíram que, apesar de gerar maiores pressões de platô, níveis de PEEP com base na análise da curva P-V se mostraram mais eficazes na manutenção das trocas gasosas, especialmente na PEEP ajustada em 2 cmH<sub>2</sub>O acima do ponto de inflexão inferior.

No entanto, a curva P-V é de difícil realização na prática clínica, necessitando muitas vezes do uso de manobras especiais como desconexão do ventilador mecânico e modificação do padrão ventilatório. Além disso, em pacientes com SDRA, alterações na forma clássica da curva P-V dificultam as estimativas dos pontos de inflexão, fazendo com que os níveis de PEEP sejam comumente superestimados (NÈVE *et al.* 2001).

A avaliação das propriedades mecânicas do sistema respiratório tem sido sugerida por alguns autores como uma abordagem alternativa para determinação da PEEP, podendo ser aplicada na rotina clínica. Segundo WARD *et al.*, (2002) a “melhor” PEEP baseada na minimização do estresse mecânico pode ser mais facilmente obtida a partir da mensuração da máxima complacência pulmonar durante a manobra de titulação da PEEP.

Recentemente, estudos sugerem a análise da distribuição da aeração pulmonar e detecção do colapso alveolar, a partir de tomografias computadorizadas durante a titulação decrescente da PEEP, a fim de avaliar a eficácia da monitoração da elastância, na determinação da PEEP em uma estratégia protetora (CARVALHO *et al.*, 2007, SUAREZ-SIPMANN *et al.*, 2007).

CARVALHO *et al.* (2006) avaliaram o potencial da monitoração da elastância no ajuste da PEEP de modo a prevenir recrutamento cíclico e áreas de hiperinsuflação em seis suínos saudáveis paralisados sob anestesia geral. O protocolo do estudo consistia na titulação decrescente da PEEP partindo da PEEP de 16 cmH<sub>2</sub>O até zero cmH<sub>2</sub>O (ZEEP) com degraus de 4 cmH<sub>2</sub>O com exceção das PEEP entre 8 cmH<sub>2</sub>O e 4 cmH<sub>2</sub>O com degraus de 2 cmH<sub>2</sub>O. A titulação foi realizada de forma rápida, com duração de 3 minutos em cada degrau, exceto para PEEP de 16 cmH<sub>2</sub>O e ZEEP, que tiveram duração de 6 minutos cada. Ao final de cada degrau, tomografias computadorizadas (TC) foram realizadas durante pausas ao final da expiração e inspiração para posterior avaliação da aeração pulmonar. A elastância do sistema respiratório foi estimada a partir da equação do movimento do sistema respiratório durante toda a titulação da PEEP, utilizando o método dos mínimos quadrados. Ao final do estudo, os autores concluíram que a PEEP de mínima elastância apresentou um bom compromisso com a maximização de áreas normalmente aeradas e minimização de áreas hiperinsufladas como pode ser visto na Figura 1.

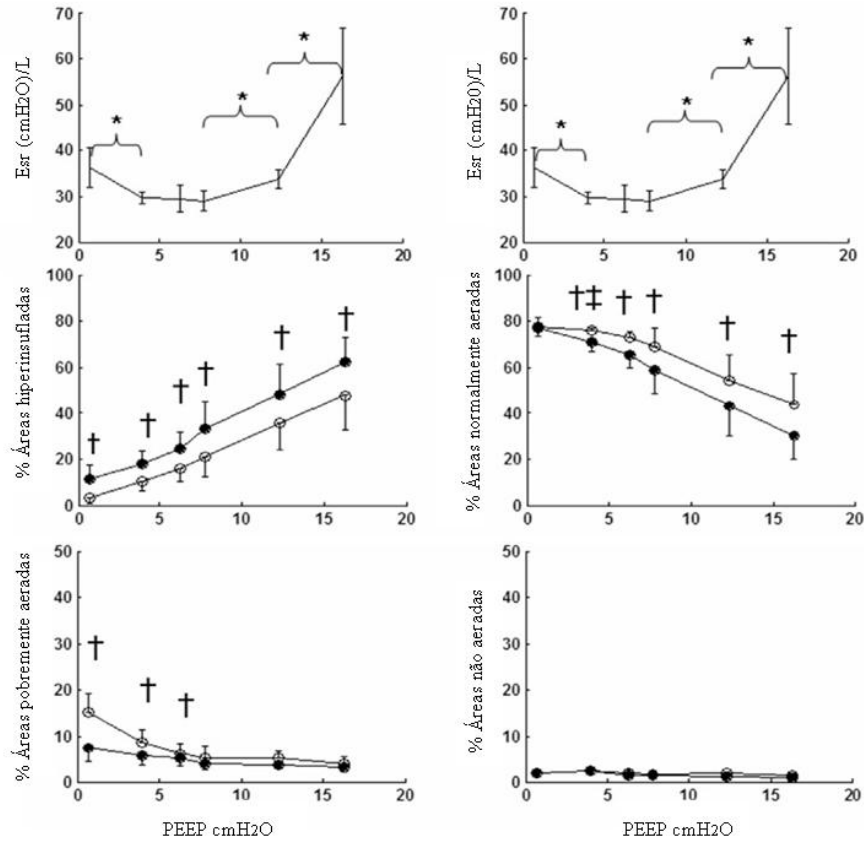


Figura 1: Alterações da elastância do sistema respiratório (Esr) a partir da análise morfológica de tomografias computadorizadas dos compartimentos pulmonares. Os círculos abertos e fechados representam alterações na aeração pulmonar no final da expiração e final da inspiração, respectivamente, e as barras representam o desvio padrão. Os '\*' indicam a diferença significativa entre Esr para cada degrau de PEEP. '†' e '‡' indicam diferença não significativa. (Adaptado de: CARVALHO, A.R.S., *et al.*, 2006).

No ano seguinte, CARVALHO *et al.* (2007) utilizaram seis porcos com lesão pulmonar aguda induzida por ácido oléico com o objetivo de avaliar a correspondência entre a elastância do sistema respiratório e a distribuição da aeração pulmonar através da análise morfológica da TC. O protocolo utilizado foi semelhante ao estudo anterior, porém foi realizado inicialmente a manobra de recrutamento alveolar com insuflação sustentada de 30 cmH<sub>2</sub>O durante 30 segundos, seguida de uma titulação rápida da PEEP, que decresceu de 26 cmH<sub>2</sub>O para 20, 16, 12, 8, 6 cmH<sub>2</sub>O e ZEEP. Cada degrau de PEEP teve duração de 3 minutos, com exceção da PEEP de 26 cmH<sub>2</sub>O e ZEEP, que tiveram duração de 6 minutos cada. Toda a ventilação foi realizada com V<sub>T</sub> de 6 ml·kg<sup>-1</sup>. A TC foi realizada no final de cada degrau de PEEP durante pausas de 15 a 20 segundos ao final da expiração e da

inspiração. Analisando as imagens da TC, os autores concluíram que após a manobra de recrutamento, altos níveis de PEEP reduzem as áreas pobremente aeradas, no entanto aumentam as áreas hiperinsufladas. O inverso ocorre para baixos níveis de PEEP com aumento de áreas pobremente aeradas ou colapsadas. O ponto que apresentou um melhor compromisso entre as áreas normalmente aeradas, hiperinsufladas e não insufladas foi o de mínima elastância, o que torna este nível de PEEP o mais seguro para evitar estresse mecânico.

No mesmo ano, utilizando um protocolo semelhante em modelo suíno com lesão pulmonar induzida por lavagem de solução salina, SUAREZ-SIPMANN *et al.* (2007) afirmaram que a monitoração contínua da complacência dinâmica do sistema respiratório permite a detecção do colapso alveolar durante a titulação lenta da PEEP. Para este estudo, foi realizado inicialmente uma manobra de recrutamento durante 2 minutos, em seguida a PEEP foi reduzida com degraus de 2 cmH<sub>2</sub>O a partir da PEEP de 24 cmH<sub>2</sub>O até 6 cmH<sub>2</sub>O com um tempo de 10 minutos em cada degrau. Também foi mantido um volume corrente constante de 6 ml·kg<sup>-1</sup>. Por fim os autores também chegaram à conclusão que o monitoramento da complacência dinâmica é um método de fácil realização para identificação do ajuste da melhor PEEP que impeça o colapso alveolar ao final da expiração (Figura 2).

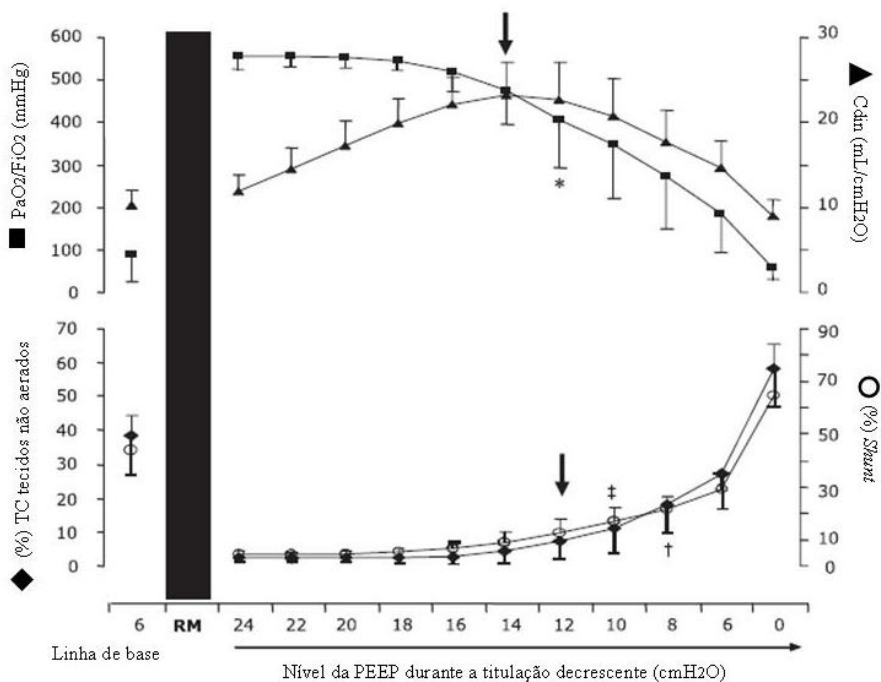




Figura 2: Alterações na relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , complacência dinâmica ( $C_{\text{din}}$ ), *shunt*, e percentual de tecidos não aerados observados na tomografia computadorizada (TC) durante o *baseline* e titulação decrescente da PEEP após manobra de recrutamento. A máxima complacência indicada pela seta (PEEP de 14  $\text{cmH}_2\text{O}$ ) se aproxima do ponto da primeira diferença estatisticamente significativa para mudanças na  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  (\*) (PEEP de 12  $\text{cmH}_2\text{O}$ ). (Adaptado de: SUAREZ-SIPMANN, *et al.*, 2007).

Deste modo, a identificação da mínima elastância do sistema respiratório durante a titulação decrescente parece ser uma alternativa clínica viável para o ajuste da PEEP por manter um melhor compromisso com a oxigenação e mecânica respiratória. Entretanto, este assunto ainda permanece sendo alvo de diversos trabalhos, pois diferentes níveis de PEEP, ajustados durante a manobra de titulação, são responsáveis por alterações não só a nível pulmonar como também hemodinâmicas, que devem ser estudadas em conjunto para posterior determinação da PEEP. As instabilidades hemodinâmicas causadas durante os diferentes níveis de PEEP serão descritas a seguir.

### ***3.5 Alterações Hemodinâmicas Durante a Titulação da PEEP***

De acordo com os recentes avanços da pesquisa em VM, o conceito de abrir os pulmões e mantê-los aberto a partir da utilização de altos níveis de PEEP, tem se tornado frequente no tratamento da lesão pulmonar aguda. No entanto, a alta pressão aplicada durante a manobra de recrutamento e titulação da PEEP pode ocasionar barotrauma e instabilidade hemodinâmica, representando uma grave limitação para este conceito (AMATO *et al.*, 1998, LUECKE, PELOSI, 2005).

Durante a VM, a aplicação de altos níveis de PEEP pode afetar a interação cardiopulmonar, a partir da mudança de volume pulmonar e aumento da pressão intratorácica (PIT). Durante uma inspiração espontânea, os alvéolos aumentam de volume e os vasos sanguíneos localizados entre eles se alongam provocando redução do diâmetro e consequente aumento da resistência ao fluxo sanguíneo. Além disso, quando o volume pulmonar é aumentado por uma pressão intrapleural mais negativa, a pressão transmural, ou seja, a pressão interna menos a pressão externa dos vasos extra-alveolares (artérias e veias

maiores) aumenta e eles se distendem reduzindo a resistência ao fluxo sanguíneo. Outro fator que leva à redução da resistência dos vasos extra-alveolares, em altos volumes pulmonares, é a tração radial exercida pelo tecido conjuntivo e pelos septos alveolares mantendo, desta forma, os vasos distendidos. Desta forma, em respiração espontânea, na capacidade residual funcional (CRF), a resistência vascular global (resistência dos vasos alveolares e extra-alveolares) está no seu ponto mais baixo. Quando ocorre o aumento do volume pulmonar acima da CRF, a resistência ao fluxo sanguíneo aumenta alcançando o ponto mais alto na capacidade pulmonar total (CPT) devido à maior resistência dos vasos alveolares (Figura 3) (LEVITZKY, 2004).

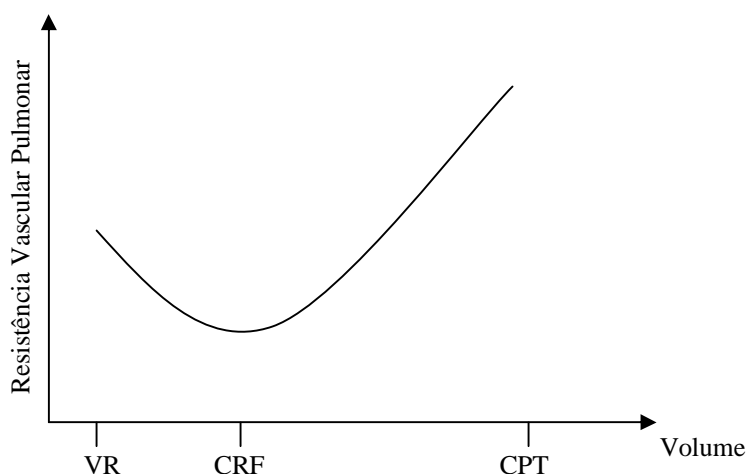


Figura 3: Resistência vascular pulmonar como função do volume pulmonar. Volume residual (VR), capacidade residual funcional (CRF), capacidade pulmonar total (CPT).

Entretanto, durante a ventilação mecânica, as pressões alveolar e intrapleural são positivas durante a inspiração, fazendo com que os vasos alveolares e extra-alveolares sejam comprimidos em altos volumes, e a resistência ao fluxo sanguíneo oferecida por estes vasos aumente. Durante a VM com utilização da PEEP, a pressão de vias aéreas é mantida positiva no fim da expiração e as pressões alveolar e intrapleural tornam-se positivas durante a inspiração e expiração, elevando desta forma a resistência vascular pulmonar (RVP) tanto nos vasos alveolares como nos extra-alveolares durante todo o ciclo respiratório (LEVITZKY, 2004).

O aumento da resistência dos vasos pulmonares pode resultar em significativa instabilidade hemodinâmica. Sendo o ventrículo direito responsável por ejetar fluxo para um circuito de baixa resistência e alta complacência, em condições normais, sua pressão sistólica não ultrapassa 30 cmH<sub>2</sub>O. Desta forma, um mínimo aumento na RVP é capaz de causar uma sobrecarga do ventrículo direito (VD). Além disso, com o contínuo aumento da impedância de saída do VD, é possível observar uma dilatação ventricular com desvio do septo interventricular refletindo sobrecarga nas funções sistólica e diastólica (VIEILLARD-BARON, JARDIN, 2003). JARDIN *et al.* (1981) observaram em pacientes com SDRA sob VM que o aumento da PEEP, especialmente acima de 10 cmH<sub>2</sub>O, estava associado a um progressivo declínio do débito cardíaco, pressão arterial média e redução do ventrículo esquerdo consequente ao aumento da pós-carga do VD. Mais recentemente, estes autores também estudaram as alterações hemodinâmicas durante a instituição de PEEP de zero até 20 cmH<sub>2</sub>O, concluindo que efeitos deletérios estavam presentes em PEEP elevada, apresentando aumento da RVP (aumento na pressão da artéria pulmonar média de 5 mmHg) , inadequado aumento da pré-carga do VD (aumento de 3 mmHg na pressão do ventrículo direito ao final da diástole) para compensar o aumento da pós-carga, resultando em uma depressão da função sistólica do VD que contribui para redução do débito cardíaco (JARDIN *et al.*, 1991).

Durante investigação para determinar alterações hemodinâmicas durante MR e titulação decrescente da PEEP em 12 pacientes com SDRA, GERNOTH *et al.* (2009) verificaram a partir da utilização do ecocardiograma transesofágico ao longo da MR, um aumento da área do ventrículo direito e consecutivo afastamento do septo interventricular para a esquerda com consequente redução da área do ventrículo esquerdo (VE), como visto na Figura 4.

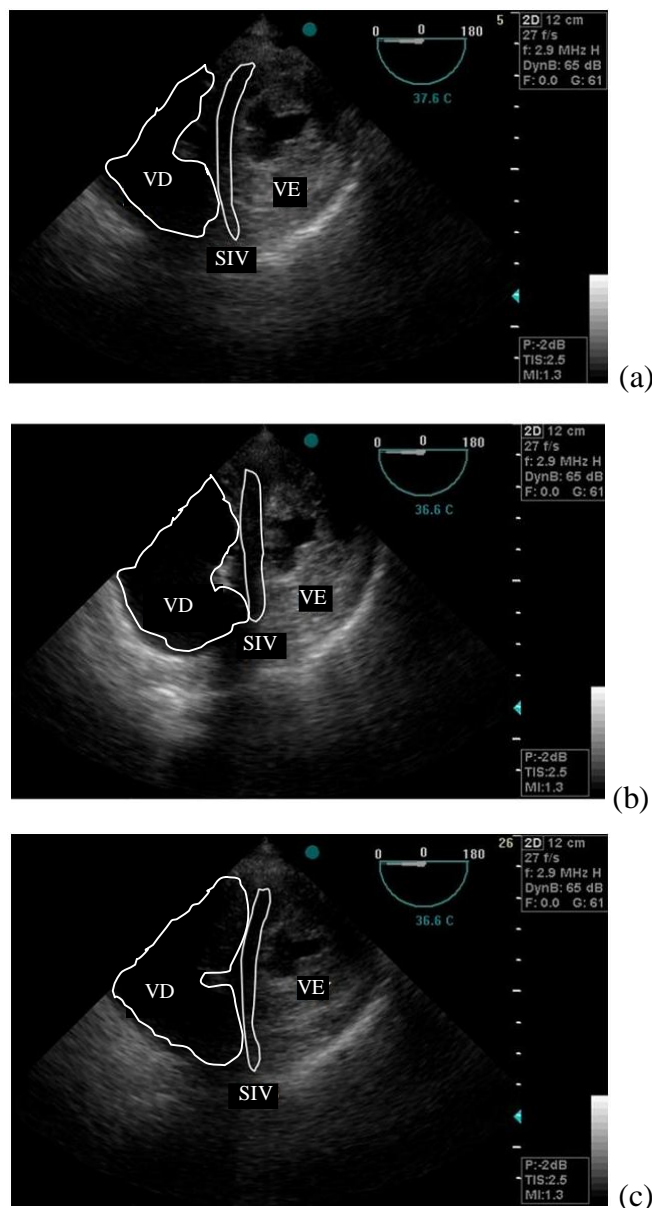


Figura 4: (a) Ecocardiograma obtido no final da sístole em *baseline*, (b) durante a manobra de recrutamento, (c) durante a PEEP de *open lung*. Ventrículo direito (VD), ventrículo esquerdo (VE), septo interventricular (SIV) (Adaptado de: GERNOTH *et al*, 2009).

Como visto anteriormente, a insuflação pulmonar afeta inicialmente a função cardíaca e o débito cardíaco através das alterações na pré e pós-carga do ventrículo direito. Durante a ventilação mecânica, mudanças na PIT também são capazes de afetar a pressão do retorno venoso e enchimento do VD, assim como a saída do fluxo sanguíneo do VE. A pressão positiva é responsável pelo aumento da PIT e da pressão do átrio direito, reduzindo

o gradiente de pressão para o retorno venoso e, conseqüentemente, o volume de ejeção do VD e o débito cardíaco (PINSKY, 2005).

Diante disto, observa-se que variações nos níveis de PEEP exercem influências marcantes na hemodinâmica a partir da sobrecarga do VD e deslocamento do septo interventricular. No entanto, o restabelecimento da CRF através da aplicação de uma PEEP ‘ideal’ pode resultar em redução da RVP, devido ao fato da resistência ser menor próximo à CRF, resultando em uma redução da sobrecarga do VD. Adicionalmente, o recrutamento de unidades alveolares colapsadas aumenta a  $PaO_2$  o que causa redução da vasoconstricção pulmonar hipóxica e, conseqüentemente, aprimoramento da função do VD (LUECKE, PELOSI, 2005). Entretanto, o potencial do efeito negativo do tempo da manobra de recrutamento e da titulação decrescente da PEEP sobre a instabilidade hemodinâmica ainda não está bem definido.

## ***4 Materiais e Métodos***

### ***4.1 Grupo Amostral***

Vinte e quatro (24) ratos machos Wistar, com peso médio de 283,1 ( $\pm$  28,3) gramas e aproximadamente 3 meses de idade, foram selecionados para uso no experimento.

Os experimentos foram realizados no laboratório de Fisiologia da Respiração da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Os animais foram provenientes do biotério do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF).

O protocolo experimental foi aprovado pela Comissão de Ética para o Uso de Animais (CEUA) do IBCCF, processo número 019.

