

PEEP-válvula *versus* PEEP selo d'água: mecânica ventilatória de ratos saudáveis

Alcendino Cândido Jardim Neto

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
Novembro de 2011

PEEP-VÁLVULA *VERSUS* PEEP SELO D'ÁGUA: MECÂNICA VENTILATÓRIA DE
RATOS SAUDÁVEIS.

Alcendino Cândido Jardim Neto

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

Prof. Alexandre Visintainer Pino, D.Sc.

Prof. Fernando Augusto Bozza, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL
NOVEMBRO DE 2011

Jardim-Neto, Alcendino Cândido

PEEP-válvula *versus* PEEP selo d'água: mecânica ventilatória em ratos saudáveis/ Alcendino Cândido Jardim Neto. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2011.

XI, 78 p.: il.; 29,7 cm.

Orientador: Antonio Giannella Neto

Frederico Caetano Jandre de Assis
Tavares

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

Referências Bibliográficas: p. 71-78.

1. Pressão positiva ao final da expiração. 2. Ventilação mecânica. 3. Mecânica Ventilatória. I. Giannella-Neto, Antonio, *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

DEDICATÓRIA

À minha família e amigos. Vocês fazem tudo isso valer a pena.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me permitir chegar até aqui cercado das pessoas que amo.

A toda a minha família, pelo apoio constante e incondicional. Em especial: meu pai, por ensinar o valor da honestidade e do trabalho; minha mãe, por ensinar o valor da educação e do respeito, e meu irmão, por mostrar que a verdadeira amizade é construída de companheirismo, confiança e sinceridade.

Aos Prof. Antonio Giannella Neto e Frederico Jandre, os orientadores deste trabalho, por compartilharem seu conhecimento ao longo de todo o mestrado.

Ao Prof. Alysson Carvalho, um grande exemplo de pesquisador, professor e fisioterapeuta. Sempre presente e prestativo, sua participação foi essencial durante a fase experimental da pesquisa.

À Niedja Carvalho, minha grande amiga e parceira de trabalho. Muito obrigado por sua ajuda inestimável e por tornar as muitas horas de trabalho mais agradáveis e produtivas.

Ao Prof. Walter Zin e todos os amigos que fiz no Laboratório de Fisiologia da Respiração (LFR/UFRJ) por compartilharem seu espaço de trabalho e estarem sempre com um sorriso no rosto e dispostos a ajudar.

À Alice Gress, pela grande ajuda ao elaborar o protocolo de anestesia e, com paciência, ensinar a técnica de preparação dos animais. Poucos são capazes de reunir tamanha simpatia, profissionalismo e boa vontade.

Aos técnicos de laboratório, Luciano Kagami (LEP) e João Coelho (LFR), e aos funcionários da Secretaria do PEB, Alexandre Jacobina e Edna do Nascimento, pela sua prontidão e competência, sempre acompanhadas de bom humor.

Aos meus grandes amigos do LEP: Leonardo Neumamm, Marcelo Nunes, Gabriel Casulari, Daniel Morim, Bruno Bergamini, Thiago Lopes, Jesus Uribe, Edil Santos, Ana Diniz, Fernanda Albuquerque, Délio Nunes e Leonardo Zacharias. Foi uma alegria e um privilégio conviver e trabalhar com vocês.

A todos os amigos, colegas e professores do PEB, em especial aos queridos Felipe Dalvi e Juliana Coronel, sempre presentes ao longo dessa jornada.

Ao antigo professor, e agora amigo, Luís Eduardo Maggi, por me apresentar o PEB. Muito obrigado!

À D^a Lúcia e toda a sua família, por me acolher em sua casa quando cheguei ao Rio.

Ao pessoal da República da Codorna: André, Amarildo (Pato), Evandro, Igor, Mayco, Ramon e Thiago.

Ao CNPq e à FAPERJ pelo apoio financeiro.

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

PEEP-VÁLVULA *VERSUS* PEEP SELO D'ÁGUA: MECÂNICA VENTILATÓRIA EM RATOS SAUDÁVEIS

Alcendino Cândido Jardim Neto

Novembro/2011

Orientadores: Antonio Giannella Neto

Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Programa: Engenharia Biomédica

Tendo em vista a importância da PEEP (*Positive End Expiration Pressure*) no cuidado intensivo, é essencial o conhecimento dos seus sistemas de geração. Este trabalho comparou dois desses sistemas, a PEEP selo d'água e a PEEP-válvula, sob a ótica da mecânica pulmonar em ratos saudáveis ventilados artificialmente. Treze ratos *Wistar* machos foram ventilados com volume corrente de 6 ml/kg, frequência ventilatória de 90 ciclos por minuto e relação entre os tempos inspiratório e expiratório de 1:2. Foram ventilados com dois degraus de PEEP gerada por selo d'água: 4 cmH₂O (10') e 8 cmH₂O (5'). Após uma transição suave para o sistema testado, a ventilação ocorreu com PEEP de 8 cmH₂O (5'), 4 cmH₂O (10'), 1 cmH₂O (10'). Os dois sistemas foram utilizados, em sequência, em cada mesmo animal. Os coeficientes que caracterizam a mecânica ventilatória foram estimados pelo método de Mínimos Quadrados Recursivo, utilizando os modelos unicompartimentais linear e não linear acrescido de inércia. Os coeficientes em cada degrau de PEEP-válvula foram comparados com seus correspondentes em PEEP selo d'água, utilizando o método de Kruskal-Wallis (valor-p < 0,05 para significância). Os resultados revelaram que as pressões médias de vias aéreas, bem como a média do componente da elastância dependente do volume, foram significativamente menores com o uso da PEEP-válvula em todos os degraus. Como esperado, o tempo expiratório efetivo foi significativamente maior durante o uso da PEEP selo d'água para PEEP mais elevadas. Não foram observadas diferenças entre pressões arteriais médias com os dois sistemas.