### ***4.2 Preparação do Animal***

Inicialmente, cada animal foi instilado intratraquealmente com 5 ml·kg<sup>-1</sup> de lipopolissacarídeo (LPS) de *Escherichia Coli* (*Escherichia Coli* sorotipo O55:B5 – Sigma Chemical, Co., MO, EUA) diluído em solução salina para indução da lesão pulmonar aguda. A diluição foi realizada de modo que a mistura final totalizasse 1 ml. Para o procedimento de instilação foi utilizado um anestésico inalatório, Servoflurano (Abbott, Argentina), por possuir um período de indução anestésica suave e rápida. Ao final da instilação os animais foram suturados e devolvidos à gaiola.

Após 24 horas da instilação, os animais foram contidos manualmente para administração intraperitoneal de Ketamina (Konig, Argentina) (80 mg·kg<sup>-1</sup>) associado à Maleato Midazolam (Eurofarma, Brasil) (5 mg·kg<sup>-1</sup>). Em seguida, foram posicionados sobre uma mesa na posição supina e contidos pelas patas com esparadrapos para administração do Cloridrato de Lidocaína (União Química, Brasil) a 2% (1 ml) via subcutânea na região cervical anterior e em seguida, deu-se início a instrumentação. A manutenção do plano anestésico foi realizada a cada 30 minutos com metade da dose utilizada inicialmente.

Os animais foram canulados com tubos endotraqueais de polietileno de 38,3 mm de comprimento e diâmetro interno de 1,6 mm e, em seguida, um cateter (Arrow, EUA) de

18G foi inserido na artéria carótida externa direita e conectado a uma válvula de três vias para monitoração da PA e coleta de amostra de sangue para análise gasométrica. Após a canulação, os animais eram aspirados com uma seringa de 10 ml sendo esse procedimento repetido sempre que o animal apresentasse secreção visível no tubo, sendo que nestas condições, o protocolo era reiniciado. O tempo máximo aceito para instrumentação foi de uma hora, sendo excluídos os animais que excedessem este tempo. Ao final da instrumentação os animais foram paralisados com brometo de pancurônio (Cristália, Brasil) via peniana ( $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) e intramuscular ( $3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), sendo em seguida, conectados a um ventilador microprocessado Inspira ASV (modelo 557059, Harvard Apparatus, MA, EUA). O bloqueio neuromuscular foi monitorizado e refeito sempre que necessário. Duas gasometrias arteriais foram realizadas com um analisador portátil I-STAT e cartuchos EG7+ (ISTAT, EUA) antes do protocolo experimental para confirmar higidez do animal (*Baseline*) e após cinco minutos de ventilação. Nestas, foram avaliados a  $\text{PaO}_2$ , pressão arterial de gás carbônico ( $\text{PaCO}_2$ ), bicarbonato ( $\text{HCO}_3^-$ ), potencial hidrogeniônico (pH), relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ , saturação de oxigênio ( $\text{SO}_2$ ) e excesso de base (BE).

### ***4.3 Protocolo de Ventilação***

O protocolo experimental consistiu na manobra de recrutamento e em três estratégias para titulação decrescente da PEEP.

Após a intubação, os animais foram ventilados em modo volume controlado (VCV) com volume corrente de  $6 \text{ ml}\cdot\text{kg}^{-1}$ , frequência respiratória (FR) de 90 irpm em ar ambiente, pressão positiva ao final da expiração de zero, relação inspiração e expiração de 1:2 durante 5 min; em seguida era retirada uma amostra de sangue para análise gasométrica e dava-se início à manobra de recrutamento com o objetivo de homogeneização do volume pulmonar entre cada estratégia de titulação da PEEP. A manobra consistia em manter os mesmos ajustes ventilatórios com incremento da PEEP de 0 para 3, 6, 7 e 8  $\text{cmH}_2\text{O}$ , em degraus de 30 s cada, e duração total de 2,5 min.

Ao final de cada manobra de recrutamento três estratégias para titulação decrescente da PEEP partindo de 8 até 0  $\text{cmH}_2\text{O}$  foram testadas: 1) redução da PEEP em rampa, com duração total da manobra de 1 min (Rampa); 2) redução da PEEP com passos de 1  $\text{cmH}_2\text{O}$

em degraus de 30 s, com duração total de 4,5 min (Degrau rápido) e 3) redução da PEEP com passos de 1 cmH<sub>2</sub>O em degraus de 5 min cada, com tempo total de 45 min (Degrau lento), conforme apresentado nas Figuras 5, 6 e 7.

Para criar a titulação em rampa, a PEEP foi alterada a cada ciclo com o menor passo possível respeitando o tempo total da manobra. Desta forma, o valor da PEEP a cada ciclo dependeu da frequência respiratória, resultando numa variação da PEEP de 0,09 (8/90) cmH<sub>2</sub>O por degrau.

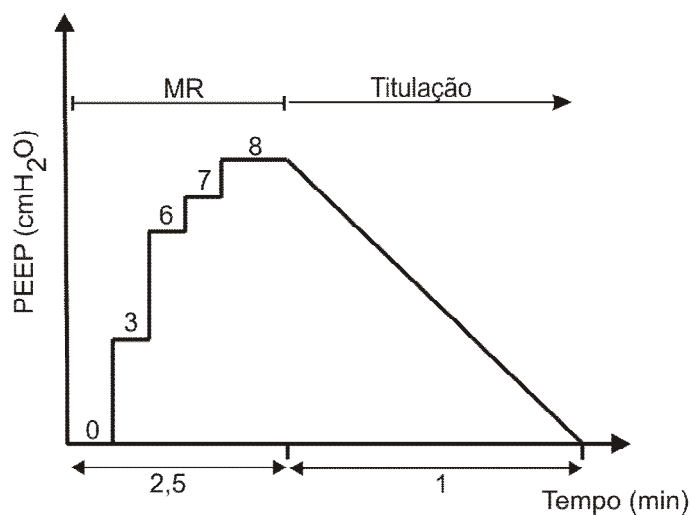


Figura 5: Titulação em rampa - redução da PEEP em rampa com duração de um minuto.

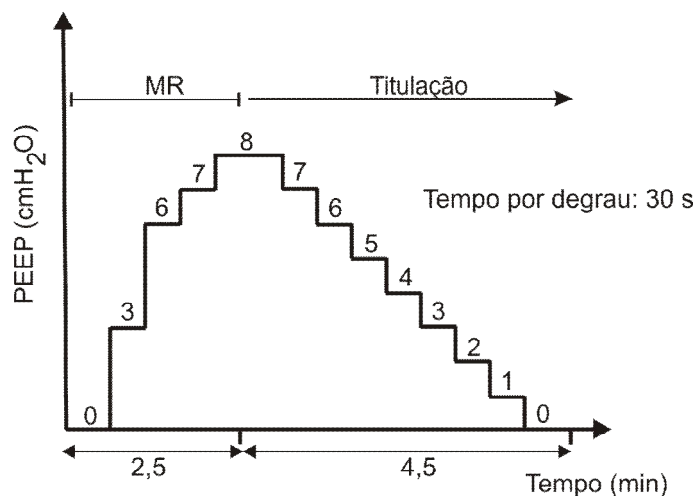


Figura 6: Titulação rápida - redução da PEEP com passos de 1 cmH<sub>2</sub>O em degraus de 30 s, com duração total de 4,5 min.



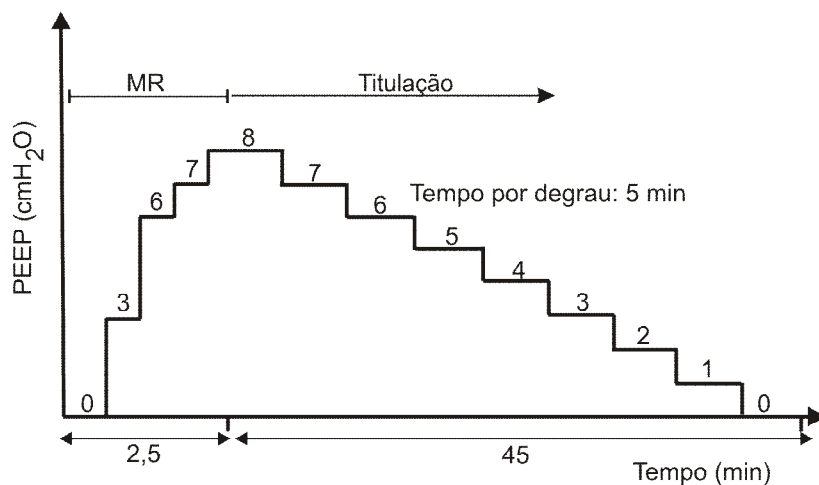


Figura 7: Titulação lenta - redução da PEEP com passos de 1 cmH<sub>2</sub>O em degraus de 5 min cada, com duração total de 45 min.

As sequências das titulações (lenta, rápida e em rampa) foram pré-determinadas alternando sua ordem a cada novo animal, totalizando 6 sequências. Desta forma, cada sequência foi repetida quatro vezes para um total de 24 animais.

Ao final do experimento, os animais foram sacrificados por exsanguinação via aorta abdominal.

#### ***4.4 Aquisição e Processamento dos Sinais***

O eletrocardiograma (ECG) foi adquirido a partir de três eletrodos de superfície de prata/ cloreto de prata (Ag+/AgCl), modelo Red Dot™ (3M, Canadá), posicionados de acordo com a derivação II (pata anterior direita e patas posteriores).

A pressão da entrada de vias aéreas (Paw) foi medida a partir de uma conexão disposta no circuito do ventilador e ligada, através de um tubo de silicone de diâmetro interno de 4,0 mm e comprimento de 4,0 cm, a um transdutor de pressão modelo UT-PDP-02 (SCIREQ, EUA). A medida da vazão foi realizada com um pneumotacógrafo, aquecido a 38°C, projetado de acordo com GIANNELLA-NETO *et al.* (1998), conectado a um transdutor diferencial de pressão modelo UT-PDP-02 (SCIREQ, EUA) e posicionado entre a tomada da Paw e o “Y” do circuito de ventilação como mostrado na Figura 8. A pressão

arterial foi medida por um transdutor de pressão modelo UT-PDP-50 (SCIREQ, EUA), conectado ao cateter inserido na artéria carótida externa direita.

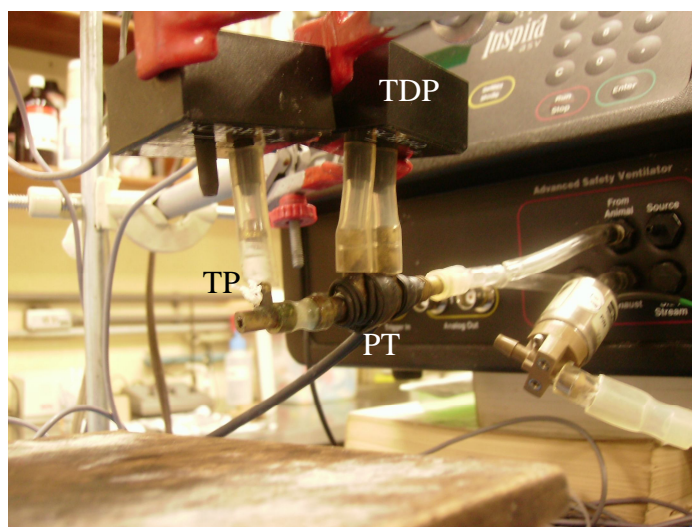


Figura 8: Montagem experimental – pneumotacógrafo (PT) utilizado para medida da vazão, conectado a um transdutor diferencial de pressão (TDP) e posicionado entre a tomada de Paw (TP) e o “Y” do circuito de ventilação.

Os transdutores de pressão foram calibrados utilizando uma rotina do programa DAS (*Data Acquisition System*) escrito em plataforma *LabView* 8.2, que ajusta os coeficientes de um polinômio de primeira ordem pelo MMQ a partir de uma pressão de referência dada por uma coluna d’água, como fonte de valores conhecidos.

A calibração do pneumotacógrafo foi realizada antes de cada experimento com o animal sendo ventilado nos parâmetros citados no item 4.3. Inicialmente o sinal de fluxo foi gravado por 2 min, seguido de uma pausa de 10 s. O sinal foi processado *offline* por um algoritmo escrito em *Matlab* 2008 (*MathWorks* Inc., Natick) 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-ajustado pelo operador, com erro máximo aceitável para estas calibrações de 5%. A confiabilidade do  $V_T$  fornecido pelo ventilador foi verificada no estudo de ALBUQUERQUE (2010).

Os sinais de Paw, vazão, PA e ECG foram filtrados com um filtro analógico passa-baixas Butterworth de 4<sup>o</sup> ordem com frequência de corte de 30 Hz, e amplificados por meio de um módulo de transdutores para mecânica respiratória modelo UT-SCA-08 (Scireq,

Canadá). Após filtragem e amplificação os sinais foram convertidos em digitais por um conversor Analógico/Digital USB 6008 (National Instruments, EUA) no modo diferencial com faixa de entrada de  $-3$  a  $+3V$ , resolução de 12 bits e frequência de amostragem de 1000 Hz.

Após a digitalização, os sinais de Paw, vazão, PA e ECG foram adquiridos e armazenados em um microcomputador modelo X110 (LG<sup>®</sup>, Brasil) utilizando o programa DAS, sendo em seguida importados e processados pelo *software* MECÂNICA (PINO, 2002).

Os sinais de sincronia e de Paw oriundos do ventilador foram também convertidos em sinais digitais, e enviados ao computador de controle que comanda o fechamento e abertura da válvula conectada ao circuito expiratório do ventilador, como apresentado na Figura 9.

A PEEP foi gerada por um sistema de válvula *on-off*, modelo VAC-20 (Parker, EUA) com saída para atmosfera conectada ao circuito expiratório do ventilador, e controlada por um programa denominado PEEPvalvePV desenvolvido em Matlab versão 7.4 no Laboratório de Engenharia Pulmonar (COPPE/UFRJ). O cálculo do tempo de abertura da válvula *on-off*, a cada ciclo, é dado pela diferença entre a PEEP desejada e a pressão medida nos últimos 30 ms da expiração (PEEP desejada – PEEP medida) e multiplicada por um fator de correção constante de acordo com a faixa de PEEP utilizada, sendo este resultado somado ao tempo de abertura do ciclo anterior (GIANNELLA-NETO *et al.*, 2010).

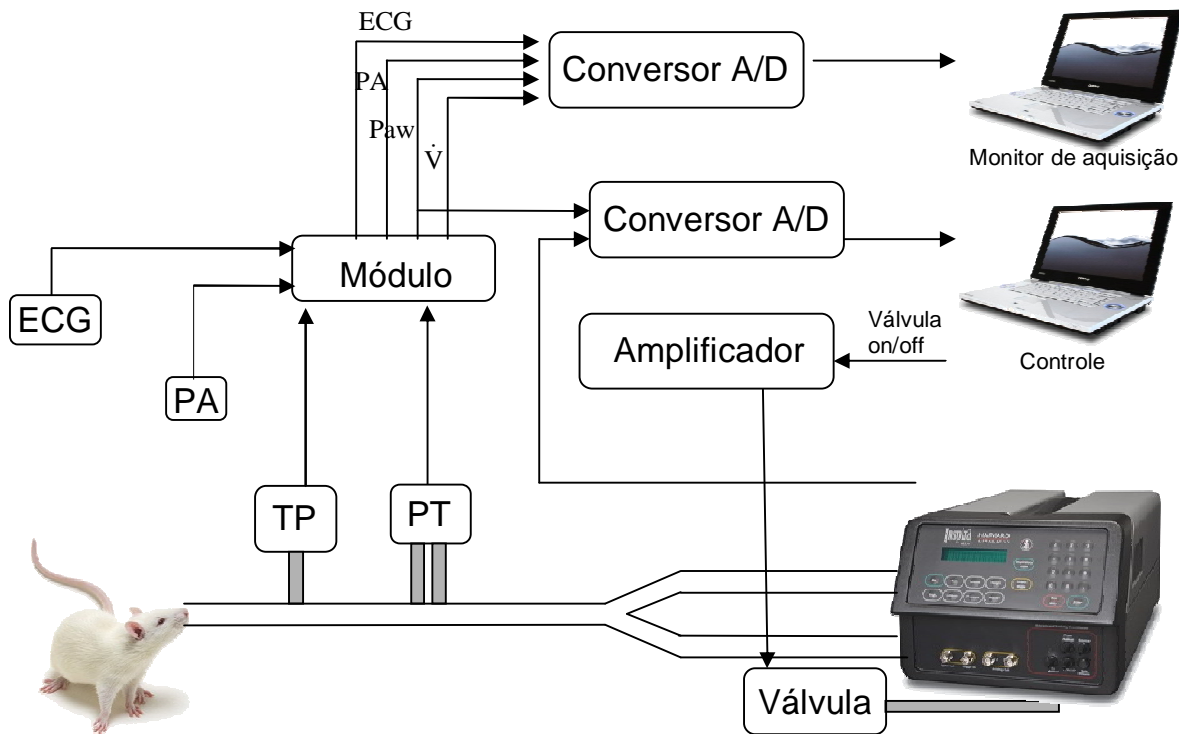


Figura 9: Montagem experimental - Proximal ao animal e sequencialmente, encontram-se o tubo endotraqueal conectado a peça para medida da pressão de boca e acoplado a esta o transdutor de pressão (TP), seguida pelo sensor do pneumotacógrafo (PT). pressão arterial (PA); eletrocardiograma (ECG); conversor analógico digital (conversor A/D).

A análise de dados foi realizada *offline* pelo programa MECÂNICA. As alterações no valor da linha de base do sinal de vazão foram corrigidas manualmente em cada etapa do protocolo. Os ciclos respiratórios foram detectados a partir do sinal de vazão usando a função “detectar ciclos” do MECÂNICA e, o volume corrente foi estimado a partir da integração numérica da vazão (função “RESET” do MECÂNICA), fazendo com que o volume seja zero no começo de cada inspiração detectada.

A  $E_{SR}$  e a resistência ( $R_{SR}$ ) do sistema respiratório foram estimadas utilizando o MMQ, assim como o RLS com três constantes de tempo distintas (5, 10 e 20 s), descritos no tópico 4.5 a seguir, considerando o modelo unicompartimental homogêneo (Equação 1)

$$P_{aw} = R_{SR} \cdot \dot{V} + E_{SR} \cdot V + PEEP \quad (1)$$

onde,  $\dot{V}$  a vazão e  $V$  é o volume.

A PEEP-Esr e a PA média (PAM) foram determinadas *offline* utilizando o programa Matlab, versão 8. A PAM foi estimada a partir da média numérica da PA, calculada com janelas de 2 s, determinada com base na frequência cardíaca dos animais de forma que cada janela apresentasse cerca de dez ciclos. Por fim, foi utilizado um filtro mediana móvel para atenuação de ruídos. A partir do sinal da PAM foram avaliados seus valores no início (PAM inicial) e ao final (PAM final) de cada titulação, o valor mínimo (PAM mínima) e o tempo de recuperação sendo este último referente ao tempo em que a PAM retornou ao seu valor inicial. Nos casos em que não houve um retorno da PAM ao seu valor inicial o tempo de recuperação foi considerado como o intervalo entre o instante da PAM mínima e a PAM final.

Um polinômio de terceira ordem foi ajustado aos pontos da curva elastância *versus* PEEP, como apresentado na Figura 10. O valor da PEEP correspondente ao ponto mínimo do polinômio foi considerado como a PEEP-E<sub>SR</sub>.

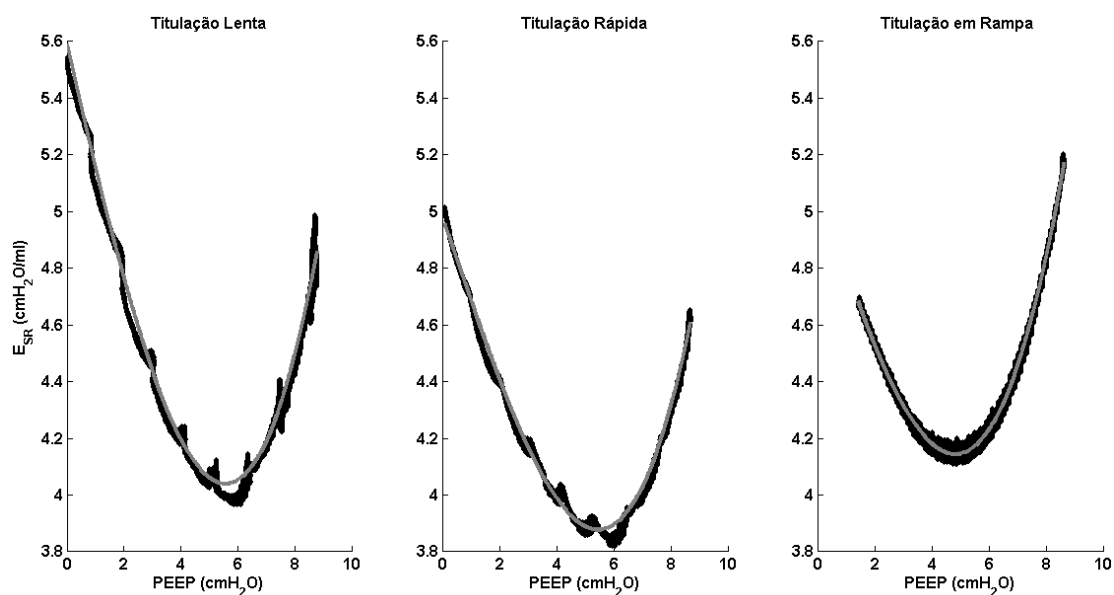


Figura 10: PEEP de mínima elastância do animal 2 durante as titulações lenta, rápida e em rampa. A linha em zinza no gráfico da elastância ( $E_{SR}$ ) *versus* PEEP representa a curva do polinômio de terceira ordem ajustado.

#### ***4.5 Estimativas dos Parâmetros de Mecânica Respiratória***

A monitoração do paciente em ventilação mecânica, seja ela assistida ou controlada, à beira do leito, é de grande importância clínica e terapêutica por permitir melhor ajuste do ventilador mecânico às condições clínicas do paciente, prevenindo, desta forma, complicações inerentes à própria ventilação mecânica.