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

PEEP-VÁLVULA *VERSUS* PEEP WATER COLUMN: VENTILATORY MECHANICS IN HEALTHY RATS.

Alcendino Cândido Jardim Neto

November/2011

Advisors: Antonio Giannella Neto

Frederico Caetano Jandre de Assis Tavares

Department: Biomedical Engineering

Given the importance of PEEP (Positive End Expiration Pressure) in intensive care, the knowledge of their generation systems is essential. This study compared two of these systems, PEEP water column and PEEP-válvula, from the viewpoint of pulmonary mechanics in artificially ventilated healthy rats. Thirteen male *Wistar* rats were ventilated with a tidal volume of 6 ml/kg, ventilatory rate of 90 cycles per minute and inspiratory/expiratory ratio of 1:2. They were ventilated with two PEEP steps generated by water column: 4 cmH₂O (10') and 8 cmH₂O (5'). After a smooth transition to the tested system, ventilation occurred with PEEP of 8 cmH₂O (5'), 4 cmH₂O (10'), 1 cmH₂O (10'). The two systems were used in sequence, in the same animal. The coefficients of ventilatory mechanics were estimated by recursive least squares method using linear and nonlinear (plus inertance) unicompartmental models. The coefficients in each PEEP-válvula step were compared with their counterparts in PEEP water column, using the Kruskal-Wallis test (p -value <0.05 for significance). The results showed that the mean airway pressures, as well as the mean of volume-dependent component of elastance were significantly lower in the PEEP-válvula for each step. As expected, the effective expiratory time was significantly greater when using the PEEP water column for higher PEEP. No differences were found in the mean arterial pressures between both systems.

Sumário

Sumário.....	viii
Lista de símbolos.....	ix
1 Introdução.....	1
1.1 Objetivos.....	2
Objetivos específicos.....	2
2 Revisão de literatura.....	3
2.1 Mecânica Ventilatória.....	3
Propriedades Mecânicas do Sistema Ventilatório.....	4
Curva Pressão-Volume.....	8
Modelos da Mecânica do Sistema Ventilatório.....	9
PEEP.....	14
2.2 Sistemas de Geração de PEEP.....	15
2.3 Análise da mecânica ventilatória de ratos.....	21
Anatomia Pulmonar Murina.....	22
Coleta dos dados.....	24
Métodos de estimativa dos coeficientes da mecânica pulmonar.....	26
2.4 Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação.....	28
3 Materiais e Métodos.....	30
3.1 Animais e Preparação.....	30
3.2 Protocolo Ventilatório.....	33
3.3 Instrumentação de controle e coleta de dados.....	34
Aquisição dos sinais.....	35
Geração de PEEP.....	38
3.3 Processamento dos dados.....	40
Mecânica ventilatória e pressão arterial.....	40
Análise estatística.....	40
4 Resultados.....	42
4.1 Mecânica Ventilatória.....	43
Mecânica ventilatória – modelo linear.....	48
Mecânica ventilatória – modelo não-linear com inertância.....	50
4.2 Hemodinâmica.....	56
5 Discussão.....	59
5.1 Mecânica Ventilatória.....	59
Elastância do SR.....	61
Resistência das vias aéreas.....	62
Inertância do SR.....	63
5.2 Hemodinâmica.....	64
5.3 PEEP-válvula e a Inversão da relação I:E.....	64
5.4 Implicações clínicas.....	65
5.5 Limitações do estudo.....	66
6 Conclusão.....	70
7 Referências bibliográfica.....	71

Lista de símbolos

a.	Artéria
Al	Alvéolo
BE	do inglês <i>Base Excess</i>
C	Complacência
Ca	Capilar sanguíneo
D	Diâmetro do tubo
e	Constante de Euler
E	Elastância
E	Esquerdo (se após uma estrutura anatômica)
E_1	Componente da elastância independente do volume
E_2	Componente da elastância dependente do volume
ECG	Eletrocardiografia
Er	Hemácia
E_v	Elastância viscoelástica
f	Frequência
FIO_2	Fração Inspirada de O_2
FR	Frequência respiratória
g	Aceleração da gravidade
G	Fator de correção do controle da PEEP-válvula
h	Altura da coluna de água
I	Inertância
IRIE	Inversão da Relação entre os tempos Inspiratório e Expiratório.
K	Coeficiente de resistência das vias aéreas
K_1	Componente da resistência independente da vazão
K_2	Componente da resistência dependente da vazão
K_v	Resistência viscoelástica
L	Comprimento do tubo
LSM	do inglês <i>Least Squares Method</i> (método dos mínimos quadrados)
P	Pressão
P_0	Pressão ao final da expiração

PA	Pressão arterial
PaCO ₂	Pressão parcial de CO ₂ arterial
Palv	Pressão alveolar
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão parcial de O ₂ arterial
Pboca	Pressão de abertura de vias aéreas
PC1	Computador de aquisição
PC2	Computador de controle da PEEP-válvula
Pconst	Pressão constante ou de base
PEEP	Pressão positiva ao final da expiração
PEEP-1	Fase do protocolo ventilatório com PEEP igual a 1 cmH ₂ O
PEEP-4	Fase do protocolo ventilatório com PEEP igual a 4 cmH ₂ O
PEEP-8	Fase do protocolo ventilatório com PEEP igual a 8 cmH ₂ O
PEEP _D	PEEP desejada
PEEP _M	PEEP medida
PEEP-SD	PEEP selo d'água
PEEP-V	PEEP-válvula
Pel	Pressão elástica
Pest	Pressão estimada
PIP	do inglês <i>Peak Inspiratory Pressure</i> (pressão inspiratória de pico)
Pmed	Pressão medida
Pmotriz	Pressão motriz
Pr	Pressão resistiva
Pré-SGP	Fase que antecede a ventilação com o SGP testado
r	Raio da luz do tubo
<i>Re</i>	Número de Reynolds
RLS	do inglês <i>Recursive Least Squares</i> (mínimos quadrados recursivo)
SGP	Sistema de Geração de PEEP
SR	Sistema respiratório
t	Tempo
T	Tempo total do sinal

$T_{36,8\%}$	Tempo em que o volume de ar, na expiração, cai para 36,8% do valor inicial
T_{exp}	Tempo expiratório total
T_{valv}	Tempo até o fechamento da válvula
v	Velocidade média do fluido
V	Volume
V_c	Volume corrente
VILI	do inglês <i>Ventilator-Induced Lung Injury</i> (lesão pulmonar induzida pela ventilação)
VM	Ventilação Mecânica
X	Reatância
ZEEP	do inglês <i>Zero End-Expiratory Pressure</i> (equivalente à PEEP igual a zero)
Z_{en}	Impedância de entrada
\dot{V}	Vazão
$\%E_2$	Percentual de E_2
η	Viscosidade cinemática
M	Viscosidade dinâmica do fluido
P	Densidade da água
P	Densidade do fluido
τ	Constante de tempo do sistema respiratório
Φ	Vetor de parâmetros estimados pelo método de mínimos quadrados

1 Introdução

Desde o trabalho pioneiro de HILL *et al.* (1965) o uso da pressão positiva ao final da expiração (PEEP – *Positive End-Expiratory Pressure*) tem sido estudado e empregado com sucesso na otimização da ventilação artificial. Quando controlada adequadamente, a PEEP pode melhorar a oxigenação e diminuir a intensidade da lesão tecidual associada à ventilação (BERGAMINI, 2010). Por outro lado, pode agravar essa lesão quando utilizada incorretamente (MONKMAN *et al.*, 2003).

Tendo em vista a importância de se obter a PEEP desejada de maneira precisa e eficiente, diversos sistemas de geração foram criados, como a inversão da relação inspiratória/expiratória, a válvula de pressão constante, o uso de coluna líquida e, mais recentemente, a PEEP-válvula. Desenvolvida pelo Laboratório de Engenharia Pulmonar da Universidade Federal do Rio de Janeiro, a PEEP-válvula (PINO, 1996, GIANNELLA-NETO *et al.*, 2010) surge como uma opção aos sistemas tradicionais de geração de PEEP. Acredita-se que, com esse sistema, menores tempos expiratórios e maiores pressões motrizes podem ser alcançados (GIANNELLA-NETO *et al.*, 2010).

O conhecimento das especificidades dos geradores de PEEP, por meio da sua influência na mecânica ventilatória, é essencial para a determinação das situações clínicas em que cada gerador pode ser empregado. Sendo recente, a PEEP-válvula ainda carece de informações a esse respeito. Por isso, faz-se necessária a investigação de como organismos saudáveis (*a priori*, modelos animais) respondem à utilização desse gerador de PEEP, em comparação com um gerador tradicionalmente utilizado.

1.1 Objetivos

O objetivo principal desta pesquisa foi analisar e comparar a influência da ventilação com a PEEP-válvula e PEEP selo d'água na mecânica ventilatória de ratos saudáveis.

Objetivos específicos

Os objetivos específicos foram:

- Comparar os dados da mecânica ventilatória obtidos durante o uso de PEEP-válvula e PEEP selo d'água, utilizando um modelo com resistência e elastância lineares para a estimativa dos parâmetros;
- Realizar a comparação descrita no item anterior, utilizando um modelo com resistência e elastância não lineares, acrescidos de um elemento inercial.
- Calcular índices de hiperdistensão e tempo expiratório para a ventilação com os dois sistemas de geração de PEEP citados.

2 Revisão de literatura

2.1 Mecânica Ventilatória

O conhecimento e entendimento dos elementos que determinam a função pulmonar são essenciais na compreensão da sua fisiologia, das alterações causadas por doenças e na escolha dos melhores recursos para o tratamento dessas doenças, em especial no cuidado intensivo (AVANZOLINI *et al.* 1995). Isso é possível por meio do estudo das propriedades mecânicas do sistema respiratório (SR).

O fenômeno da ventilação é provocado pela diferença de pressão entre o ar no interior do alvéolo e o ar no ambiente externo, fazendo com que ele se desloque em direção à região de menor pressão. Essa diferença de pressão é determinada por uma força motriz, podendo ser gerada pelos músculos respiratórios (durante inspiração espontânea), pelo recuo elástico do tecido pulmonar (expiração espontânea) ou por algum recurso de ventilação artificial (GRINNAN *et al.*, 2005).

A medida da quantidade de ar deslocado para dentro e fora das vias aéreas fornece duas variáveis: a vazão (\dot{V}) e o volume (V), a partir das quais, juntamente com a pressão de abertura de vias aéreas (P_{boca}) (Figura 1-A), são estimados outros dados da mecânica ventilatória (JUBRAN, 1998) determinados por propriedades do SR, discutidas a seguir. A vazão volumétrica (Figura 1-B), usualmente chamada de “fluxo”, pode ser definida como o “volume de fluido que atravessa a secção transversal do tubo por unidade de tempo” (NUSSENZVEIG, 2007).