As propriedades do SR (propriedades elásticas e resistivas) refletem condições abrangentes, uma vez que doenças do sistema respiratório promovem modificações nas propriedades mecânicas que podem comprometer as trocas gasosas pulmonares. A identificação dos parâmetros da mecânica do sistema respiratório pode ser realizada a partir de diversos procedimentos, no entanto, nem sempre de fácil realização, sendo muitas vezes necessária a aplicação de técnicas específicas que podem causar riscos, ainda que mínimos para o paciente.

Um dos métodos mais simples e seguros ao paciente é o método dos mínimos quadrados. Este método foi proposto por Karl Friedrich Gauss para prever a trajetória de um asteróide no século XVIII. Em seguida o método tornou-se importante na engenharia.

O MMQ é uma técnica estatística que consiste em ajustar uma função a inúmeros pontos do ciclo respiratório, tornando mínima a soma dos erros quadráticos entre o valor estimado e o valor observado. Para identificação dos parâmetros da mecânica respiratória a partir do MMQ, costuma-se utilizar o modelo de regressão linear (Equação 2), construído a partir dos modelos matemáticos da equação do movimento (no nosso caso, Equação 1) (PESLIN *et al.*, 1992),

$$Y = \Phi' \cdot \theta + E \quad (2)$$

onde  $Y$  é a saída (pressão);  $\Phi$  é a matriz com os valores das medidas (fluxo, volume e constante);  $\theta$  é a matriz coluna dos parâmetros (resistência, elastância e PEEP);  $E$  é o erro associado.

O MMQ é um método simples, podendo ser utilizado para monitorar continuamente as características mecânicas do paciente (MODESTO, 2006). No entanto, para aplicações em tempo real, o MMQ torna-se um processo demorado à medida que o número de

medidas aumenta. Visto a necessidade de se obter informações sobre alterações na mecânica do sistema respiratório ao longo do tempo, LAUZON e BATES (1991) desenvolveram um estimador que utiliza uma recursividade para atualizar a estimativa dos parâmetros, chamado de mínimos quadrados recursivo.

Neste método, as amostras mais recentes possuem um maior peso no cálculo, sendo o comprimento do vetor de parâmetros determinado por  $\lambda$  de acordo com a Equação 3. Desta forma, quando  $\lambda$  se aproxima de 1, maior será a memória e o algoritmo apresenta a mesma ponderação do MMQ, no entanto, quanto menor o valor de  $\lambda$  e portanto mais próximo do 0, o método torna-se capaz de detectar mais rapidamente as variações dos parâmetros.

$$\lambda = e^{-\frac{T_s}{\tau}} \quad (3)$$

onde  $T_s$  é o intervalo de amostragem, e  $\tau$  é a constante de tempo da memória.

No presente estudo, foi utilizado o RLS com constantes de tempo de 5, 10 e 20 s para estimativa da  $E_{SR}$ .

#### ***4.6 Análise Estatística***

Os parâmetros relativos à mecânica respiratória e hemodinâmica foram comparados em cada estratégia de titulação decrescente da PEEP.

As amostras gasométricas antes do protocolo experimental e após cinco minutos de ventilação foram comparadas quanto a  $PaO_2$ ,  $PaCO_2$ ,  $HCO_3^-$ , pH, relação  $PaO_2/FiO_2$ ,  $SO_2$  e BE a partir do Wilcoxon *sign rank test*.

A associação entre a PEEP- $E_{SR}$  e a PAM foi determinada a partir do teste ANOVA de Kruskal-Wallis. O método de Bonferroni foi utilizado para correção de múltiplas comparações das estimativas obtidas pelo MMQ, assim como para o RLS com as três constantes de tempo de esquecimento (5, 10 e 20 s), além da PAM (inicial, mínima e final) e o tempo de recuperação medido em cada grupo de titulação. Os dados são apresentados

como mediana, primeiro e terceiro quartis. Em todos os testes, um  $p < 0,05$  foi considerado significativo.

A análise estatística foi realizada utilizando o programa Matlab, versão 8.



## 5 Resultados

Vinte e quatro (24) ratos machos Wistar, com peso médio de 283,1 ( $\pm 28,3$  g) foram estudados com o objetivo de determinar a PEEP que minimiza a elastância do sistema respiratório, estimada a partir de dois métodos (MMQ e RLS), e comparar as repercussões hemodinâmicas durante a MR e as três estratégias de titulação de PEEP. Todos os animais sobreviveram ao protocolo experimental.

Os valores gasométricos referentes à amostra colhida após 5 min de ventilação apresentaram uma melhora significativa ( $p < 0,05$ ) em relação à amostra colhida após a instrumentação, como pode ser visto na Tabela 1. No entanto, os parâmetros da gasometria pós-instrumentação não apresentaram valores críticos, não representando a lesão pulmonar almejada inicialmente.

Tabela 1: Parâmetros gasométricos após a instrumentação e após 5 minutos de ventilação.

	<b>Pós- instrumentação</b>	<b>5 min de ventilação</b>	<b>P valor</b>
pH	7,33 [7,31 7,37]	7,36 [7,33 7,40]	0,03
PCO <sub>2</sub> (mmHg)	51,6 [43,5 53,27]	42,8 [38,37 46,47]	$1,5 \cdot 10^{-3}$
PO <sub>2</sub> (mmHg)	84,0 [75,75 94,5]	101,0 [85,50 103,25]	$2,6 \cdot 10^{-3}$
HCO <sub>3</sub> (mmol/L)	27,5 [25,97 29,32]	24,4 [23,70 26,10]	$2,09 \cdot 10^{-5}$
BE (mmol/L)	2,0 [0,75 3,25]	-1,0 [-2,0 0,25]	$7,62 \cdot 10^{-5}$
SO <sub>2</sub> (%)	96,0 [94,0 97,25]	97,0 [95,75 98,0]	0,02
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	400 [360 450]	480 [407 491]	$1,5 \cdot 10^{-3}$

pH: potencial hidrogeniônico; PCO<sub>2</sub>: pressão parcial de gás carbônico; PO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: bicarbonato; BE: excesso de base; SO<sub>2</sub>: saturação de oxigênio; FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio. Valores apresentados como mediana, primeiro e terceiro quartis. Diferença significativa para todos os parâmetros gasométricos,  $p < 0,05$ .

Nas Figuras 11, 12 e 13, pode-se visualizar a variação da pressão de abertura das vias aéreas, a vazão e o volume ao longo do tempo, durante o transiente de decréscimo da PEEP do animal 2, durante as titulações lenta, rápida e rampa respectivamente.

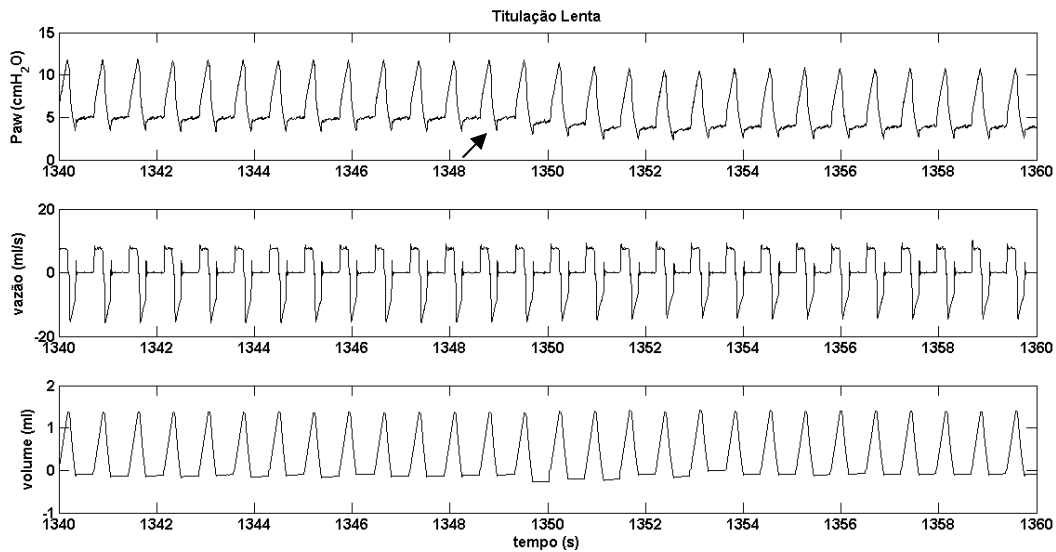


Figura 11: Variação da pressão de abertura das vias aéreas (Paw), vazão e volume ao longo do tempo, no protocolo de titulação lenta. Notar que a figura representa o transiente da PEEP de 5 para 4 cmH<sub>2</sub>O indicado pela seta.

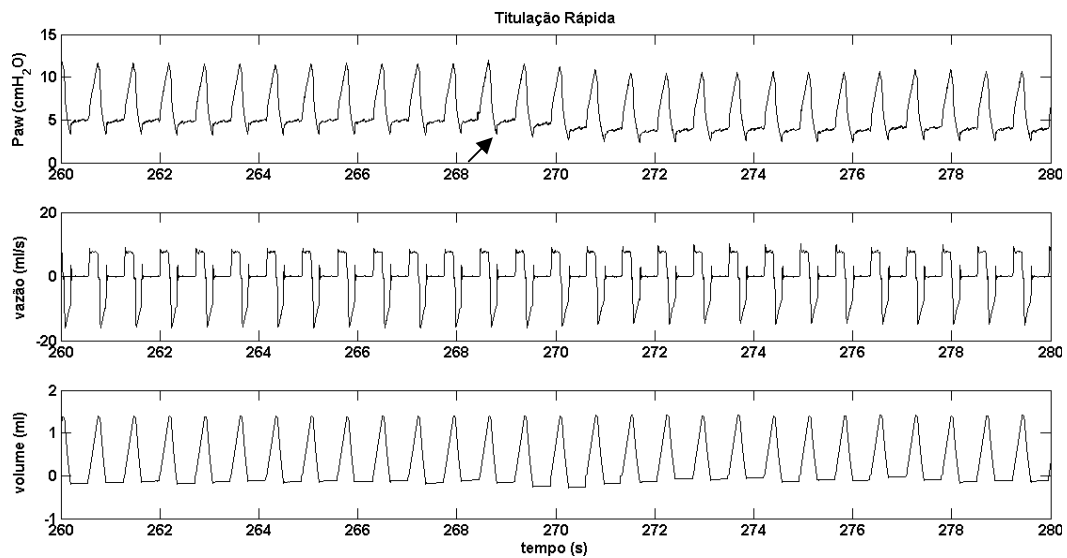


Figura 12: Variação da pressão de abertura das vias aéreas (Paw), vazão e volume ao longo do tempo, no protocolo de titulação rápida. Notar que a figura representa o transiente da PEEP de 5 para 4 cmH<sub>2</sub>O indicado pela seta.

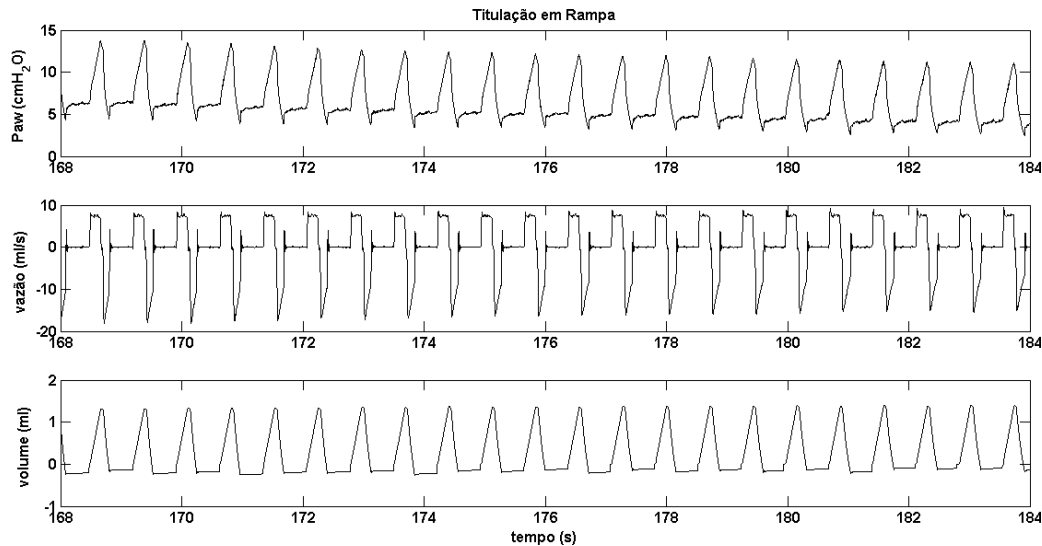


Figura 13: Variação da pressão de abertura das vias aéreas (Paw), vazão e volume ao longo do tempo, no protocolo de titulação em rampa. Notar que a figura representa o decréscimo contínuo da PEEP.

A  $E_{SR}$  foi estimada usando os métodos MMQ e RLS, com constantes de tempo de 5, 10, e 20 s, e a  $PEEP-E_{SR}$  foi avaliada durante três estratégias de titulação decrescente da PEEP: lenta, rápida e em rampa.

A  $PEEP-E_{SR}$  variou entre 5,2 e 5,3  $cmH_2O$  na titulação rápida e entre 4,1 e 5,1  $cmH_2O$  na titulação em rampa, considerando todos os métodos de estimativa empregados, e manteve-se com a mediana de 5,3  $cmH_2O$  na titulação lenta.

A  $PEEP-E_{SR}$  estimada a partir do MMQ e RLS com as constantes de tempo de 5, 10 e 20 s não apresentou diferenças significativas nos protocolos de titulação decrescente da PEEP lenta e rápida. Entretanto, durante a titulação em rampa, quando a  $E_{SR}$  foi estimada usando RLS com constante de tempo de 20 s, observou-se que a  $PEEP-E_{SR}$  foi diferente quando comparada com as estimativas realizadas pelo MMQ e RLS com constantes de tempo de 5 e 10 s ( $p = 0,0004$ ) (ver Tabela 2).

Ao estimar a  $E_{SR}$  com o método RLS com constante de tempo de 10 s, observou-se que o grupo de titulação em rampa apresentou a  $PEEP-E_{SR}$  diferente quando comparado com a  $PEEP-E_{SR}$  do grupo de titulação lenta ( $p = 0,044$ ). O mesmo aconteceu com a constante de tempo de 20 s quando comparado com a  $PEEP-E_{SR}$  da titulação lenta e rápida ( $p = 6,5 \cdot 10^{-6}$ ) (ver Tabela 2 e Figura 14). Os valores da  $PEEP-E_{SR}$ , de todos os animais, estão expostos no Apêndice B.

Tabela 2: PEEP de mínima  $E_{SR}$  em  $cmH_2O$  determinada com os métodos MMQ e RLS com constantes de tempo de 5, 10 e 20 s durante os três protocolos de titulação decrescente da PEEP (lenta, rápida e rampa).

Método de Processamento	Protocolo de Titulação		
	Lenta	Rápida	Rampa
MMQ	5,3 [4,6-5,7]	5,3 [4,1-5,6]	5,1 [4,1-5,5]
RLS 5 s	5,3 [4,5-5,7]	5,3 [4,2-5,5]	5,1 [4,2-5,5]
RLS 10 s	5,3 [4,5-5,7]	5,3 [4,2-5,5]	4,8 [4,0-5,2] <sup>†</sup>
RLS 20 s	5,3 [4,5-5,7]	5,2 [4,2-5,5]	4,1 [3,4-4,4] <sup>* ‡</sup>

MMQ: método dos mínimos quadrados; RLS: método dos mínimos quadrados recursivo com constantes de tempo de 5 (RLS 5 s), 10 (RLS 10 s) e 20 s (RLS 20 s). <sup>\*</sup>  $p = 0,0004$ , diferente da estimativa com MMQ, RLS 5 s e RLS 10 s da titulação em rampa; <sup>†</sup>  $p = 0,0447$ , titulação em rampa versus lenta; <sup>‡</sup>  $p = 6,5 \cdot 10^{-6}$ , titulação em rampa diferente de titulação rápida e lenta.

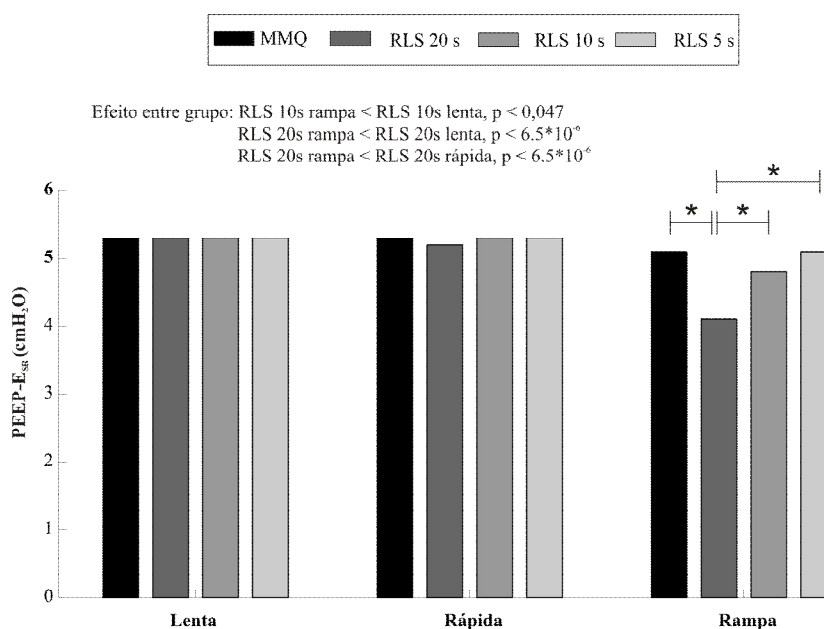


Figura 14: Gráfico em barras da PEEP de mínima elastância ( $PEEP_{E_{SR}}$ ) durante as titulações lenta, rápida e em rampa. MMQ: método dos mínimos quadrados; RLS: método dos mínimos quadrados recursivo com constantes de tempo de 5 s (RLS 5s), 10 s (RLS 10s) e 20 s (RLS 20s). <sup>\*</sup>  $p = 0,0004$ , diferente da estimativa com MMQ, RLS 5 s e RLS 10 s na titulação em rampa

A Figura 15 ilustra a dinâmica temporal da  $Paw$ ,  $E_{SR}$  e  $R_{SR}$  nas três estratégias de titulação da PEEP, do animal 2. Na figura observa-se a queda da  $R_{SR}$  ao longo da manobra de recrutamento, seguida por um aumento durante a titulação decrescente da PEEP. As

resistências apresentaram um comportamento semelhante nos diferentes métodos de estimativa, em todas as titulações, sendo possível verificar uma pequena redução na titulação em rampa para RLS com constantes de tempo de 5, 10 e 20 s quando comparado aos valores obtidos com o MMQ. A  $E_{SR}$  apresentou um comportamento diferente da  $R_{SR}$  durante a titulação da PEEP por possuir um pequeno platô em seu valor mínimo com posterior elevação até se atingir ZEEP. Ao longo do recrutamento, observa-se uma queda da  $E_{SR}$  a partir da PEEP de 3 cmH<sub>2</sub>O seguida por um aumento de seus valores na PEEP de 7 cmH<sub>2</sub>O até o final da MR. Tal comportamento foi observado em todos os animais como mostrado no Apêndice A.

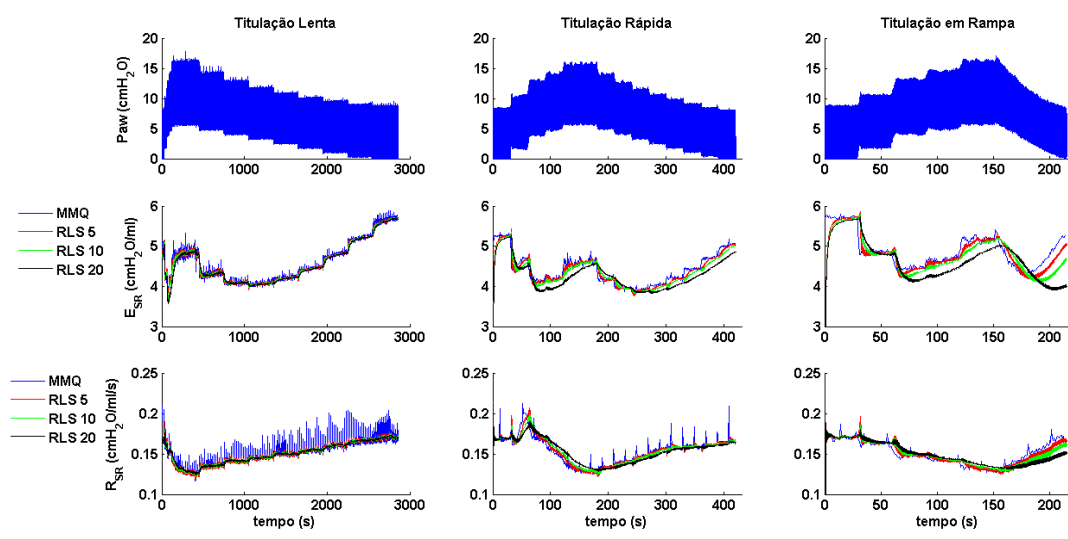


Figura 15: Dinâmica temporal da pressão de vias aéreas ( $P_{aw}$ ), elastância ( $E_{SR}$ ) e resistência do sistema respiratório ( $R_{SR}$ ) determinadas com os métodos MMQ e RLS com constantes de tempo de 5, 10 e 20 s nas titulações lenta (painéis à esquerda), rápida (painéis centrais) e em rampa (painéis à direita).