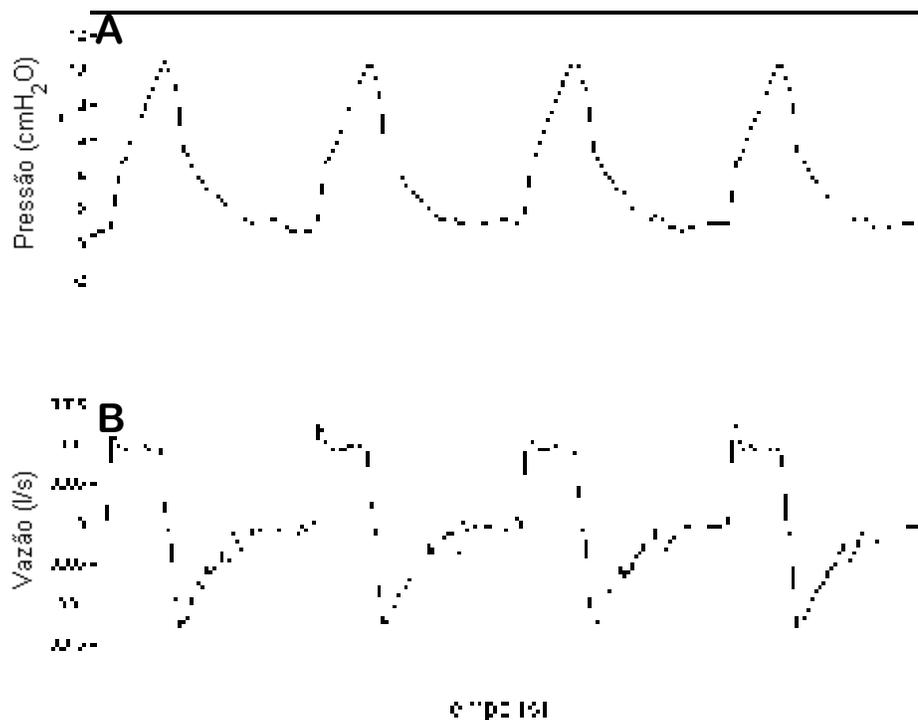


Figura 1 – Curvas de pressão das vias aéreas (A) e vazão (B) de um rato traqueostomizado sob ventilação artificial.

Propriedades Mecânicas do Sistema Ventilatório

Existem forças inerentes ao próprio sistema ventilatório que limitam ou complementam o trabalho gerado pelos músculos ventilatórios ou por recursos externos ao organismo (suporte ventilatório). Essas forças são determinadas por propriedades mecânicas dos pulmões e das vias aéreas descritas a seguir.

Propriedade Elástica

Elastância é a característica de determinados materiais de se oporem à compressão e estiramento, aumentando sua energia potencial (HALLIDAY *et al.*, 1993). Assim como uma mola, tecidos biológicos também acumulam energia quando estirados. Nos pulmões, os principais responsáveis pelo seu comportamento elástico são as fibras de elastina e colágeno presentes no tecido conjuntivo, sendo que a

elastina atua na produção de uma “força de restrição” quando o tecido pulmonar está pouco estirado e o colágeno assume esse papel prioritariamente quando o tecido aumenta seu estiramento (MAKSYM *et al.*, 1997). Contudo, deve ser levado em conta também o papel da caixa torácica na determinação das características elásticas do sistema ventilatório.

Por causa dessas características, podem ser atribuídos valores de elastância e complacência para o sistema ventilatório, sendo a complacência o recíproco da elastância. Esses valores são estimados por meio da razão entre a pressão elástica do sistema e o volume distendido (GRINNAN, 2005). Sendo que

$$E = \frac{\Delta Pel}{\Delta V} \quad (1)$$

ou

$$C = \frac{\Delta V}{\Delta Pel} \quad (2)$$

onde E é a elastância; C é a complacência; Pel é a pressão elástica; V é o volume.

Propriedade Resistiva

A oposição à passagem do ar pelas vias aéreas diz respeito à propriedade resistiva do sistema. Observou-se que a pressão resistiva, resultante da força de oposição ao movimento do gás, estabelece uma relação direta com a vazão (DUBOIS, 1956, GRINNAN, 2005). A razão entre essas variáveis é a resistência, determinada pelo atrito do gás com ele mesmo, com a parede das vias aéreas e pelo atrito viscoso tecidual (Equação 3).

$$R = \frac{\Delta Pr}{\Delta V} \quad (3)$$

onde R é a resistência; Pr é a pressão resistiva; \dot{V} é a vazão.

Em particular, a resistência de um tubo cilíndrico à passagem de um fluido pode ser determinada pela Equação de Poiseuille, que a relaciona com o comprimento do tubo, seu raio e a viscosidade do fluido (POISEUILLE, 1846, BRISCOE *et al.*, 1958):

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

onde R é a resistência, η é a viscosidade cinemática, L é o comprimento do tubo e r é o raio da luz do tubo.

Contudo, estas equações são válidas para a situação de escoamento laminar do fluido (BRISCOE *et al.*, 1958), na qual a razão entre pressão e vazão pode ser considerada linear. Todavia, se o escoamento é turbilhonar, a relação entre pressão resistiva e vazão perde sua linearidade. Os estados de laminaridade ou turbilhonamento podem ser determinados pelo Número de Reynolds (ROZANEK *et al.*, 2008); segundo o qual, para valores menores que 2000 o escoamento é considerado laminar, para maiores que 2400 é turbilhonar, e entre 2000 e 2400 é considerado transicional. Esse número é obtido com a resolução da Equação 5.

$$Re = \frac{\rho \cdot v \cdot D}{\mu} \quad (5)$$

onde Re é o Número de Reynolds; ρ é a densidade do fluido; v é a velocidade média do fluido; D é o diâmetro do tubo; μ é a viscosidade dinâmica do fluido.

Embora o principal componente da resistência total do sistema seja o gerado pelas vias aéreas, como descrito acima, a resistência tecidual pode ser responsável por até 40% desse total para frequências respiratórias entre 0,2 e 0,4 Hz ou 12 a 24 ciclos ventilatórios por minuto (FAFFE e ZIN, 2009).

Outras Propriedades

Além da resistência e elastância, outras propriedades do sistema ventilatório devem ser observadas para melhor entender o funcionamento do sistema.

A propriedade viscoelástica, ou simplesmente viscoelasticidade, é uma característica macroscópica do tecido de não manter a tensão constante quando submetida a uma deformação constante (SUKI *et al.*, 1994). O tecido se adapta reduzindo sua tensão com o passar do tempo se a deformação é constante (Figura 2A) e, por outro lado, aumenta sua deformação se a tensão se torna constante (Figura 2B). A maioria dos tecidos biológicos apresenta grande viscoelasticidade (em especial o pulmão (FAFFE e ZIN, 2009, SUKI *et al.*, 1994) que, segundo FAFPE e ZIN (2009) “representa um componente importante da mecânica respiratória, sendo responsável, em alguns casos, pela maior parte da pressão dissipada durante a respiração”.

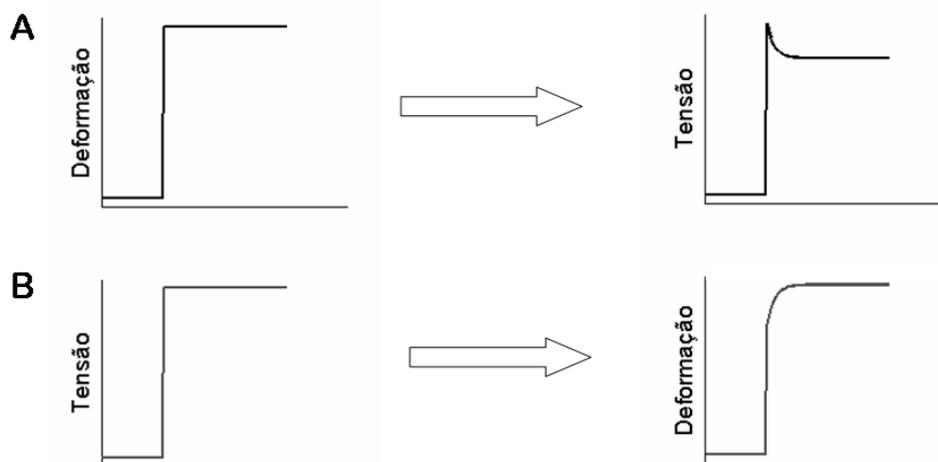


Figura 2 – Relação entre tensão e deformação em tecidos viscoelásticos. A) Com uma mudança repentina no grau de deformação do tecido, a tensão começa a diminuir até alcançar a estabilidade; B) Um degrau de tensão promove aumento gradual da deformação tecidual até o equilíbrio das forças. (Adaptada de FAFFE E ZIN (2009)).

FAFFE E ZIN (2009) dizem ainda que a viscoelasticidade pode ser tratada como a associação de um elemento dissipador e um armazenador, sendo a dissipação determinada pela resistência tecidual (em função da frequência ventilatória) e o armazenamento pela elastância dinâmica do pulmão.

Outra propriedade mecânica do sistema ventilatório, a inertância diz respeito à oposição do gás à alteração da sua velocidade de escoamento. Essa oposição é apresentada como uma variação pressórica proporcional à derivada da vazão em função do tempo. A razão entre essas variáveis determina o valor da inertância do sistema (KESSLER *et al.*, 2000).

Curva Pressão-Volume

A análise da curva pressão-volume (Figura 3) permite a extração de informações importantes acerca da mecânica pulmonar. Como visto na Equação 1, a razão entre pressão e volume é a elastância, que neste gráfico é dada pela inclinação da curva (GRINNAN *et al.*, 2005). A partir de sua análise é possível observar a

presença de maiores valores de elastancia, bem como a maior participação de elementos não lineares, durante a ventilação em volumes extremos.

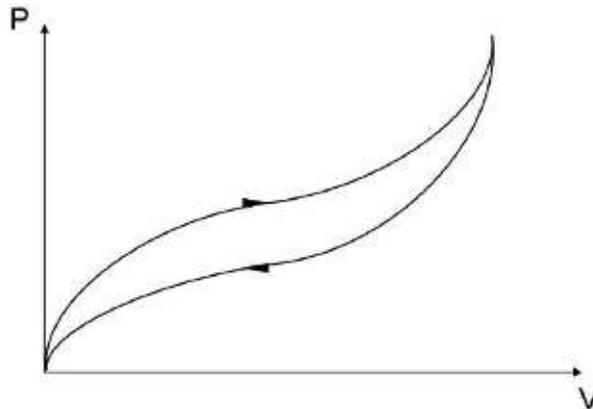


Figura 3 – Curva pressão-volume: gráfico da relação entre pressão (P) e o volume ventilado (V). A inclinação da curva corresponde à elastância do sistema. As setas indicam a evolução das curvas inspiratória (superior) e expiratória (inferior) ao longo do ciclo ventilatório.