Como pode ser visto na Figura 15, as estimativas da  $E_{SR}$  e  $R_{SR}$  obtidas pelo método MMQ apresentaram, em alguns ciclos e de forma praticamente periódica, valores diferentes das tendências observadas na maior parte dos ciclos. Estes resultados ocorreram devido a uma interferência observada no registro do sinal de  $P_{aw}$ , cuja causa não foi diagnosticada. Entretanto, o efeito desta interferência provocou um erro inferior a 1 % nos valores médios dos parâmetros mecânicos (resistência, elastância e PEEP), pois ocorreu em um a cada cerca de 30 ciclos respiratórios, sendo que as estimativas nos ciclos onde a interferência

ocorreu, diferiram das demais em até 15 %. Pode-se, portanto, considerar que os resultados não foram prejudicados por esta interferência.

A Figura 16 ilustra a dinâmica temporal da Paw e PAM nas três estratégias de titulação de PEEP, do animal 18. Na figura pode-se visualizar uma queda inicial da PAM durante a manobra de recrutamento, seguida por um aumento durante a titulação da PEEP. Os valores da PAM antes da manobra de recrutamento (iniciais), o valor mínimo atingindo e os valores finais, após a titulação, são apresentados na Tabela 3 como mediana e quartis. Os valores de todos os animais podem ser visualizados no Apêndice B.

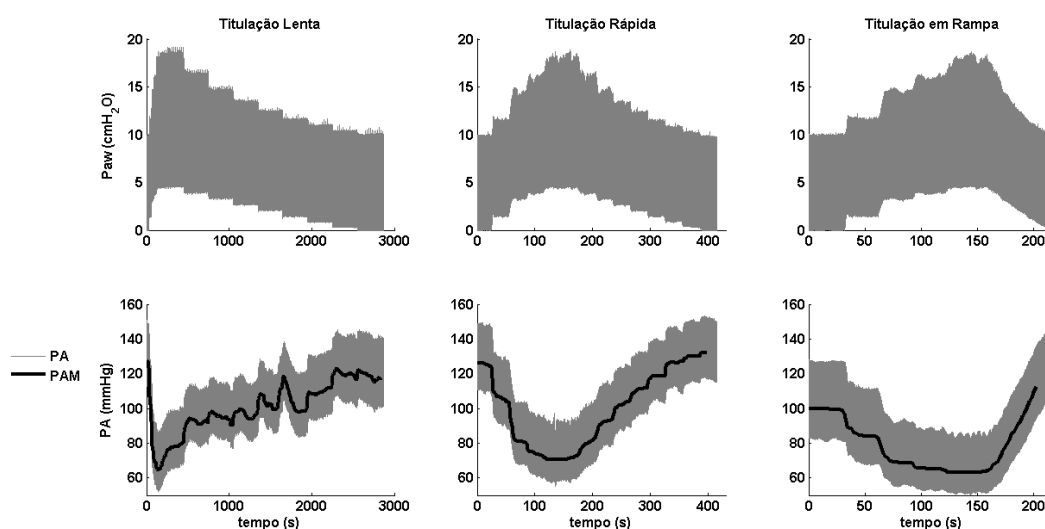


Figura 16: Dinâmica temporal da pressão de vias aéreas (Paw), pressão arterial (PA) e pressão arterial média (PAM) nas titulações lenta (painéis à esquerda), rápida (painéis centrais) e em rampa (painéis à direita). Notar a queda da PAM durante a manobra de recrutamento.

Tabela 3: Pressão arterial média (PAM) inicial, mínima, final e o tempo de recuperação nos três protocolos de titulação da PEEP.

	Lenta	Rápida	Rampa
PAM inicial (mmHg)	148,3 [129,2-159,9]	132,0 [120,9 -148,1]	135,6 [116,9-149,3]
PAM mínima (mmHg)	101,3 [69,1-119,0]	96 [79,7-114,7]	106 [84,2-115,3]
PAM final (mmHg)	121,5 [106,9-139,7]	132,8 [128,7-149,7]	132,6 [124,3-154,7]
Tempo de recuperação (s)	2618 [1677-2669]	222 [160-240]	60 [54-94] <sup>*</sup>

\*  $p < 0,005$ , titulação em rampa *versus* titulação lenta e rápida.

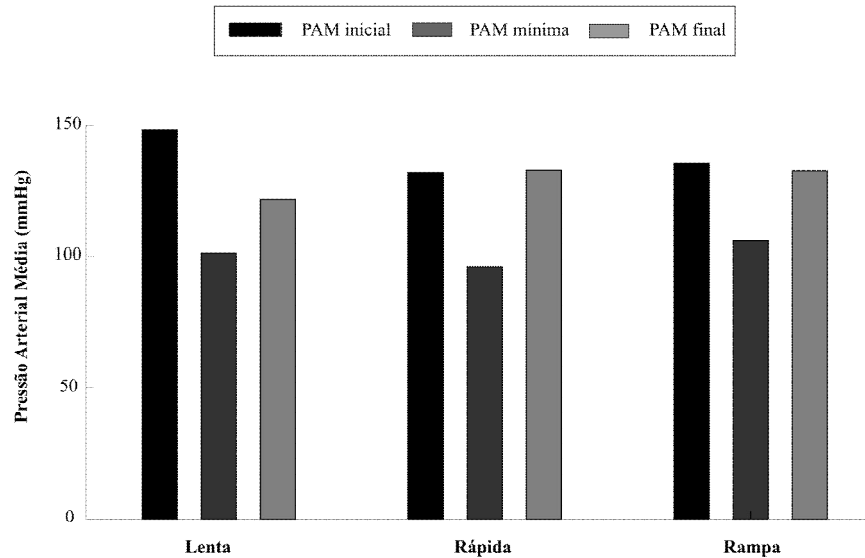


Figura 17: Gráfico em barras da pressão arterial média (PAM) durante as titulações lenta, rápida e em rampa.

É importante notar que o aumento progressivo da PAM durante a titulação da PEEP ocorreu em todos os grupos, e o tempo de recuperação da PAM foi semelhante ao tempo da titulação. Não houve diferença significativa entre os grupos para a PAM inicial, mínima e final, como apresentado na tabela 3 e Figura 17. Estes comportamentos se reproduziram em todos os animais estudados, com exceção de 8 deles (animal 1, 4, 6, 8, 13, 14, 16 e o 21) que apresentaram um pequeno decréscimo na MR mantendo-se estável em quase todo o protocolo (ver Apêndice A).

## 6 Discussão

Os principais achados deste trabalho foram: (1) a PEEP- $E_{SR}$  não apresentou diferença significativa para as estratégias de titulação da PEEP (lenta, rápida e em rampa) quando estimada com o MMQ e RLS com constantes de tempo de 5 s; (2) A PEEP- $E_{SR}$  determinada a partir dos dois métodos de estimativa da  $E_{SR}$  (MMQ e RLS) não apresentou diferença entre a titulações lenta e rápida; (3) usando o RLS com diferentes constantes de tempos (5, 10 e 20 s), a PEEP- $E_{SR}$  apresentou seu menor valor quando a  $E_{SR}$  foi estimada com constante de tempo de 20 s, e durante a titulação em rampa; (4) a PAM apresentou uma redução durante a MR, seguida por uma recuperação do seu valor com tempo semelhante ao tempo das respectivas estratégias de titulação.

Neste capítulo, cada item acima mencionado, será discutido e comparado a estudos recentes. A escolha do modelo de lesão pulmonar adotado neste trabalho e a importância da titulação decrescente da PEEP no âmbito clínico também serão brevemente discutidas.

O modelo de lesão pulmonar induzida por LPS intratraqueal, foi escolhido para este estudo por apresentar danos estruturais, aumento da resistência pulmonar e áreas de atelectasias além do aumento dos níveis de citocinas e infiltração de neutrófilos no lavado broncoalveolar, indicando um mecanismo patogênico, mas sem impacto significativo na mecânica pulmonar (MENEZES *et al.*, 2005). Para nosso estudo, cuja aplicação de altos níveis de PEEP foi necessária, o uso de modelos que causariam lesões mais severas na mecânica pulmonar, resultaria em um alto índice de mortalidade durante a execução do protocolo experimental. No entanto, a instalação de LPS intraqueal não apresentou a lesão pulmonar esperada inicialmente, como pode ser visto na Tabela 1, a relação  $PaO_2/FiO_2$  apresentou altos valores, 400 e 480, antes da instrumentação e após 5 min de ventilação. Sendo assim, não foi possível representar uma LPA ou SDRA, condições onde a titulação da PEEP se faz mais necessária na prática clínica.

A titulação decrescente da PEEP é uma manobra cujo objetivo é determinar a PEEP que minimize o estresse mecânico sobre o sistema respiratório. Durante este procedimento, altos níveis de PEEP são utilizados, com consequente aumento da pressão intratorácica, redução do retorno venoso, débito cardíaco e PA. Estes efeitos hemodinâmicos muitas vezes tornam a titulação da PEEP impraticável na rotina da terapia intensiva, especialmente



em pacientes instáveis hemodinamicamente (LUECKE e PELOSI, 2005). Adicionalmente, além dos altos níveis de PEEP, a manobra de titulação requer longos degraus para estabilização da  $E_{SR}$ , o que aumenta o tempo de execução da manobra e, conseqüentemente, os riscos de alterações hemodinâmicas. Desta forma, o tempo total da titulação também pode ser considerado um fator limitante para a realização desta manobra na prática clínica, tornando-se muitas vezes, restritas as situações mais graves.

Considerando a influência do tempo da titulação da PEEP na estimacão da PEEP- $E_{SR}$ , estudos mostraram que em diferentes modelos experimentais, pode-se observar uma faixa de coincidência da PEEP- $E_{SR}$  mesmo quando diferentes tempos por degraus de PEEP são usados durante a titulação decrescente.

CARVALHO *et al.* (2007), utilizando suínos com lesão pulmonar induzida por ácido oléico, realizaram um protocolo de titulação descendente da PEEP (26, 20, 16, 12, 8, 6 e 0  $cmH_2O$ ), com 3 min de duração em cada degrau, com exceção de 26  $cmH_2O$  e ZEEP (6 minutos cada). Os autores observaram que a PEEP- $E_{SR}$  apresentou valores de 16  $cmH_2O$  com exceção de 2 animais que apresentaram a PEEP- $E_{SR}$  de 12 e 20  $cmH_2O$ . Valores muito próximos, 14  $cmH_2O$ , foram reportados por SUAREZ-SIPMANN *et al.* (2007) em porcos com lesão pulmonar induzida por lavagem de surfactante em um procedimento de titulação similar, onde a PEEP foi reduzida de 24  $cmH_2O$  a ZEEP com degraus de 2  $cmH_2O$  e 10 min de duração.

Em modelos suínos saudáveis, a PEEP- $E_{SR}$  também apresentou valores similares e aparentemente independentes do tempo aplicado em cada degrau de PEEP. CARVALHO *et al.* (2006) aplicaram um protocolo de titulação decrescente com degraus de 3 min e encontraram níveis de PEEP- $E_{SR}$  entre 4 e 8  $cmH_2O$ . Resultados similares foram apresentados por JANDRE *et al.* (2004) onde, em suínos saudáveis, a PEEP- $E_{SR}$  variou entre 5,5 e 7,5  $cmH_2O$  numa manobra de titulação automática da PEEP, cujo o tempo necessário para encontrar a mínima elastância foi aproximadamente 4 min.

No presente estudo, a influência no tempo da titulação da PEEP para estimativa da PEEP- $E_{SR}$  foi testada por meio de três formas de titulação: lenta, rápida e rampa, com tempo total de execução da manobra de 45, 4,5 e 1 minuto, respectivamente. Os protocolos com degraus de 5 min (lento) e 30 s (rápido) apresentaram valores de PEEP- $E_{SR}$  variando entre 5,2-5,3  $cmH_2O$ . Este resultado está de acordo com um recente estudo, que reportou

valores de PEEP- $E_{SR}$  de  $5,3 \pm 1$  cmH<sub>2</sub>O, em ratos Wistar com lesão pulmonar induzida por LPS injetado de forma intraperitoneal e intravenosa para uma titulação lenta. Neste estudo, os autores aplicaram a manobra de recrutamento, CPAP de 25 cmH<sub>2</sub>O por 40 segundos, seguida da titulação decrescente da PEEP a partir de 10 cmH<sub>2</sub>O até ZEEP com degraus de 10 minutos (KREBS *et al.*, 2010).

É importante salientar que, embora diferentes valores de  $E_{SR}$  tenham sido obtidos, tanto para cada modelo de lesão quanto para cada protocolo de titulação da PEEP, a PEEP- $E_{SR}$  estiveram sempre muito próximas umas das outras.

Adicionalmente ao tempo de execução da titulação da PEEP, o presente estudo avaliou a influência de duas diferentes metodologias (MMQ e RLS) para a estimação da  $E_{SR}$  durante as 3 estratégias de titulação de PEEP. Neste trabalho, adotou-se o modelo unicompartmental homogêneo (Equação 1) uma vez que a nossa proposta inicial de determinação da PEEP de mínima elastância já havia sido avaliada por nosso grupo, CARVALHO *et al.* (2006) obtendo resultados satisfatórios.

Usando o MMQ para estimar a  $E_{SR}$ , observamos que não há diferença significativa entre a PEEP- $E_{SR}$  obtida durante os protocolos de titulação da PEEP lenta, rápida e rampa. Contudo, este método é susceptível a ruídos advindos de diversas fontes, tais quais secreções em vias aéreas, atividade muscular esporádica, ou outras contaminações nos sinais de vazão e pressão.

Na tentativa de minimizar este problema, o método dos mínimos quadrados recursivos foi usado para monitoração *online* da  $E_{SR}$  e identificação da PEEP- $E_{SR}$  nos diferentes protocolos de titulação estudados. Adicionalmente, diferentes constantes de tempo foram utilizados (5, 10 e 20 s), a fim de estabelecer um compromisso entre a melhor filtragem do sinal e a influência deste procedimento na identificação da PEEP- $E_{SR}$ .

Como esperado, a aplicação do RLS para estimativa da  $E_{SR}$  minimizou o ruído no sinal, por funcionar como um filtro passa-baixas. Entretanto, uma sub-estimativa da PEEP- $E_{SR}$  foi observada quando foram usados constantes de tempo maiores que 5 s durante a titulação em rampa (ver Tabela 2). A mínima elastância estimada com constante de tempo de 10 e 20 s ocorreu após o ponto de mínima elastância estimada pelo MMQ e RLS de 5 s, fazendo com que a PEEP- $E_{SR}$  apresente valores menores ao que deveria. Esta diferença pode ser explicada pela relação entre a constante de tempo e a velocidade com que os

parâmetros, no nosso caso a PEEP, eram modificados. Desta forma, constantes de tempo menores apresentam filtros mais sensíveis às amostras recentes reduzindo deste modo a contribuição de amostras anteriores (LAUZON, BATES, 1991).

Deste modo, o método RLS com constante de tempo de 5 s, em ratos, parece resguardar o melhor compromisso entre a minimização do ruído da  $E_{SR}$  e a possibilidade de identificação da PEEP- $E_{SR}$ , gerando valores similares aos observados na estimativa realizada pelo método do MMQ.

Analisando o comportamento da  $E_{SR}$  durante a manobra de recrutamento, como mostrado na Figura 17, pode-se notar um decréscimo da elastância com posterior aumento na PEEP de 7 cmH<sub>2</sub>O até o final da manobra, refletindo uma possível hiperdistensão alveolar entre a PEEP de 7 e 8 cmH<sub>2</sub>O. Durante a titulação decrescente da PEEP, como mostrado na Figura 18, observa-se que a elastância passa por um ponto mínimo (aproximadamente na PEEP de 5,3 cmH<sub>2</sub>O para titulação lenta e rápida e entre 4,1 e 5,1 cmH<sub>2</sub>O na titulação em rampa) e, em seguida, volta a subir evidenciando um possível colapso das unidades alveolares. Na região onde a elastância é mínima, parece haver uma maximização das áreas normalmente aeradas com uma minimização das áreas hiperinsufladas e não-aeradas, o que pode explicar os possíveis benefícios da ventilação com a PEEP obtida pela análise da mínima elastância (ROUBY *et al.*, 2003). Estes eventos são evidenciados em todos nossos protocolos, no entanto, como a titulação lenta possui um degrau maior na PEEP de 8 cmH<sub>2</sub>O (5 min), região onde acontece uma provável hiperdistensão, o risco de dano pulmonar pode vir a ser maior, fato este que favorece a utilização da titulação rápida e em rampa.

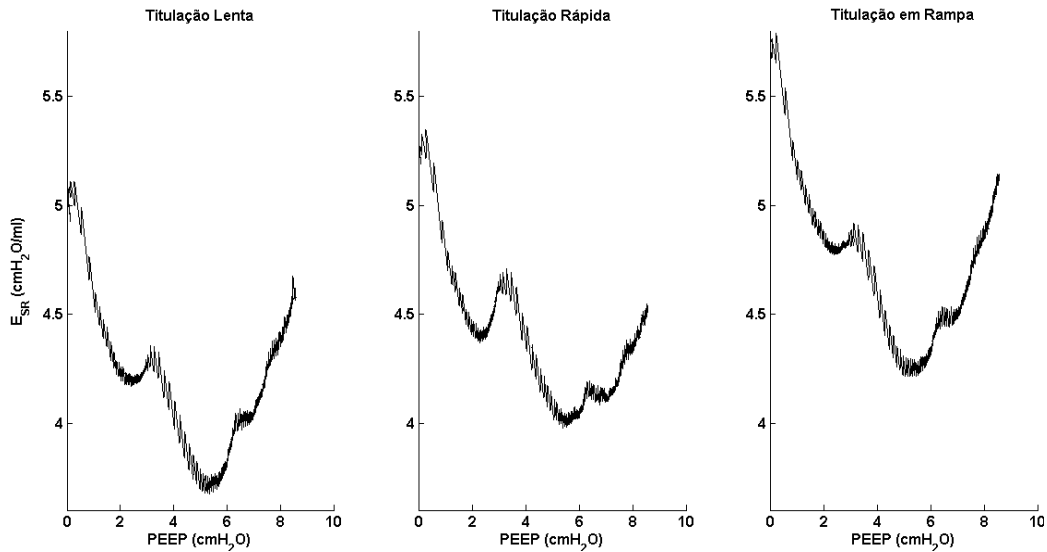


Figura 17: Variação da elastância do sistema respiratório ( $E_{SR}$ ) em função da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) durante a manobra de recrutamento nos três protocolos de titulação (lenta, rápida e em rampa). A manobra de recrutamento é igual para todos os protocolos. Sinal da  $E_{SR}$ , do animal 2, estimada pelo RLS com constante de tempo de 10 s.

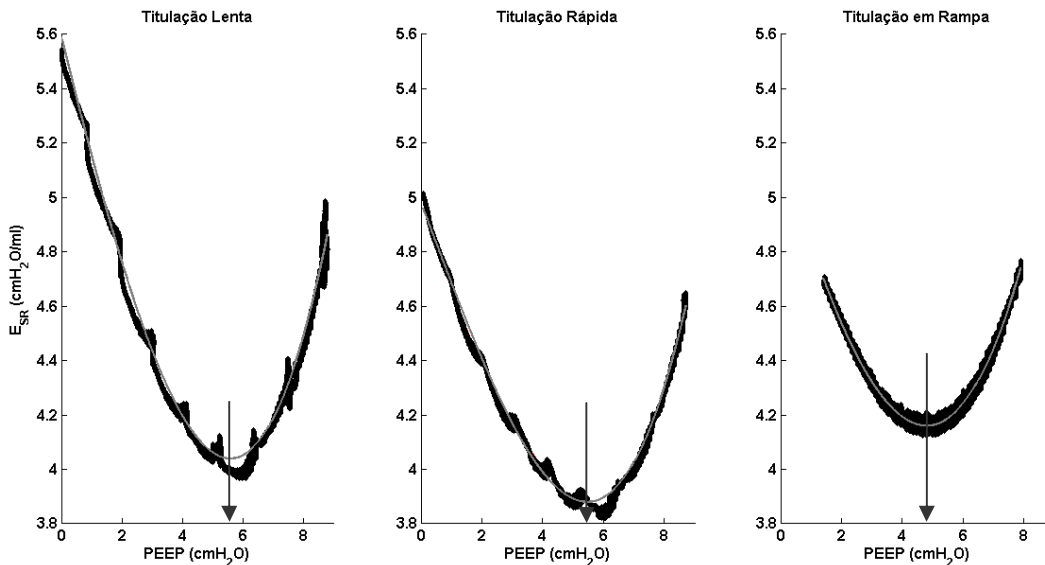


Figura 18: Variação da elastância do sistema respiratório ( $E_{SR}$ ) em função da da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) durante a manobra de titulação decrescente da PEEP nos três protocolos de titulação (lenta, rápida e em rampa). A linha em cinza representa a curva obtida a partir do polinômio de terceiro grau traçado para determinar a PEEP de mínima elastância, identificada pela seta. Sinal da  $E_{SR}$ , do animal 2, estimada pelo RLS com constante de tempo de 10 s.

Em suínos saudáveis anestesiados, CARVALHO *et al.* (2006) reportaram a identificação da PEEP a partir da monitoração da elastância e da aeração pulmonar utilizando a tomografia computadorizada. Os autores descreveram que durante a titulação decrescente, até a PEEP de mínima  $E_{SR}$ , houve uma redução das áreas hiperinsufladas enquanto se observava um aumento das áreas normalmente aeradas, no entanto, na PEEP de mínima elastância até ZEEP foi observado um aumento nas áreas pobremente aeradas sem alterações nas áreas não aeradas evidenciando um possível derecrutamento alveolar. Em porcos com lesão pulmonar induzida por depleção do surfactante, SUAREZ-SIPMANN *et al.* (2007) apontaram que na PEEP onde a complacência foi máxima mais 2 cmH<sub>2</sub>O (PEEP de 16 cmH<sub>2</sub>O), houve um melhor compromisso entre estresse mecânico, shunt intrapulmonar e PaO<sub>2</sub>. De acordo com os autores, o ponto de máxima complacência indica a PEEP onde o colapso pulmonar tem início, sendo este fato confirmado pela presença de áreas de atelectasia na tomografia computadorizada e devido ao contínuo decréscimo da oxigenação.