Modelos da Mecânica do Sistema Ventilatório

Modelos são representações simplificadas da realidade, em que a utilização de um número reduzido de variáveis representativas do objeto de estudo facilita sua compreensão. No estudo da mecânica ventilatória são utilizados diversos tipos de modelos (matemáticos, hidráulicos, elétricos, térmicos, computacionais), escolhidos de acordo com a familiaridade de quem os utiliza (JUBRAN, 1998), já que podem representar as mesmas variáveis.

O modelo mais simples representa as características mecânicas do sistema respiratório por meio de suas propriedades elásticas e resistivas concentradas em elementos únicos (BATES *et al.*, 2003). Esse modelo recebe o nome de “unicompartimental”, por representar o sistema respiratório como um único “grande alvéolo” (Figura 4).

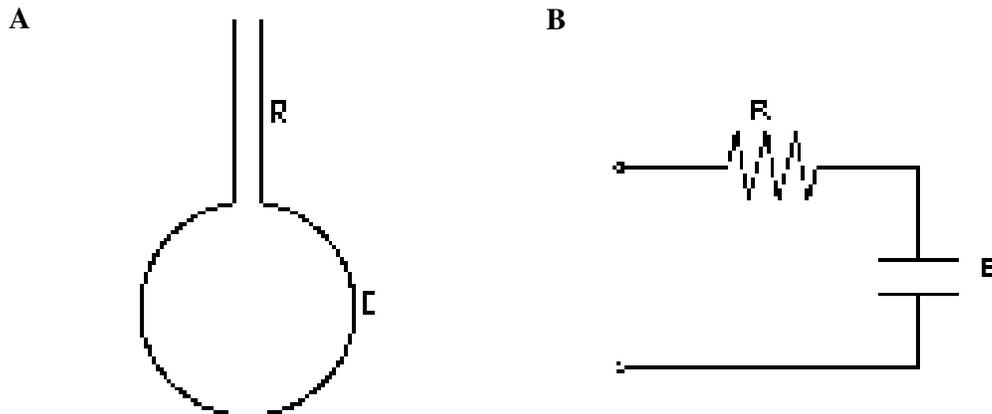


Figura 4 – Modelo unicompartimental com resistência (R) e elastância (E). A) Modelo mecânico; B) Modelo eletrônico: R representa a resistência do sistema, enquanto E representa a elastância.

A clássica representação matemática deste modelo (AVANZOLINI *et al.*, 1995, BATES *et al.*, 2003, IRVIN *et al.*, 2003), chamada de Equação do movimento, é composta pela soma das pressões resistiva, elástica e a pressão ao final da expiração (pressão inicial do ciclo); dada por:

$$P(t) = K \cdot \dot{V}(t) + E \cdot V(t) + P_0 \quad (6)$$

onde P é a pressão; K é a coeficiente de resistência; P_0 é a pressão ao final da expiração; t é o tempo.

Entretanto, essa representação apresenta limitações quando a ventilação se dá nos extremos da curva pressão-volume, em especial na região de hiperdistensão tecidual (KANO *et al.*, 1994). Para contornar este problema, são inseridas não linearidades na equação. A resistência não linear é representada por K_1 e K_2 (coeficiente de resistência dependente da vazão), e a elastância não linear por E_1 e E_2

(coeficiente de elastância dependente do volume) (CARVALHO, 2006, EDIBAN *et al.*, 2003). O modelo assume a seguinte forma:

$$P(t) = K_1 \cdot \dot{V}(t) + \left(K_2 \cdot \left| \dot{V}(t) \right| \right) \cdot \dot{V}(t) + E_1 \cdot V(t) + (E_2 \cdot V(t)) \cdot V(t) + P_0 \quad (7)$$

onde K_1 é o coeficiente de resistência; K_2 é o coeficiente de resistência dependente da vazão; E_1 é o coeficiente de elastância; E_2 é o coeficiente de elastância dependente do volume.

Foi proposto por KANO *et al.* (1994) um índice que permite verificar a participação do coeficiente de elastância dependente do volume na estimativa da elastância total: o percentual de E_2 (% E_2). Esse índice permite a caracterização da condição de hiperdistensão quando o % E_2 é maior que 30 (KANO *et al.*, 1994, BERSTEN, 1998) e, segundo JANDRE *et al.* (2008), das condições de linearidade, quando próximo de 0, e recrutamento, quando menor que 0. Seu cálculo é feito com base na Equação 8.

$$\%E_2 = 100 \cdot \frac{E_2 \cdot Vt}{E_1 + (E_2 \cdot Vc)} \quad (8)$$

onde Vc é o volume corrente.

O modelo do sistema ventilatório representado pela Equação 9 e pela Figura 5 é o não linear elástico e resistivo, descrito pela Equação 7, acrescido agora do elemento inercial (JANDRE, *et al.*, 2005).

$$P = K_1 \cdot V(t) + \left(K_2 \cdot \left| \dot{V}(t) \right| \right) \cdot V(t) + E_1 \cdot V(t) + \left(E_2 \cdot V(t) \right) \cdot V(t) + I \cdot \ddot{V}(t) + P_0 \quad (9)$$

onde I é a inércia;

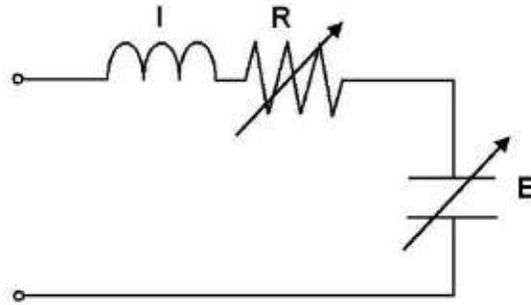


Figura 5 – Modelo do sistema ventilatório com inércia (I), resistência (R) e elastância (E)

Embora alertem para o risco do aumento da incerteza com o uso de modelos com muitos parâmetros, MODESTO *et al.* (2006) perceberam em seu trabalho que a não inclusão do componente inercial e do coeficiente de resistência não linear no modelo gera erros significativos na estimativa do $\%E_2$, devendo ser levados em conta. JANDRE *et al.* (2005) relata em outro trabalho que a utilização da inércia no modelo diminuiu o erro na estimativa de elementos não lineares. Contudo, outros autores relatam que a inércia não é relevante para frequências ventilatórias inferiores a 20 Hz (IRVIN *et al.*, 2003, GLAAB *et al.*, 2007).

A inclusão da viscoelasticidade no modelo do sistema ventilatório supre algumas carências dos outros modelos como, por exemplo, a explicação da queda seguida de estabilização da pressão de vias aéreas após sua oclusão ao final da inspiração, como visto anteriormente. Ao modelo elétrico do sistema ventilatório é acrescido o análogo elétrico do “corpo de Maxwell” (Figura 6), um resistor em paralelo com um capacitor, em série com o restante do sistema (SUKI *et al.*, 1994).

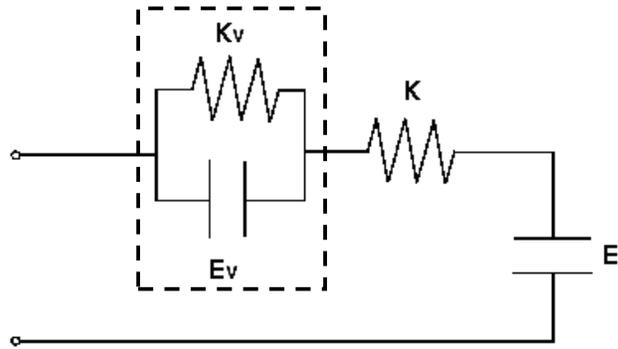


Figura 6 – Modelo elétrico com viscoelasticidade. Corpo de Maxwell (delimitado pela linha pontilhada): representa o componente viscoelástico do sistema ventilatório; Modelo completo (E- complacência estática, K- resistência de vias aéreas, E_v e K_v – complacência e resistência viscoelástica.)

Todos os modelos apresentados, por serem do tipo unicompartmental, excluem qualquer tipo de não-homogeneidade entre os dois pulmões. Mesmo em sua morfologia macroscópica, diferenças são notadas, seja ainda nas vias aéreas após sua divisão na carina, seja nos pulmões (DANGELO *et al.*, 2000). Levando isso em conta, o modelo bicompartimental é criado, mantendo todas as propriedades descritas anteriormente (Figura 7).

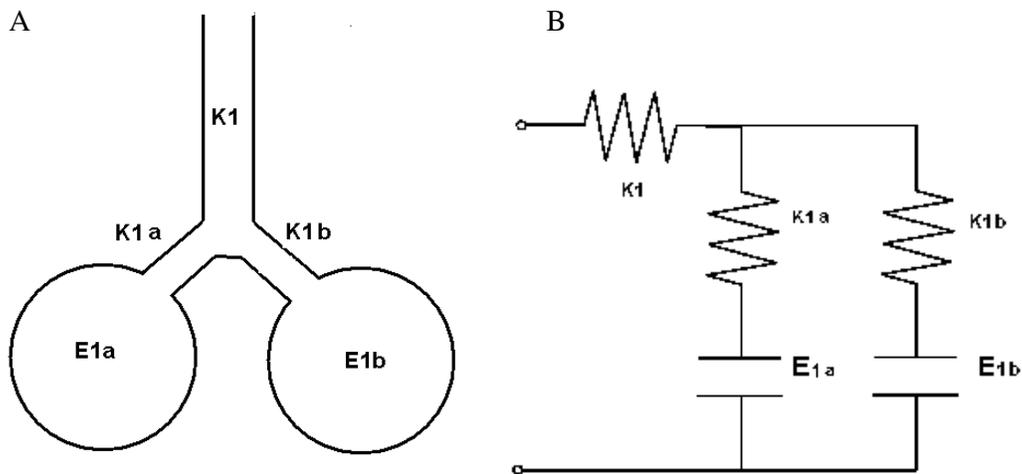


Figura 7 – Modelo bicompartimental do Sistema Ventilatório. A) Modelo mecânico; B) Modelo elétrico. K_1 , K_{1a} e K_{1b} representam as resistências do sistema ventilatório, enquanto E_{1a} e E_{1b} representa as elastâncias.

PEEP

PEEP (*Positive End-Expiratory Pressure*) é a pressão positiva das vias aéreas ao final da expiração, produzida pela compressão do ar em virtude das forças elásticas do sistema ventilatório. Em indivíduos saudáveis, ventilando normalmente, seu valor é igual ao da pressão atmosférica (convencionalmente estabelecido como zero) visto que as forças elásticas de pulmão e caixa torácica estão em equilíbrio (JUBRAN, 1998, TOBIN *et al.*, 1989).

Contudo, valores de PEEP maiores podem ser produzidos por dispositivos externos aos indivíduos que fazem uso de suporte ventilatório (como será descrito adiante), ou por alterações no próprio sistema ventilatório. No segundo caso temos a chamada PEEP intrínseca, auto-PEEP ou PEEP inadvertida (TOBIN *et al.*, 1989, EAST *et al.*, 1992).