Ao ser analisado o comportamento da  $R_{SR}$  ao longo do tempo, como visto na Figura 15, observou-se que a resistência exibiu uma queda progressiva durante a manobra de recrutamento com posterior aumento até o final da titulação da PEEP. Em baixos valores de PEEP, esse aumento da resistência pode ser explicado pelo progressivo colapso das vias aéreas, enquanto que, para altos valores de PEEP a  $R_{rs}$  diminui provavelmente devido a abertura das unidades alveolares. Em discordância ao nosso estudo, SUAREZ-SIPMANN *et al.* (2007) e CARVALHO *et al.* (2006) encontraram esse aumento na resistência somente após a PEEP- $E_{SR}$ . Apesar de não serem conclusivos, os autores justificaram o fato de ter acontecido um aumento da resistência após a PEEP- $E_{SR}$ , devido a uma distribuição desigual da ventilação pulmonar. Com a utilização de altos valores de PEEP após a manobra de recrutamento, ocorre uma possível compressão da área pulmonar dependente causada por uma distensão das áreas não dependentes. À medida que a PEEP é reduzida durante a titulação, a ventilação vai se tornando mais homogênea resultando na redução da  $R_{rs}$  até o início do colapso alveolar.

Outro aspecto importante avaliado no nosso estudo foi a alteração na PAM ocorrida durante o procedimento de titulação da PEEP. Altos níveis de PEEP parecem ser responsáveis por alterações hemodinâmicas advindas de dois mecanismos: (1) transmissão

das altas pressões de vias aéreas ao parênquima pulmonar e espaço pleural reduzindo o retorno venoso; (2) aumento na resistência vascular pulmonar e, conseqüentemente, da pós carga do ventrículo direito, decorrente das altas pressões alveolares (LUECKE, PELOSI, 2005). De fato, a manobra de recrutamento utilizada neste estudo resultou em uma significativa redução da pressão arterial média (ver Figura 16). Contudo, um retorno aos valores basais foi observado após um tempo semelhante ao tempo da titulação decrescente da PEEP (ver Tabela 3).

Em discordância aos nossos resultados, um estudo anterior realizado em humanos com SDRA, mostrou um aumento na PAM durante a manobra de recrutamento (PEEP ajustada em 26 cmH<sub>2</sub>O com pressão de 40 cmH<sub>2</sub>O durante 40 s) e uma redução de seus valores durante a manobra de titulação decrescente da PEEP de 26 para 2 cmH<sub>2</sub>O a cada 4 min, não retornando aos valores basais (TOTH *et al.*, 2007).

Em recente estudo, GERNOTH *et al.* (2009) relataram uma estabilidade hemodinâmica em pacientes com SDRA, sem redução significativa da PAM ou volume de ejeção durante uma manobra de recrutamento realizada com uma PEEP de 20 cmH<sub>2</sub>O e incrementos progressivos da pressão inspiratória, com intervalos de 2 min, até um nível de 30 cmH<sub>2</sub>O.

As discordâncias entre os resultados do presente estudo e os últimos estudos citados, podem ser explicadas pelo tipo de manobra de recrutamento e titulação realizada em cada estudo, pela presença de instabilidade hemodinâmica anterior ao procedimento de titulação, assim como o uso de vasopressores e reposição volêmica antes e durante o procedimento de titulação. Além disso, o nosso protocolo foi realizado em um modelo animal que parece apresentar uma caixa torácica menos complacente, o que pode justificar a queda da PAM em alta PEEP (GERNOTH *et al.*, 2009, TOTH *et al.*, 2007).

## ***6.2 Limitações do Estudo***

Uma das limitações do presente estudo foi o modelo de lesão pulmonar utilizado, uma vez que este não reproduziu condições clínicas como a SDRA e LPA. A lesão por LPS foi escolhida para que fosse possível utilizar altos níveis de PEEP, uma vez que uma lesão pulmonar maior causaria alto índice de mortalidade. Ko *et al.* (2008) relataram mortalidade

prematura em estudo piloto utilizando PEEP acima de 6 cmH<sub>2</sub>O em ratos com lesão pulmonar induzida por ácido clorídrico. No entanto, nos nossos animais, não foi observado qualquer tipo de lesão pulmonar, a partir da análise gasométrica, após 24 horas da instilação intratraquel de LPS.

Outra limitação observada foi a influência da caixa torácica do animal usado como modelo. A redução da pressão arterial, em alta PEEP, possivelmente ocorreu devido à compressão da parede torácica, uma vez que estes animais parecem apresentar uma caixa torácica menos complacente. É possível ainda que parte do aumento da E<sub>SR</sub>, observado em baixos valores de PEEP (menor que a PEEP-E<sub>SR</sub>), também tenha sofrido influência da parede torácica.

Por fim, a ausência de exames de imagem como a ecocardiografia, possivelmente limitou a avaliação da hemodinâmica, tendo em vista que a PAM não reflete todos os efeitos hemodinâmicos da titulação da PEEP. Neste trabalho, um estudo piloto foi realizado com a utilização da ecocardiografia empregando o mesmo protocolo de titulação lenta, rápida e em rampa. No entanto, para garantir uma boa imagem, o transdutor do ecocardiograma deve ser pressionado sobre a parede do tórax do animal, e isto acaba gerando alterações na medição da mecânica pulmonar (ver Figura 19). Diante disto, foi definido que a avaliação da hemodinâmica seria realizada apenas com a medição da pressão arterial uma vez que esta não influenciaria a análise da mecânica pulmonar.

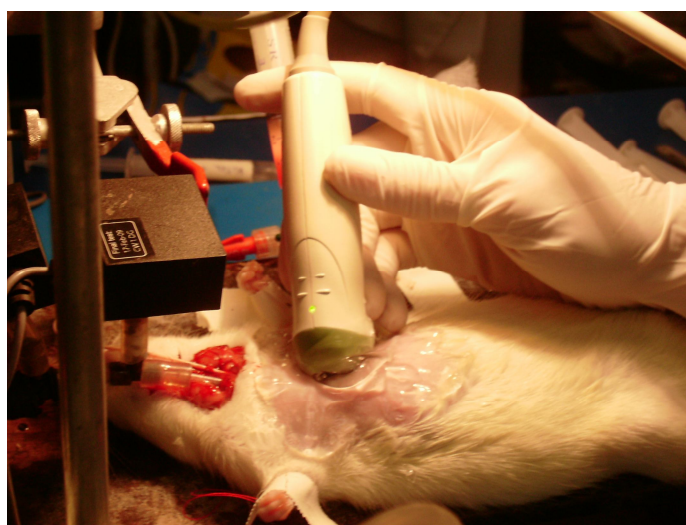


Figura 19: Transdutor da ecocardiografia utilizado em rato sob ventilação mecânica.

Apesar da compressão torácica exercida pelo transdutor da ecocardiografia, foi possível verificar um aumento do ventrículo direito e um afastamento do septo interventricular com o aumento progressivo da PEEP, como mostrado nas Figuras 20, 21 e 22.

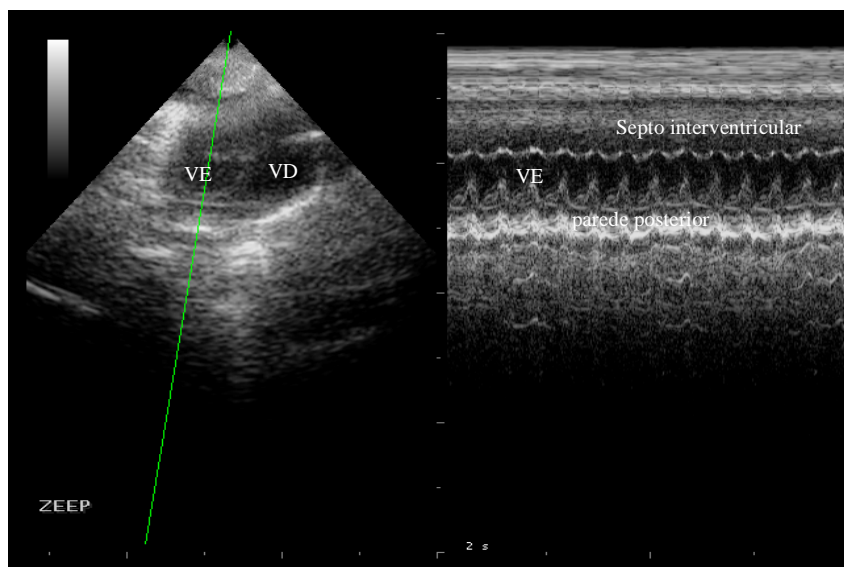


Figura 20: Ecocardiografia obtida em ZEEP. Ventrículo esquerdo (VE), Ventrículo direito (VD).

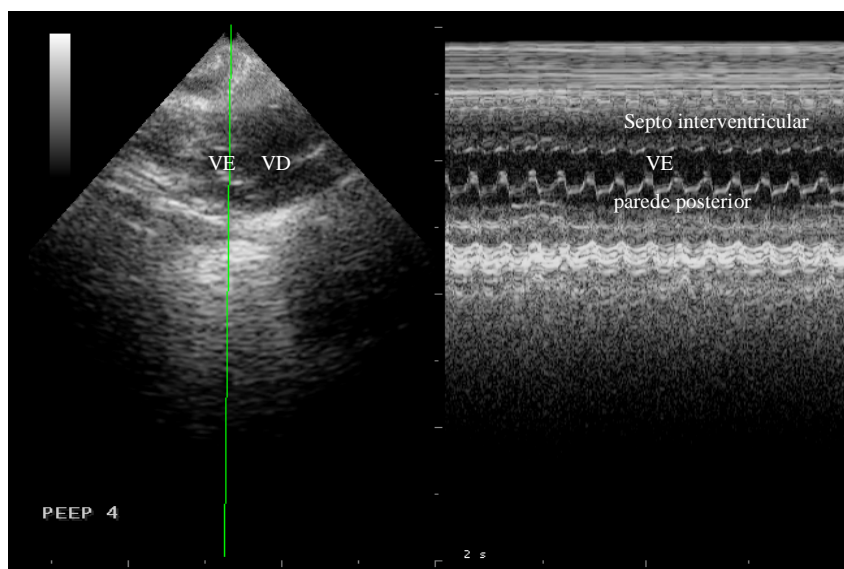


Figura 21: Ecocardiografia obtida com pressão positiva expiratória final (PEEP) de 4 cmH<sub>2</sub>O. Notar o aumento do ventrículo direito (VD) em relação à figura anterior obtida em ZEEP. Ventrículo esquerdo (VE).



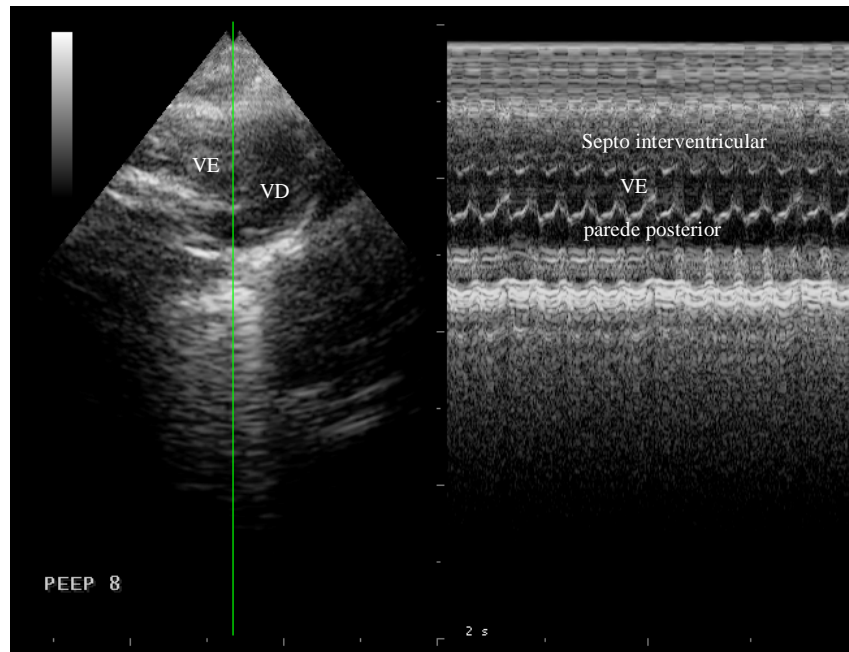


Figura 22: Ecocardiografia obtida com pressão positiva expiratória final (PEEP) de 8 cmH<sub>2</sub>O. Notar novamente o aumento do ventrículo direito (VD) e o afastamento do septo interventricular comprimindo, conseqüentemente, o ventrículo esquerdo (VE).

## 7 Conclusão

Este trabalho apresentou como principal objetivo a avaliação da influência do tempo na identificação da PEEP- $E_{SR}$  e as repercussões hemodinâmicas relacionadas à manobra de recrutamento e titulação da PEEP.

Esperava-se que a redução do estresse mecânico sobre os tecidos pulmonares e minimização das repercussões hemodinâmicas fossem identificadas durante a manobra de titulação da PEEP com degraus rápido ou mesmo instantâneo (em rampa).

Os resultados apresentados mostram que a titulação da PEEP em degraus rápidos, não apresenta influência na identificação da PEEP- $E_{SR}$  quando comparada com o método convencional de degrau lento.

As comparações realizadas para determinar PEEP- $E_{SR}$  estimada a partir de diferentes algoritmos de identificação dos parâmetros da mecânica ventilatória (MMQ, RLS) demonstraram que o MMQ está susceptível à ruídos advindos de diversas fontes e que o RLS parece ser viável para uma monitoração *online* da  $E_{SR}$  e identificação da PEEP- $E_{SR}$  nos diferentes protocolos estudados.

Os resultados das diferentes constantes de tempo (5, 10 e 20 s) na identificação da PEEP- $E_{SR}$  indicam que o RLS de 5 s parece resguardar o melhor compromisso entre a minimização do ruído no sinal da  $E_{SR}$  e a possibilidade de identificação da PEEP- $E_{SR}$ , no modelo animal utilizado neste estudo.

Outro aspecto avaliado foi a alteração da PAM durante altos níveis de PEEP, que resultou em uma queda significativa de seu valor, apresentando um posterior retorno aos valores basais ou próximo a eles, proporcional ao tempo da titulação decrescente da PEEP. Estes resultados apresentaram-se controversos com algumas literaturas onde foi observado um aumento na PAM durante a manobra de recrutamento e uma redução de seus valores durante a manobra de titulação da PEEP, não retornando aos valores basais.

Em síntese, a titulação da PEEP em degraus rápidos parece não apresentar influência na identificação da PEEP- $E_{SR}$  quando comparada com o método convencional de degrau lento. A titulação da PEEP promoveu uma significativa queda da PAM, porém, com posterior recuperação proporcional ao tempo de titulação da PEEP.

## ***8 Referências Bibliográficas***

ALBUQUERQUE, F.J., 2010, **Monitorização da mecânica ventilatória de camundongos durante ventilação artificial: projeto e ensaios**, dissertação de M.Sc., Programa de Engenharia Biomédica - COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

AMATO, M.B.P., BARBAS, C.S.V., MEDEIROS, D.M., 1995, “Beneficial effects of the “Open Lung Approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome: A prospective randomized study on mechanical ventilation”, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 152, pp. 1835-1846.

AMATO, M.B., 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 of Medicine**, v. 338, n. 6, pp. 347–354.

Anônimo, 1999, "International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Ventilator-Associated Lung Injury in ARDS", **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 160, n. 6, pp. 2118-2124.

Anônimo, 2000, "III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica", **Jornal de Pneumologia**, v. 26, n. 2, pp. S3-S68.

ARDSNET, 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, n. 18, pp. 1301-1308.

ARDSNET, 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, pp. 327-336.

BRIEL, M., MEADE, M., MERCAT, A., *et al.*, 2010, “Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome - Systematic Review and Meta-analysis”, **Journal of the American Medical Association**, v. 303, n. 9, pp. 865-873.

CARVALHO, A.R.S., JANDRE, F., 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.4 , pp. 1-13.

CARVALHO, A.R.S., JANDRE, F., 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.

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

DREYFUSS D., SOLER P., BASSET G., SAUMON G., 1988. “High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end expiratory pressure” **American Review Respiratory Disease**, v. 137, n.5, pp. 1159-64.

GERNOTH, C., WAGNER, G., PELOSI, P., LUECKE, T., 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, n. 2.

GIANNELLA-NETO, A., BELLIDO, C., VIDAL MELO, M.F., 1998, “Design and calibration of unicapillary pneumotachographs”. **Journal of Applied Physiology**, v. 84, pp. 335-343.

GIANNELLA-NETO, A., DA MOTTA RIBEIRO, G.C., SANTOS, E.L., SOARES, J.L., LEÃO NUNES, M.V., JANDRE, F.C., 2010, “**Control of positive end-expiratory pressure (PEEP) for small animal ventilators**”, *Biomedical Engineering Online*, v. 9, n.1. Disponível em: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/9/1/36> Acesso em 24 set. 2010.

GRANTON, J.T., SLUTSKY, A.S., 2000, “Mechanical ventilation: What’s new when your patient is blue?” **Canadian Medical Association Journal**, v. 162, n. 2, pp. 241-242.

HALBERTSMA, F.J., VANEKER, M., SCHEFFER, G.J., VAN DER HOEVEN, J.G., 2005, “Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature”, **Netherlands Journal of Medicine**, v. 63, pp. 382-92.

HALTER, J.M., STEINBERG, J.M., SCHILLER, H.J., *et al.* 2003, “Positive end expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment”, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 167, pp. 1620–6.

JANDRE, F.C., PINO, A.V., LACORTE, I., NEVES, J.H.S., GIANNELLA-NETO, A., 2004, “A closed-loop mechanical ventilation controller with explicit objective functions”, **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**, v. 51, n. 5, pp. 823-831.

JARDIN, F, FARCOT J.C., BOISANTE, L., CURIEN, N., *et al.*, 1981, “Influence of Positive End-Expiratory Pressure on Left Ventricular Performance”, **The New England Journal of Medicine**, v. 304, pp. 387-392.

JARDIN F, NEY, D., HARDY, A., *et al.*, 1991, “Combined Thermodilution and Two-Dimensional Echocardiographic Evaluation of Right Ventricular Function during Respiratory Support with PEEP”, **Chest**, v. 99, pp. 162-68.

KO, S.C., ZHANG, H., HAITSMA, J. J., *et al.*, 2008, “Effects of PEEP levels following repeated recruitment maneuvers on ventilator-induced lung injury”, **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 52, pp. 514–521.

KREBS, J., PELOSI, P., TSAGOGIORGAS, C., ZOELLER, L., ROCCO, P.R.M., YARD, B., LUECKE, T., 2010, “Open lung approach associated with high-frequency oscillatory or low tidal volume mechanical ventilation improves respiratory function and minimizes lung injury in healthy and injured rats”, **Critical Care**, v. 14,.

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

LASSEN, H.C.A., 1954, “The epidemic of poliomyelitis in Copenhagen, 1952”, **Proceeding of Royal Society of Medicine**, v. 47, n.1, pp. 67-71.

LAUZON,A.M., BATES, J.H.T., 1991, “Estimation of time-varying respiratory mechanical parameters by recursive least squares” **Journal of Applied. Physiology**, v. 71, n. 3, pp. 1159-1165.

LEVITZKY, M.G., 2004, **Fisiologia Pulmonar**, 6 ed, São Paulo, Manole.

LUECKE, T., PELOSI, P., 2005, “Clinical review: positive end-expiratory pressure and cardiac output” **Critical Care**, v.9, pp. 607-621.

MEDOFF, B.D., HARRIS, R.S., KESSELMAN, *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.

MENEZES, S.L.S., BOZZA, P.T., FARIA NETO, H.C.C, *et al.*, 2005, “Pulmonary and extrapulmonary acute lung injury: inflammatory and ultrastructural analyses”, **Journal of Applied. Physiology**, v. 98, pp. 1777-1783.

MODESTO, F.C., 2006, **Influência de parâmetros lineares e não-lineares da mecânica respiratória num modelo de identificação de hiperdistensão pulmonar**, dissertação de M.Sc., Programa de Engenharia Biomédica - COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

NEUMANN, P., HEDENSTIERNA, G., 2001, "Ventilation-perfusion distributions in different porcine lung injury models", **Acta Anaesthesiologica Scandinavica**, v. 45, n. 1, pp. 78-86.

NÈVE, V., LECLERC, F., de la ROQUE, E.D., *et al.*, 2001, "Overdistention in ventilated children". **Critical Care**, v. 5, n. 4, pp. 196-203.

NIESZKOWSKA, A., LU, Q., VIEIRA, S., *et al.*, 2004, "Incidence and regional distribution of lung overinflation during mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure", **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 7, pp. 1496-1503.

PESLIN, R., DA SILVA, J.F., CHABOT, F., *et al.*, 1992, "Respiratory mechanics studied by multiple linear regression in unsedated ventilated patients", **The European Respiratory Journal**, v. 5, n. 7, pp. 871-878.

PETRUCCI, N., IACOVELLI, W., 2007, "Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome (Review)", **Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 18, n. 3.

PINO, A.V., COSTA, J.C.G.D., JANDRE, F.C., GIANNELLA-NETO, A., 2002, "Mecânica - Um programa para análise do sistema respiratório". In: **Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, São José dos Campos, pp.253-257, 9-12, Rio de Janeiro, set.

PINSKY, M.R., 2005, "Cardiovascular Issues in Respiratory Care", **Chest**, v. 128, pp. 592-597.

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 of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 165. pp 1182–1186.

ROUBY, J.J., LU, Q., VIEIRA, S., 2003, “Pressure/volume curves and lung computed tomography in acute respiratory distress syndrome”, **European Respiratory Journal**, v. 22, pp. 27-36.

SLUTSKY, A.S., 1999, “Lung injury caused by mechanical ventilation”. **Chest** v. 116, pp. 9S-15S.

SLUTSKY, A.S., 2005, “Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma”, **Respiratory Care**, v.50, n.5, p. 646-659.

SLUTSKY, A.S., RANIERI, V.M., 2000, “Mechanical ventilation: lessons from the ARDSNet trial”, **Respiratory Research**, v. 1, n. 2, pp.73–77.

SLUTSKY, A.S., TREMBLAY, L.N., 1998, “Multiple system organ failure. Is mechanical ventilation a contributing factor?”, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 157, pp. 1721-5.

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.

SUTER, P.M., FAIRLEY, H.B., ISENBERG, M.D., *et al.*, 1975, “Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure”, **The New England Journal of Medicine**, v.292, pp. 284-289.



TAKEUCHI, M., GODDON, S., DOLHNIKOFF, M., *et al.*, 2002, "Set Positive End-expiratory Pressure during Protective Ventilation Affects Lung Injury" **Anesthesiology**, v. 97, n. 3, pp. 682-692.

TOBIN, M.J., 2000, "Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome [editorial; comment]", **The New England Journal of Medicine**, v. 342, pp. 1360–1361.

TOTH, I., LEINER, T., MIKOR, A. *et al.*, 2007 "Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome" **Critical Care Medicine**, v.35, n.3 , pp. 787-793.

VIEILLARD-BARON, A., JARDIN, F., 2003, "Why protect the right ventricle in patients with acute respiratory distress syndrome?" **Critical Care**, v. 9, pp. 15–21.

VILLAR, J., KACMAREK, R.M., PEREZ-MENDEZ, L., *et al.*, 2006, "A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial", **Critical Care Medicine**, v. 34, n. 5, pp. 1311–1318.

WALD, A., JASON, D., MURPHY, T. W., *et al.*, 1969, "A computers system for respiratory parameters", **Computers and Biomedical Research, an International Journal**, v. 2, n. 5, pp. 411-429.

WEG, J.G., ANZUETO, A., BALK, R.A., *et al.*, 1998, "The relation of pneumothorax and other air leaks to mortality in the acute respiratory distress syndrome", **The New England Journal of Medicine**, v. 338, n. 6, pp. 341-346.

WEST, J.B., 2005, “The physiological challenges of the 1952 Copenhagen poliomyelitis epidemic and a renaissance in clinical respiratory physiology”, **Journal of Applied Physiology**, v. 99, pp. 424–432.

## Apêndice A

As figuras A 1 a A 24 representam a dinâmica temporal da pressão de vias aéreas ( $P_{aw}$ ), elastância ( $E_{SR}$ ) e resistência do sistema respiratório ( $R_{SR}$ ) e, pressão arterial (PA) dos 24 animais utilizados neste estudo.

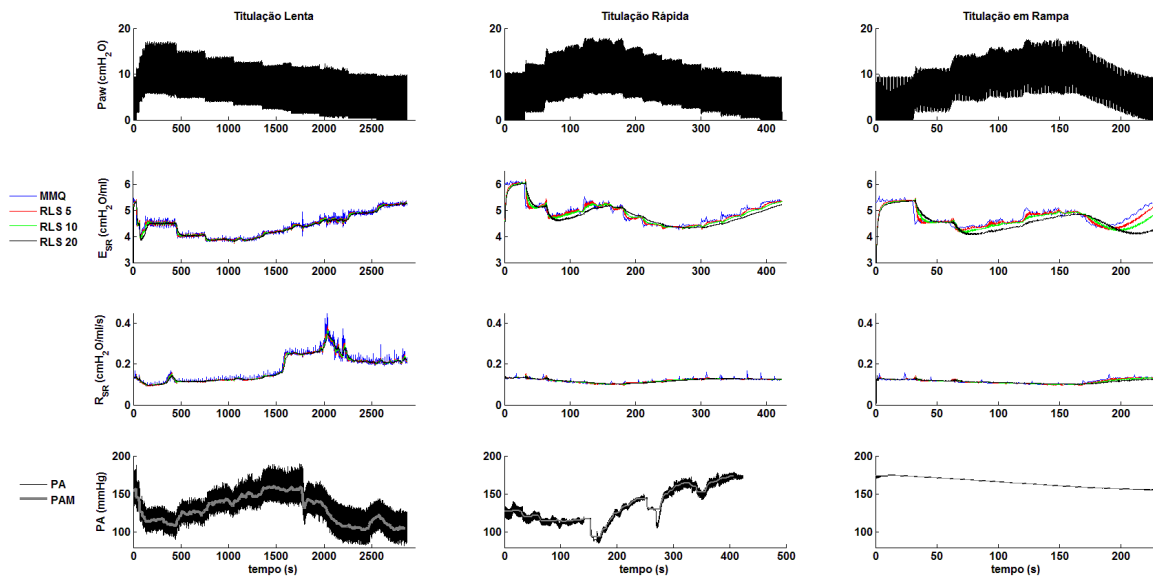


Figura A 1: Animal 1 - Note que a resistência apresentou um aumento durante a titulação lenta entre a PEEP de 4 e 2  $\text{cmH}_2\text{O}$  provavelmente devido a uma obstrução parcial no tubo endotraqueal por secreção. A PA apresenta cortes no sinal devido à necessidade de lavagem do cateter para evitar formação de coágulos sanguíneos.

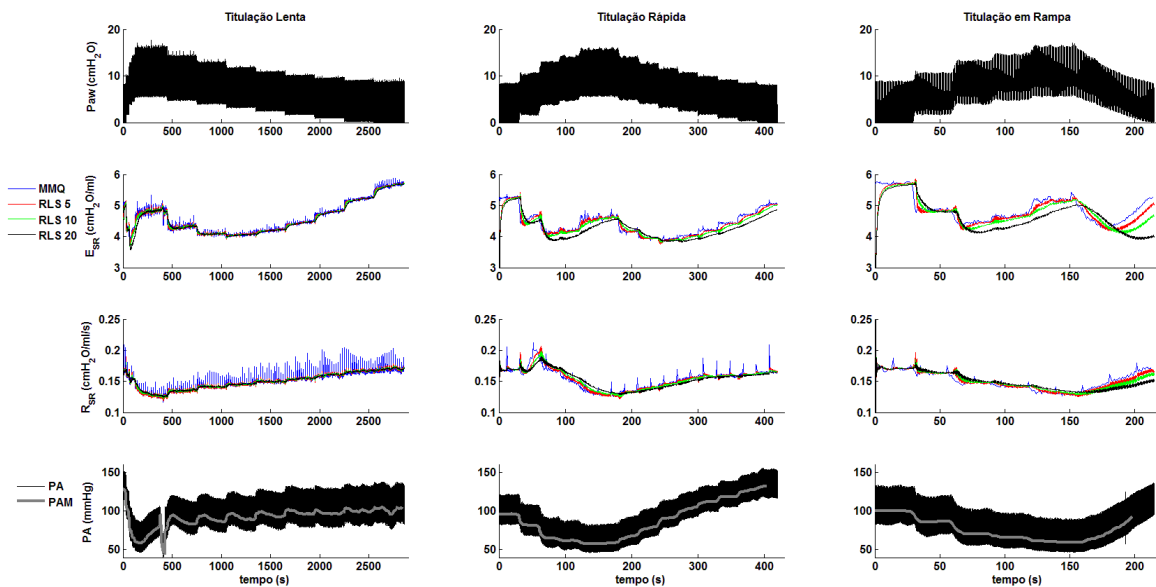


Figura A 2: Animal 2

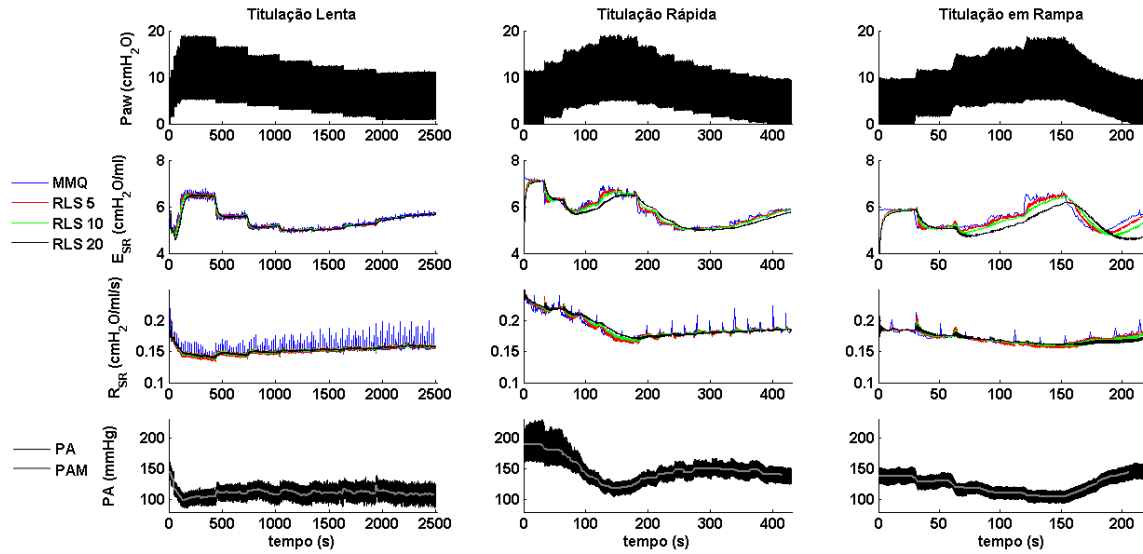


Figura A 3: Animal 3 - Notar que a titulação lenta finalizou com 10 min na PEEP de 2 cmH<sub>2</sub>O por erro do operador, no entanto, como este fato não interferiu na determinação da PEEP-E<sub>SR</sub>, optou-se por não excluir o animal do estudo.

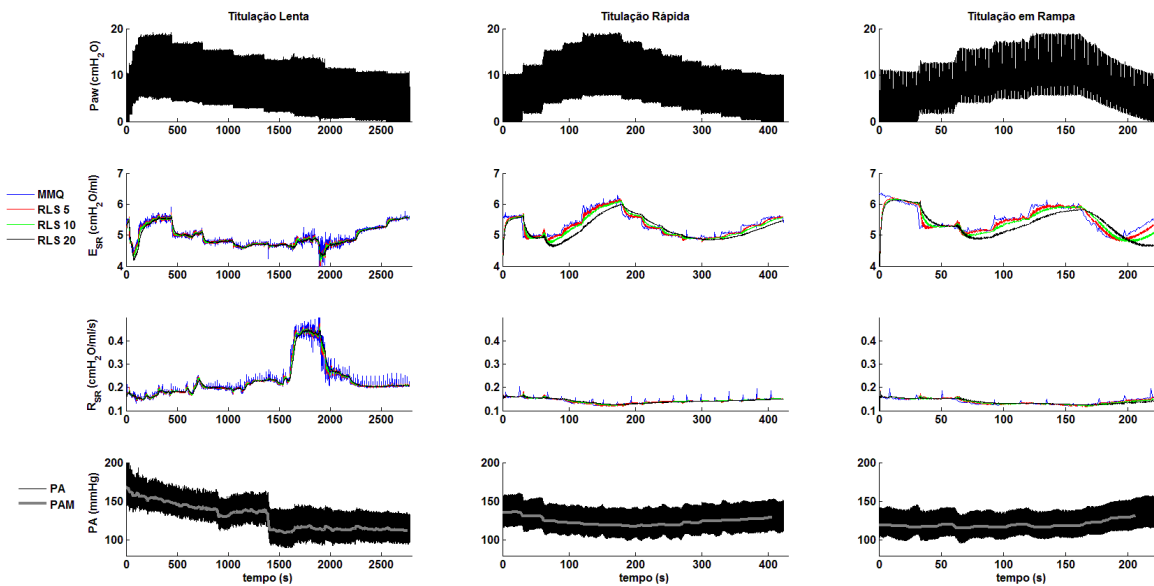


Figura A 4: Animal 4 - Notar um aumento da E<sub>SR</sub> e R<sub>SR</sub> na PEEP de 3 cmH<sub>2</sub>O, durante a titulação lenta, por um possível acúmulo de secreção no tubo.

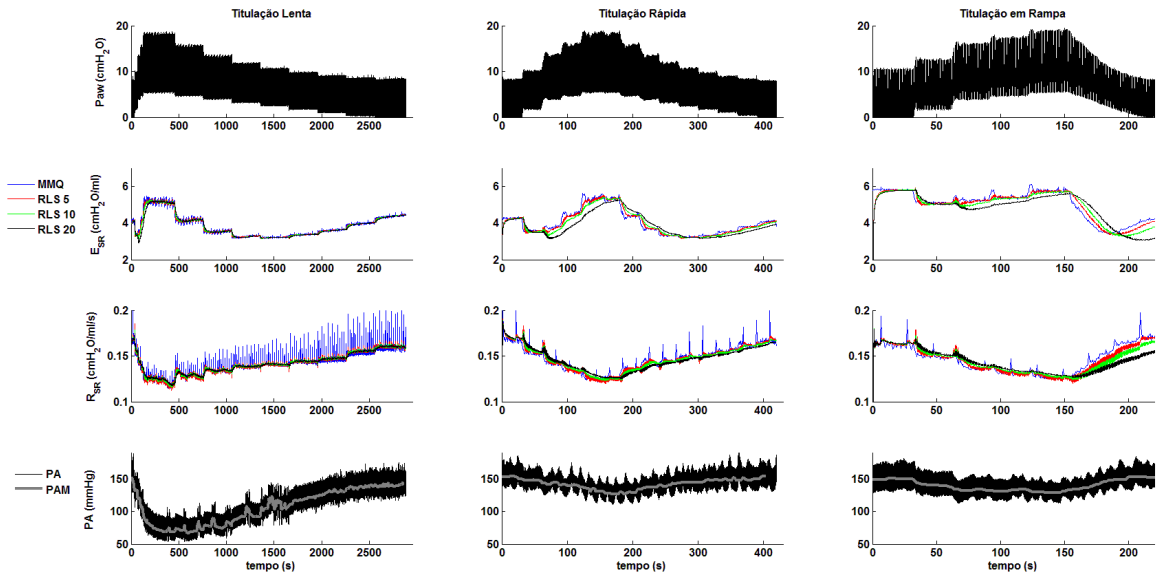


Figura A 5: Animal 5

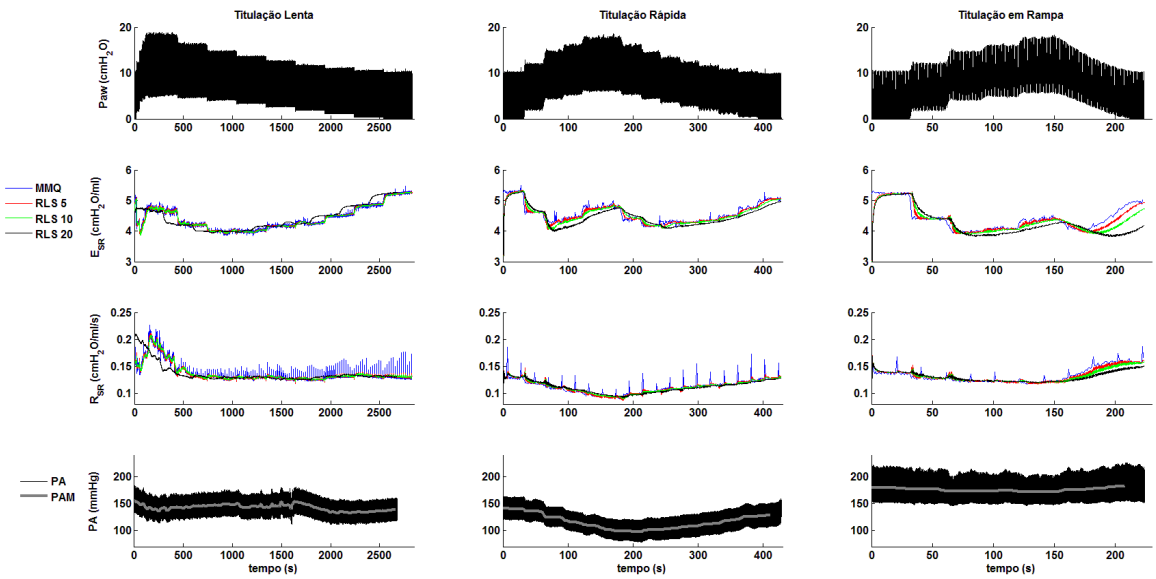


Figura A 6: Animal 6

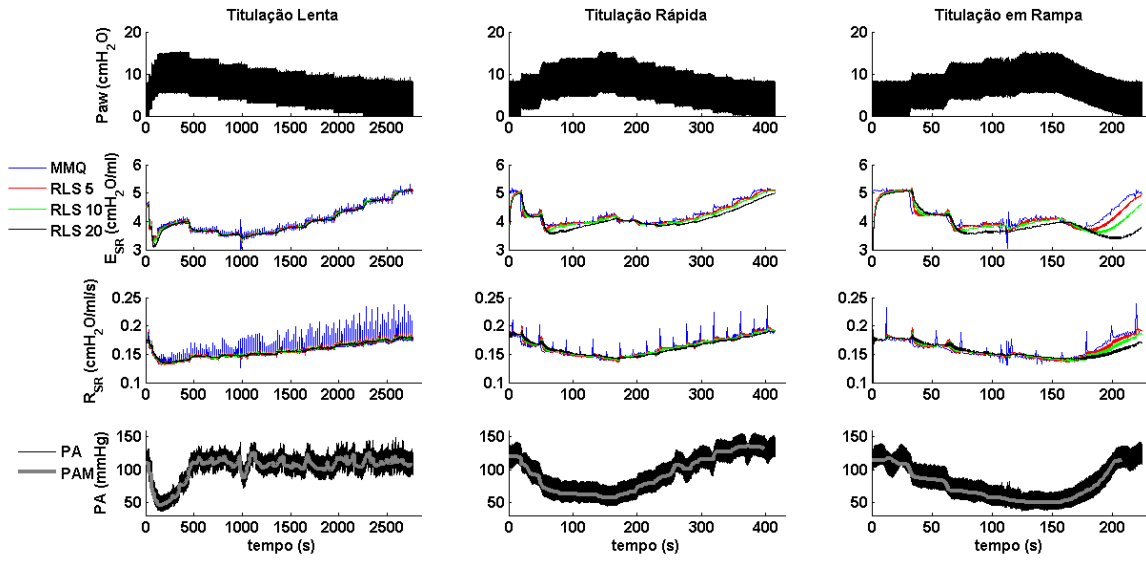


Figura A 7: Animal 7 - Notar que no recrutamento da titulação rápida a PEEP de 7 cmH<sub>2</sub>O permaneceu por 1 min e a PEEP de 8 cmH<sub>2</sub>O por apenas 30 s, devido a um erro do operador.

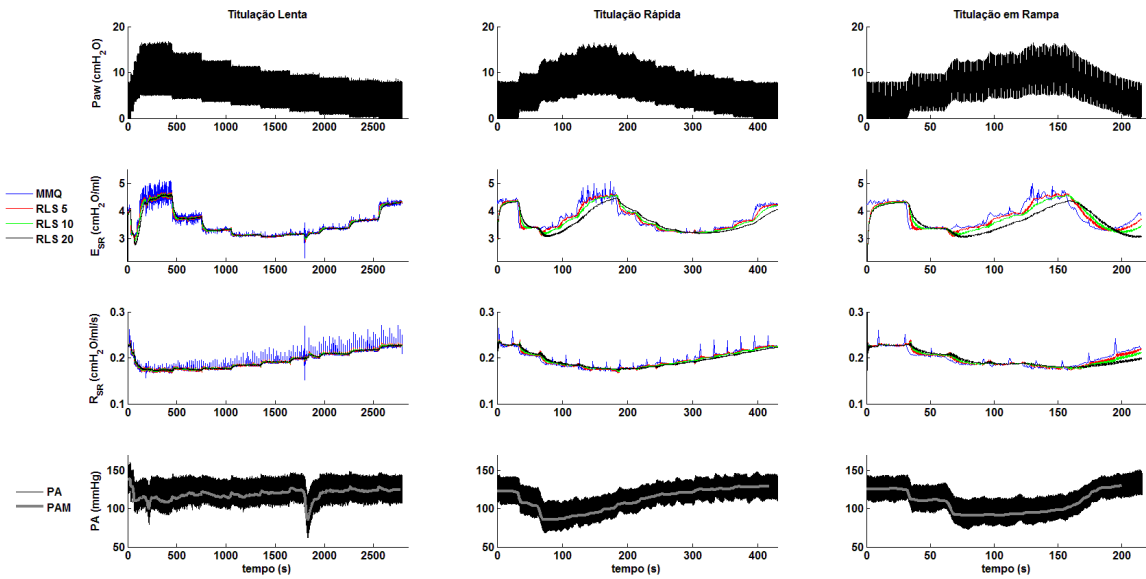


Figura A 8: Animal 8

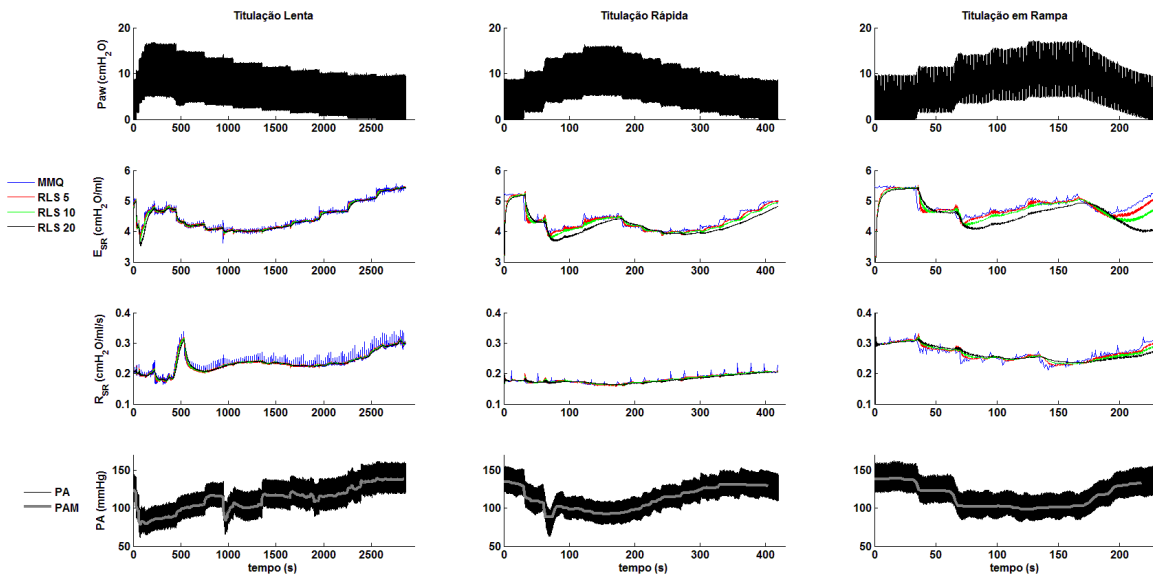


Figura A 9: Animal 9 - Notar um aumento na  $R_{SR}$  na PEEP de 7  $\text{cmH}_2\text{O}$  da titulação lenta por uma possível atividade muscular do animal.

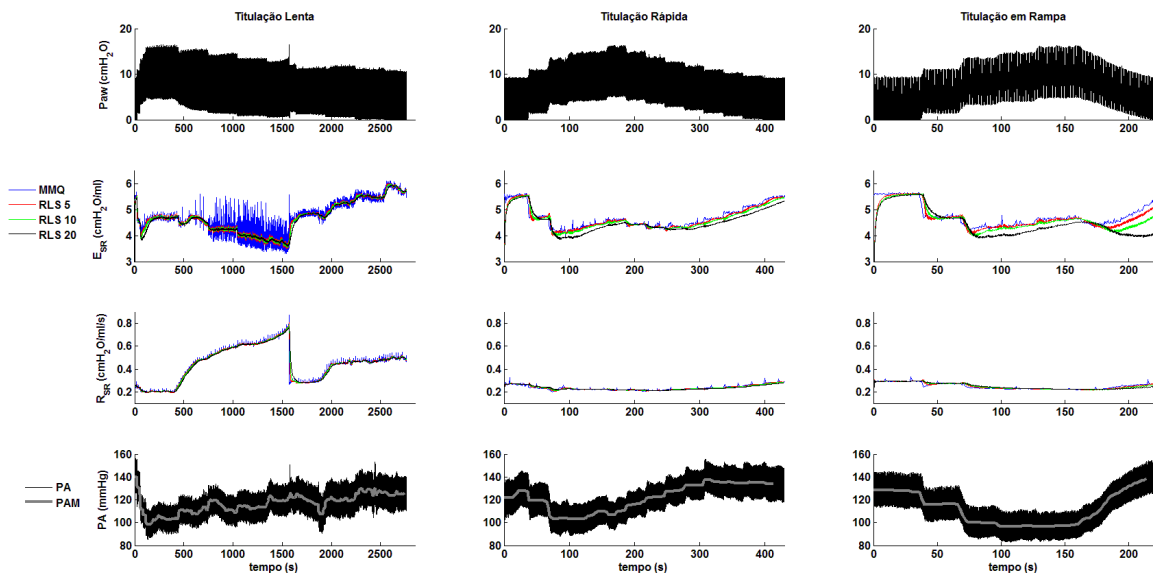


Figura A 10: Animal 10 - Note que a resistência apresentou um aumento na titulação lenta entre a PEEP de 7 e 4  $\text{cmH}_2\text{O}$  provavelmente por presença de atividade muscular do animal. No recrutamento da titulação rápida a PEEP de 7  $\text{cmH}_2\text{O}$  permaneceu por 1 min e a PEEP de 8  $\text{cmH}_2\text{O}$  por apenas 30 s devido a um erro do operador.

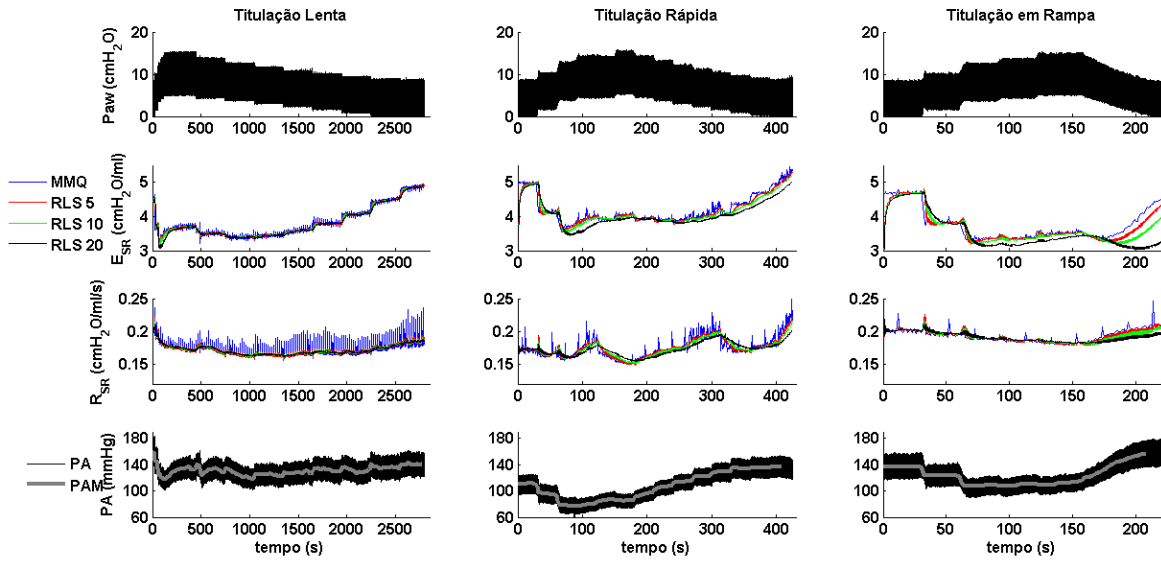


Figura A 11: Animal 11 - Note que no recrutamento da titulação rápida a PEEP de 7 cmH<sub>2</sub>O permaneceu por 1 min e a PEEP de 8 cmH<sub>2</sub>O por apenas 30 s devido a um erro do operador.

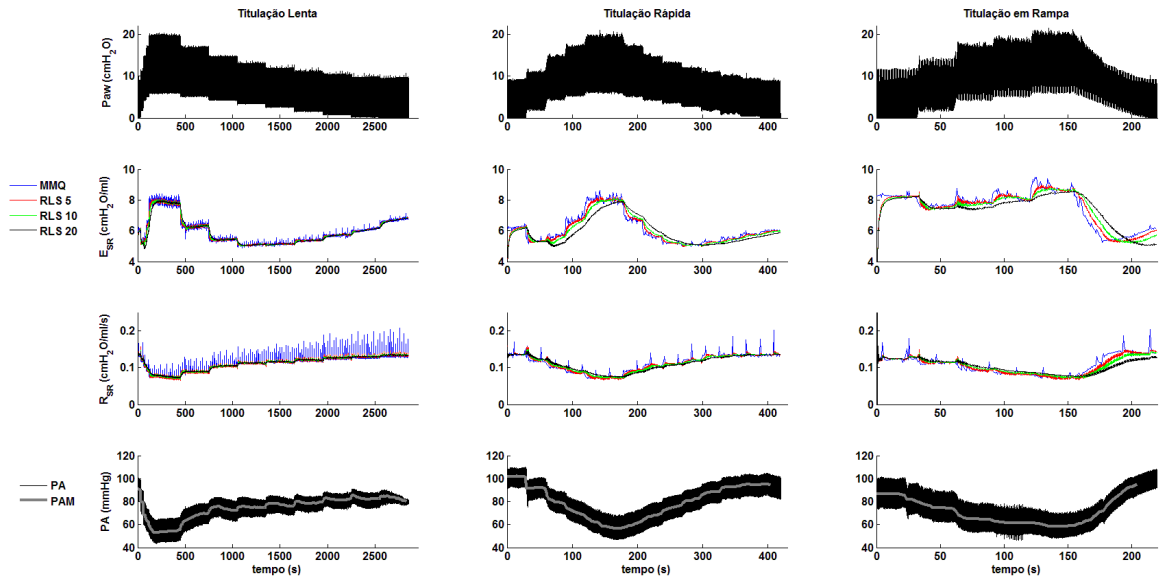


Figura A 12: Animal 12.



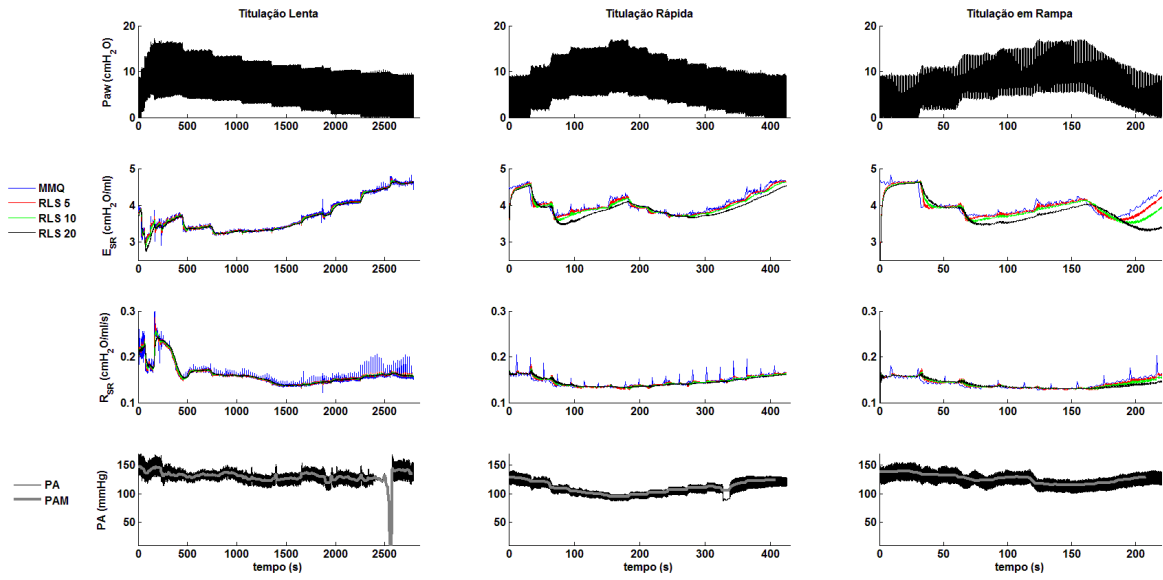


Figura A 13: Animal 13 - Note que a  $R_{SR}$  apresentou um aumento durante o protocolo de titulação lenta, no início do recrutamento, por provável presença de secreção no tubo endotraqueal. No recrutamento da titulação rápida a PEEP de 7  $\text{cmH}_2\text{O}$  permaneceu por 1 min e a PEEP de 8  $\text{cmH}_2\text{O}$  por apenas 30 s devido a um erro do operador.

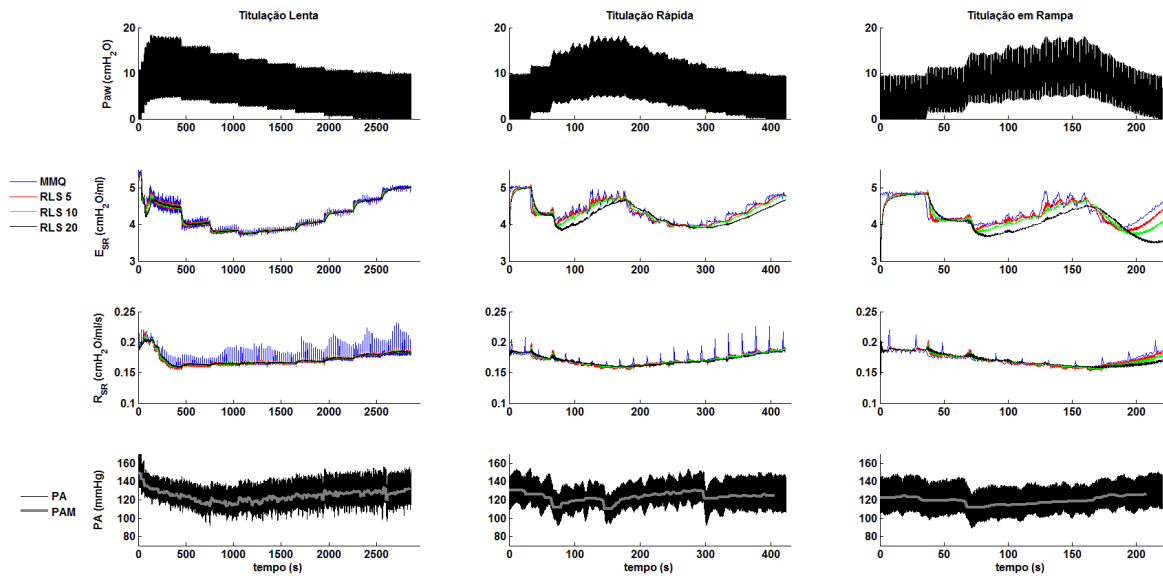


Figura A 14: Animal 14.

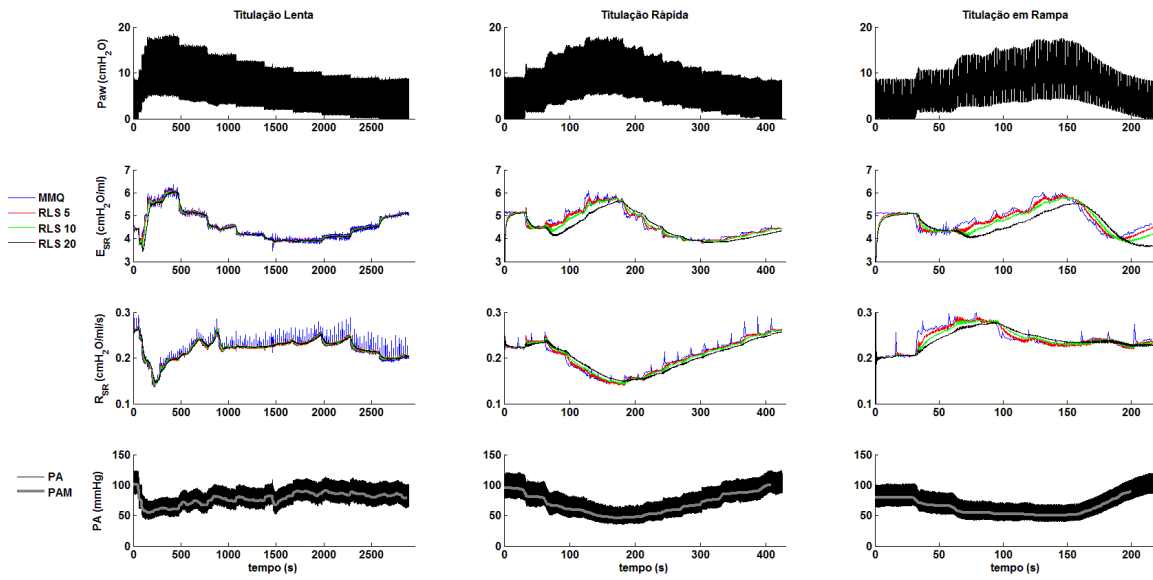


Figura A 15: Animal 15.

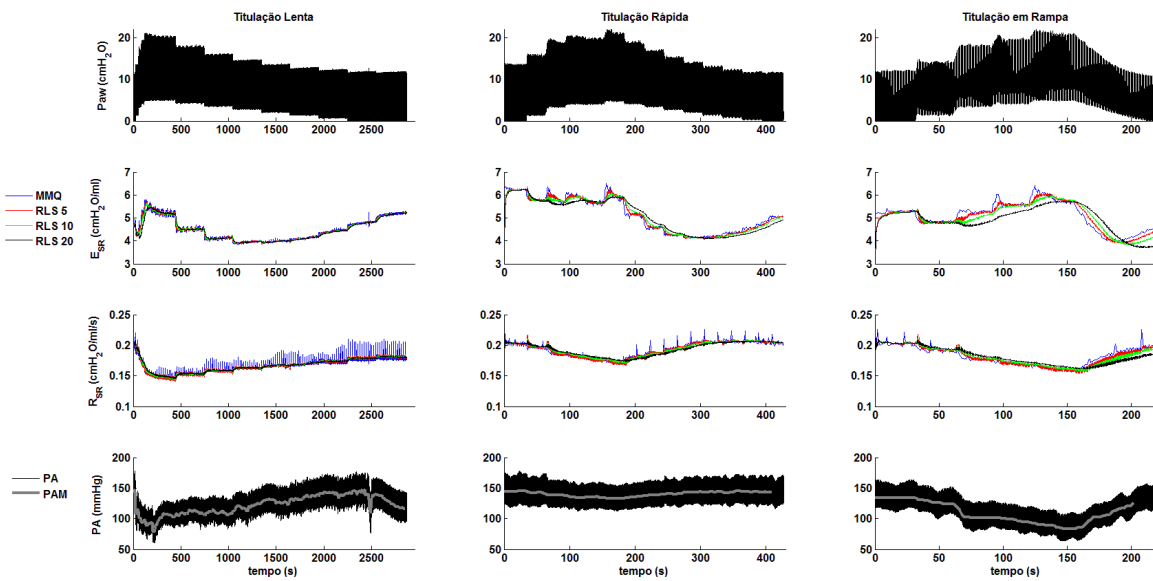


Figura A 16: Animal 16 - Note que no recrutamento da titulação rápida a PEEP de 7 cmH<sub>2</sub>O permaneceu por 1 min e a PEEP de 8 cmH<sub>2</sub>O por apenas 30 s devido a um erro do operador.

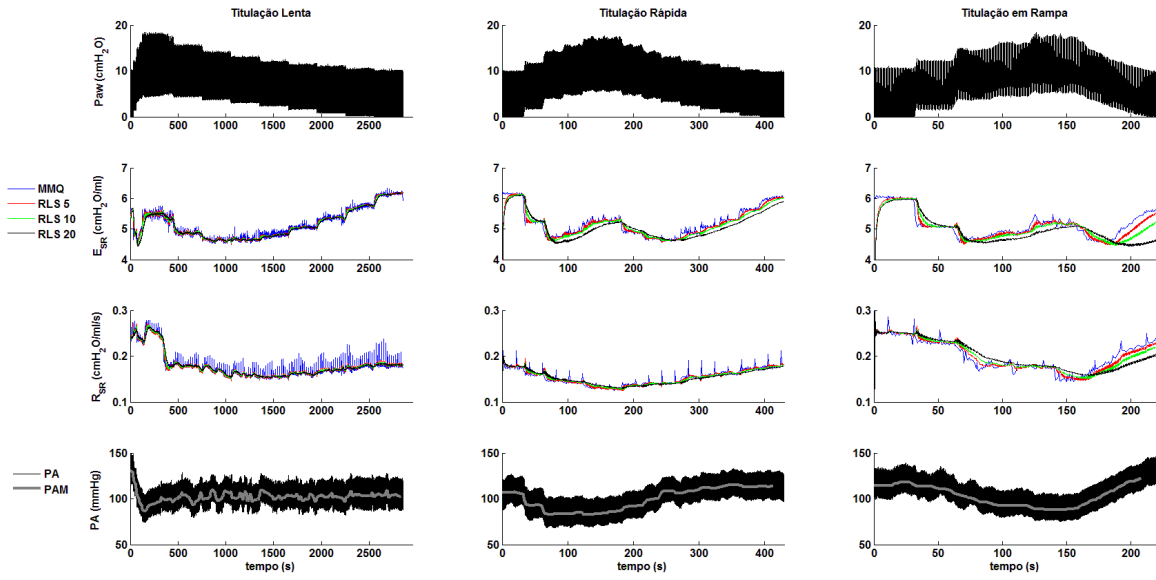


Figura A 17: Animal 17.

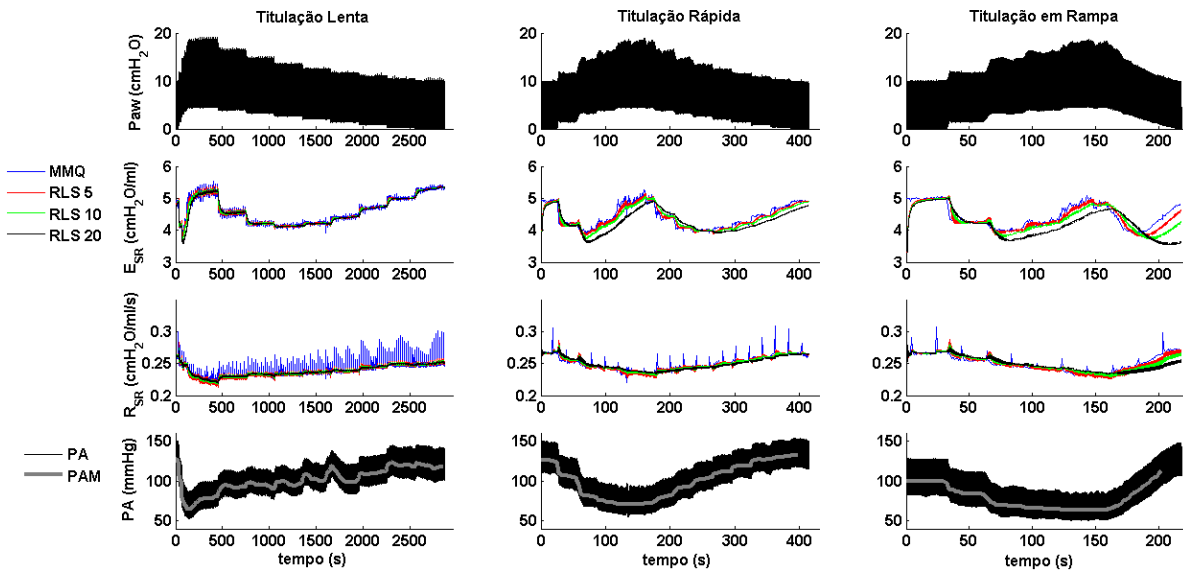


Figura A 18: Animal 18.

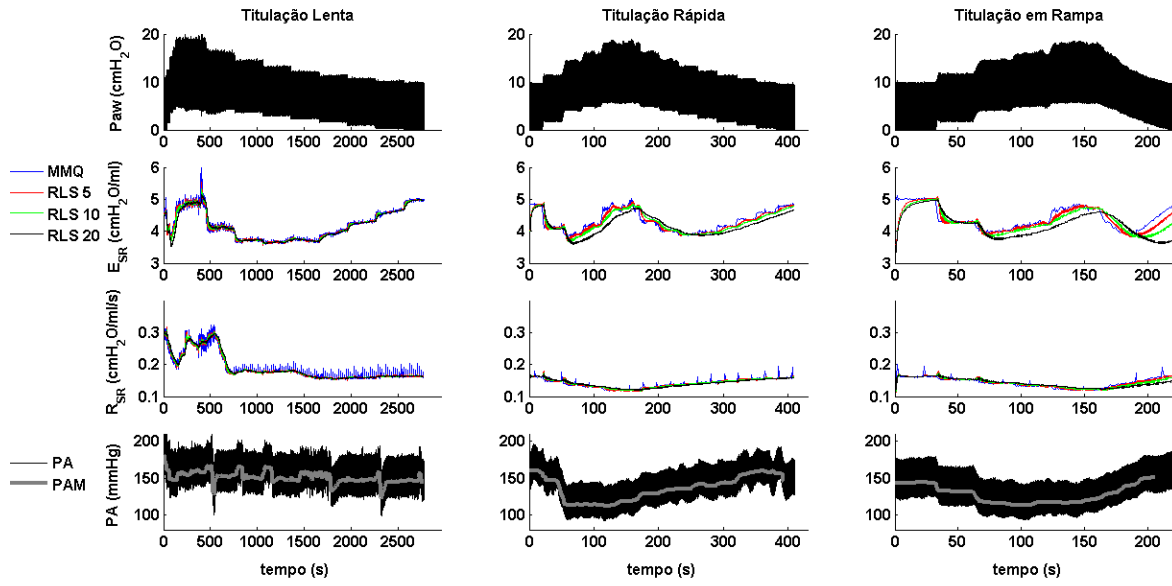


Figura A 19: Animal 19.

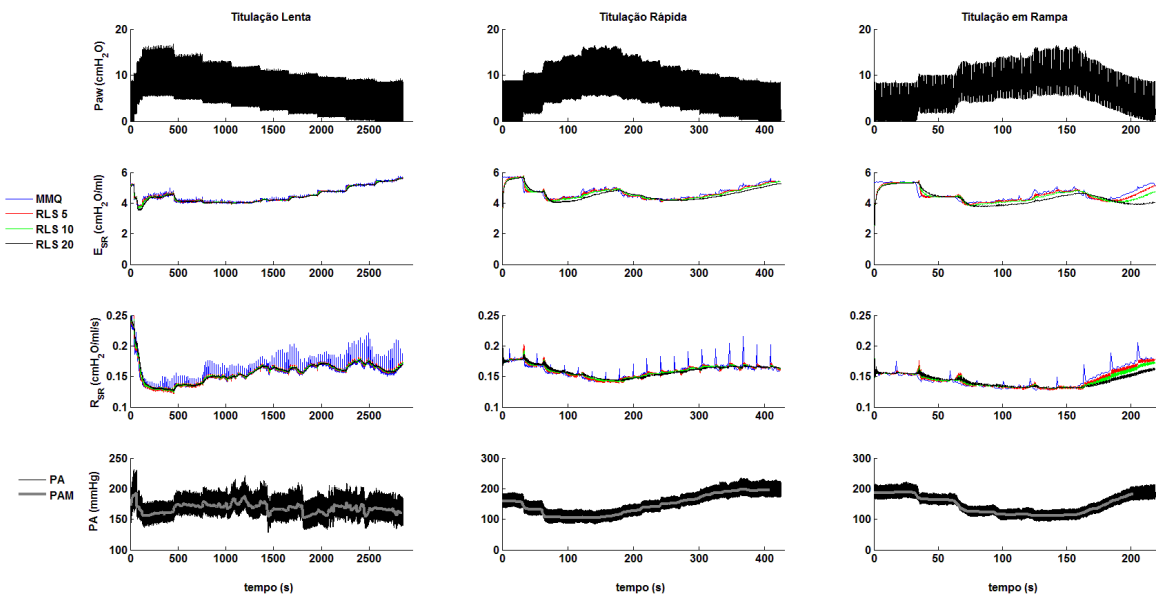


Figura A 20: Animal 20.

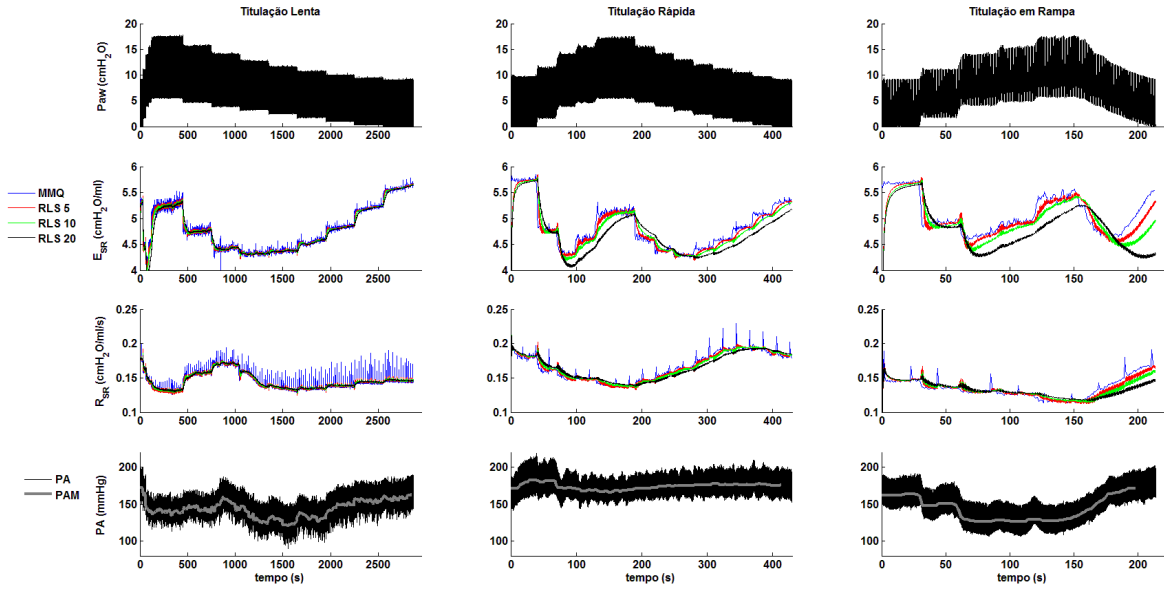


Figura A 21: Animal 21.

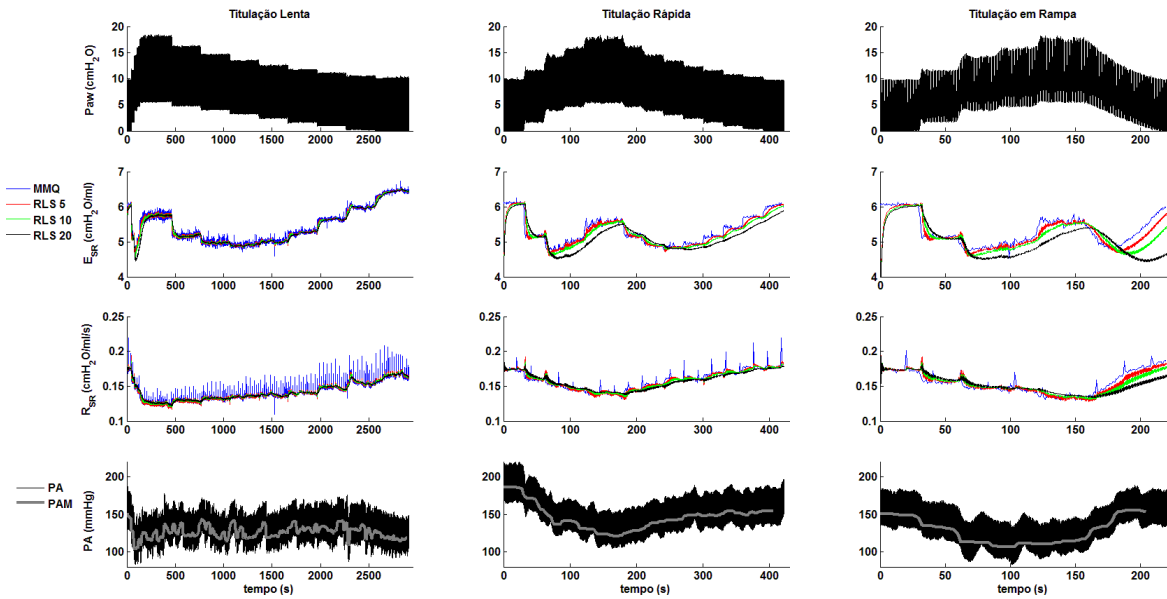


Figura A 22: Animal 22.

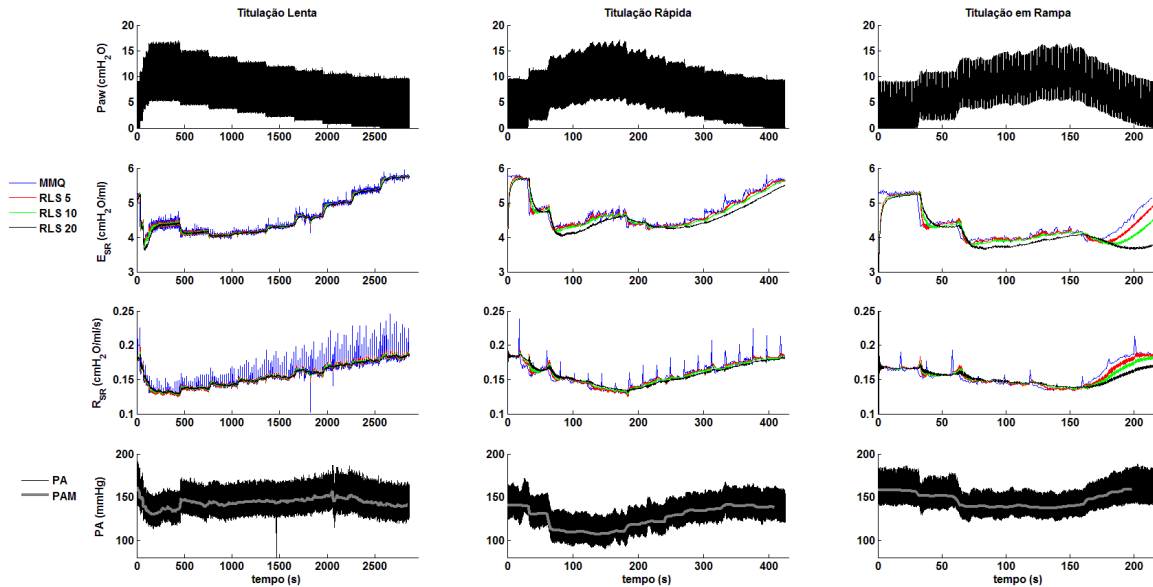


Figura A 23: Animal 23.

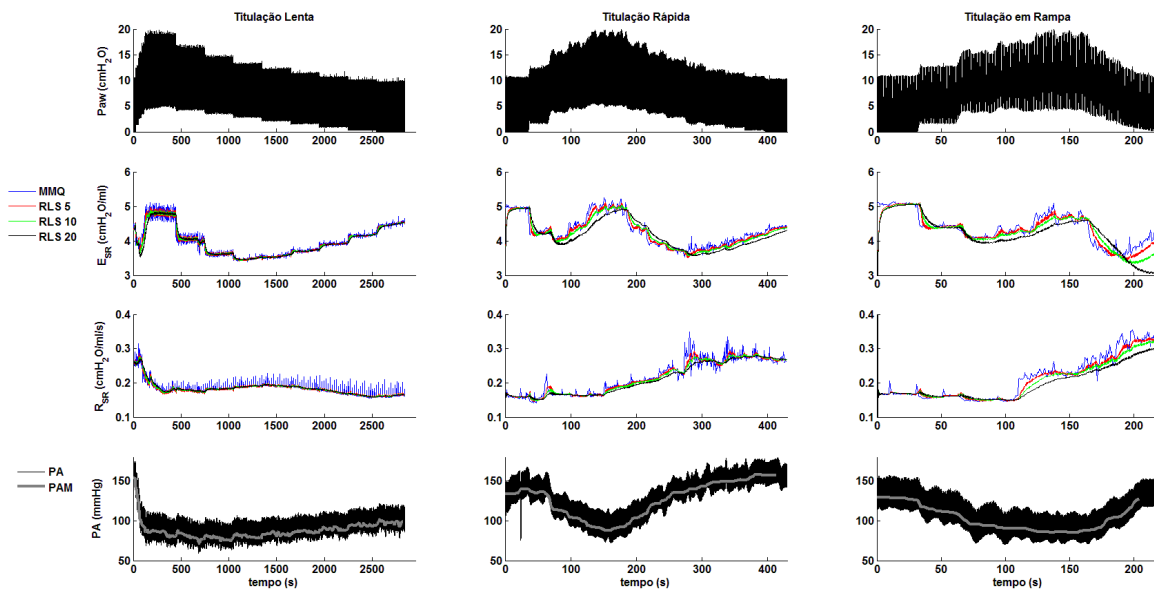


Figura A 24: Animal 24.

É válido ressaltar que nenhum dos problemas citados acima de atividade muscular ou obstrução parcial do tubo endotraqueal por acúmulo de secreção interferiu na identificação da PEEP- $E_{RS}$ . Tais problemas ocorreram com maior frequência durante a titulação lenta provavelmente por ela apresentar um maior tempo de protocolo possibilitando um maior acúmulo de secreção.

## Apêndice B

Tabela B1: PEEP de mínima  $E_{SR}$  (cmH<sub>2</sub>O) determinada com os métodos MMQ e RLS com constantes de tempo de 5, 10 e 20 s durante os três protocolos de titulação decrescente da PEEP (lenta, rápida e rampa).

Animal	Lenta				Rápida				Rampa						
	MMQ	5 s	RLS	10 s	20 s	MMQ	5 s	RLS	10 s	20 s	MMQ	5 s	RLS	10 s	20 s
A 1	6,20	6,23	6,23	6,23	6,22	5,53	5,53	5,51	5,46	5,46	5,33	5,50	5,23	4,54	4,54
A 2	5,53	5,57	5,57	5,57	5,57	5,44	5,46	5,46	5,42	5,42	5,13	5,08	4,82	4,08	4,08
A 3	5,29	5,29	5,28	5,26	5,26	4,31	4,53	4,54	4,53	4,53	4,05	4,17	4,04	3,62	3,62
A 4	4,15	4,13	4,12	4,11	4,11	3,81	3,80	3,78	3,73	3,73	4,26	4,41	4,26	3,21	3,21
A 5	4,06	4,11	4,11	4,11	4,11	3,70	3,79	3,81	3,82	3,82	3,59	3,73	3,64	3,46	3,46
A 6	5,47	5,49	5,49	5,52	5,52	5,04	5,13	5,16	5,18	5,18	5,18	6,07	5,78	5,03	5,03
A 7	6,13	6,13	6,13	6,14	6,14	6,05	5,94	5,93	5,93	5,93	5,72	5,55	5,18	4,30	4,30
A 8	3,65	3,70	3,70	3,71	3,71	3,29	3,26	3,27	3,28	3,28	3,08	3,06	2,96	2,60	2,60
A 9	5,47	5,45	5,46	5,46	5,46	5,39	5,38	5,36	5,29	5,29	4,86	4,86	4,43	3,70	3,70
A 10	4,65	4,54	4,54	4,56	4,56	5,80	5,81	5,79	5,74	5,74	5,69	5,68	5,33	4,22	4,22
A 11	6,16	6,16	6,16	6,17	6,17	5,85	5,97	6,01	5,99	5,99	6,29	6,11	5,69	4,64	4,64
A 12	4,65	4,74	4,74	4,74	4,74	4,28	4,42	4,41	4,36	4,36	3,99	4,20	4,06	2,45	2,45
A 13	5,94	5,93	5,93	5,94	5,94	4,82	4,84	4,85	4,84	4,84	4,90	4,93	4,61	3,81	3,81
A 14	5,43	5,46	5,46	5,45	5,45	4,87	4,81	4,81	4,79	4,79	4,66	4,70	4,45	3,66	3,66
A 15	3,08	3,02	3,02	3,03	3,03	3,30	3,58	3,59	3,59	3,59	2,87	3,11	3,12	2,97	2,97
A 16	4,69	4,55	4,55	4,55	4,55	3,76	3,77	3,79	3,84	3,84	3,50	3,71	3,69	2,94	2,94
A 17	5,33	5,34	5,34	5,34	5,34	5,35	5,50	5,49	5,45	5,45	5,55	5,46	5,25	4,63	4,63
A 18	5,35	5,35	5,35	5,35	5,35	5,36	5,36	5,34	5,28	5,28	5,28	5,17	4,84	4,39	4,39
A 19	5,25	5,25	5,29	5,29	5,29	5,43	5,44	5,43	5,36	5,36	5,29	5,18	4,86	4,31	4,31
A 20	6,16	6,12	6,13	6,14	6,14	5,78	5,65	5,64	5,59	5,59	5,81	5,58	5,33	4,54	4,54
A 21	5,36	5,32	5,32	5,31	5,31	5,92	5,91	5,89	5,81	5,81	5,32	5,27	5,04	4,15	4,15
A 22	5,58	5,60	5,60	5,60	5,60	5,46	5,50	5,50	5,45	5,45	5,57	5,45	5,17	4,42	4,42
A 23	6,35	6,35	6,35	6,35	6,35	6,02	6,01	5,99	5,93	5,93	6,38	6,21	5,86	4,60	4,60
A 24	4,54	4,58	4,58	4,58	4,58	4,11	4,15	4,15	4,16	4,16	4,34	4,28	4,00	3,45	3,45
Mediana	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,3	5,2	5,2	5,1	5,1	4,8	4,1	4,1
Quartil (1 <sup>o</sup> -3 <sup>o</sup> )	[4,6-5,7]	[4,5-5,7]	[4,5-5,7]	[4,5-5,7]	[4,5-5,7]	[4,1-5,6]	[4,2-5,5]	[4,2-5,5]	[4,2-5,5]	[4,2-5,5]	[4,1-5,5]	[4,2-5,5]	[4,0-5,2]	[3,4-4,4]	[3,4-4,4]

MMQ: método dos mínimos quadrados ciclo-a-ciclo; RLS: mínimo quadrado recursivo com constantes de tempo de 5 s, 10 s e 20 s.

Tabela B 2: Pressão arterial média inicial, mínima, final (mmHg) e o tempo de recuperação (s) nos três protocolos de titulação da PEEP.

Animal	Lenta				Rápida				Rampa			
	Inicial	Mínima	Final	Temp rec	Inicial	Mínima	Final	Temp rec	Inicial	Mínima	Final	Temp rec
A 1	154,2	108,9	104,9	2430	127,6	93,5	173,1	242,0	174,0	156,3	156,3	0
A 2	128,1	58,2	103,1	2670	95,9	57,3	131,4	130	100,2	59,4	92,8	50
A 3	145,2	99,1	110,5	2700	188,8	118,5	139,7	270	137,3	105,2	143,8	56
A 4	167,7	109,4	112,3	1196	135,7	117,3	129,0	204	119,4	115,8	132,2	100
A 5	150,3	66,7	142,3	597,1	152,6	125,9	153,2	225,4	148,4	128,5	153,6	48
A 6	178,3	132,0	138,7	588	140,3	97,4	128,7	210	179,0	171,0	182,5	56
A 7	109,5	45,7	108,9	330	120,3	56,7	131,6	164	113,8	49,0	115,8	71,6
A 8	137,8	107,9	124,7	2362	122,7	85,6	128,6	222	125,5	91,3	130,4	106
A 9	124,2	78,3	137,5	2114	134,1	92,1	129,2	248	138,3	98,0	133,0	98
A 10	140,0	98,3	125,7	2612	121,5	102,9	133,7	110	128,5	96,3	138,7	94
A 11	159,2	117,0	140,7	2646	110,7	76,8	136,4	156	136,9	106,9	155,9	112
A 12	91,0	52,7	80,0	2640	101,8	56,7	94,3	236	86,8	58,1	95,1	54
A 13	146,5	122,1	137,9	1434	128,8	94,5	123,4	238	138,1	114,9	129,1	62
A 14	149,5	112,9	130,6	1920	130,1	110,5	124,3	260	122,4	111,9	126,7	98
A 15	100,1	55,0	78,4	2712	94,8	46,1	100,1	222	79,4	50,1	90,5	52
A 16	147,2	78,7	115,9	2626	143,6	132,4	142,8	238	134,3	83,5	126,0	54
A 17	130,2	86,6	102,7	2672	106,6	82,6	113,3	114	114,4	88,0	122,6	58
A 18	127,4	64,5	117,7	2716	125,9	70,4	132,0	208	99,8	63,0	112,4	58
A 19	180,9	147,3	141,1	2624	160,5	112,1	146,2	276	143,3	112,8	150,5	94
A 20	172,2	155	159,8	2668	160,0	103,9	194,2	178	186,7	110,5	181,8	76
A 21	171,4	120,9	162,4	1290	171,0	165,8	175,2	60	161,6	125,7	170,9	72
A 22	151,5	103,5	118,2	2718	185,8	121,0	154,1	230	150,2	106,8	153,4	86
A 23	160,7	129,8	141,5	2664	140,3	107,1	138,3	262	157,8	137,0	159,2	58
A 24	153,8	71,4	98,7	2130	133,9	87,4	157,2	100	129,1	84,9	127,9	52

Inicial: valor da pressão arterial média (PAM) no início de cada protocolo; Final: valor da PAM no final de cada protocolo; Mínima: valor mínimo da PAM; Temp rec: tempo em que a PAM retornou ao seu valor inicial após seu valor mínimo.