A auto-PEEP é criada quando, por estreitamento das vias aéreas, pelo início prematuro de um novo ciclo respiratório ou ambos (JUBRAN, 1998), não há tempo suficiente para a expiração se completar, fazendo com que o volume de ar no interior dos pulmões seja maior do que o volume em relaxamento (equilíbrio entre as forças elásticas do pulmão e caixa torácica). Esse volume adicional de ar distende ainda mais o tecido elástico, aumentando a pressão do sistema, como explicado na Equação 1, resultando no efeito denominado hiperinsuflação dinâmica (TOBIN *et al.*, 1989). A PEEP inadvertida ocorre ainda em decorrência da presença de regiões não-homogêneas no sistema ventilatório que, por apresentarem propriedades mecânicas diferentes, possuem constantes de tempo de esvaziamento diferentes. Isso resulta em pressões diferentes em cada compartimento, igualando-se após a oclusão da saída de vias aéreas e redistribuição do ar. Esse fenômeno de redistribuição recebeu o nome de efeito *Pendelluft*, descrito em 1956 por Otis e colaboradores (SAFONOFF *et al.*, 1967).

2.2 Sistemas de Geração de PEEP

Como dito anteriormente, a PEEP maior que zero é resultante de um volume de ar além da capacidade residual funcional do sistema ventilatório, sobre o qual é exercida força de compressão decorrente da retração pulmonar. Os sistemas de geração da PEEP (SGP) atuam manipulando as variáveis envolvidas na queda de pressão durante a expiração de modo que esta seja interrompida no momento em que a PEEP desejada for alcançada. A curva que descreve essa queda pode ser representada pela equação 10, adotando que o sistema é unicompartimental (com resistência e elastância apenas), linear, e homogêneo (PINO, 1996).

$$P_{alv}(t) = P_{motriz} \cdot e^{-t/\tau} + P_{const} \quad (10)$$

onde P_{alv} é a pressão alveolar; P_{motriz} é a pressão motriz do sistema; P_{const} é a pressão constante; e é a constante de Euler; τ é a constante de tempo de esvaziamento.

Deste modelo extraem-se dois importantes parâmetros: τ e P_{const} . Enquanto τ caracteriza o decaimento da curva de pressão (calculado pela multiplicação dos valores de resistência e complacência), P_{const} é a pressão constante ou pressão de base do sistema. O entendimento destes parâmetros é fundamental para a compreensão dos modelos de PEEP descritos a seguir.

Inversão da razão I:E

A aplicação deste método não requer nenhum recurso adicional, que não o próprio ventilador mecânico. Consiste da inversão dos tempos inspiratório e expiratório fazendo com que o tempo de inspiração, geralmente menor, seja maior que o expiratório, o que cria efeito de auto-PEEP pela geração de uma inspiração prematura

(GRINNAN *et al.*, 2005). Esse método apresenta como vantagem a manutenção da frequência respiratória, visto que o tempo de cada ciclo respiratório permanece inalterado.

Por ser executada sem a necessidade de inserção de um elemento resistivo, este método não altera a constante de tempo da pressão (considerando o volume inspiratório igual, com ou sem PEEP). Neste caso, a pressão de base é igual à atmosférica, e o sistema entraria em estado de regime permanente quando a pressão se igualasse à pressão de base.

Válvula de pressão constante

Essa válvula permite a eliminação do gás expirado enquanto a pressão for maior que a determinada previamente. Quando menor, um sistema de mola impede a saída de ar por um orifício, mantendo a pressão constante (Figura 8) (PINO, 1996). Neste caso, a pressão constante (em que o sistema entra em regime permanente) é igual à pressão ajustada (PEEP).

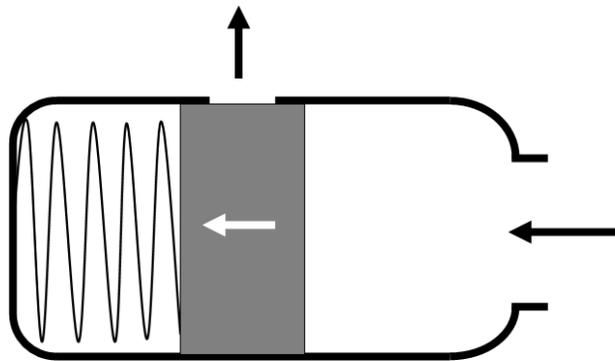


Figura 8 – Válvula de pressão constante. Montagem da válvula: A expulsão do gás expirado ocorre somente quando a sua pressão é maior que a necessária para mover a mola (seta branca) até o ponto em que o orifício de escape do ar é desobstruído (seta negra);

PEEP selo d'água

Apesar de ter uma montagem bastante diferente em relação à válvula de pressão constante, a PEEP selo d'água (PEEP-SD) funciona com um princípio semelhante: em vez de vencer a pressão de uma mola, neste sistema o gás expirado deve vencer a pressão de uma coluna d'água diretamente proporcional à profundidade em que se encontra da saída do tubo (lei de Stevin), ou seja, a PEEP será maior ou igual à pressão hidrostática da água determinada pela Equação 11 (NUSSENZVEIG, 2007).

$$P_{hidro} = \rho_{água} \cdot g \cdot h \quad (11)$$

onde P_{hidro} é a pressão hidrostática; $\rho_{água}$ é a densidade da água; g é a aceleração da gravidade; h é a altura da coluna de água.

A pressão mínima que permite a eliminação do ar expirado é a PEEP desejada (Figura 9).

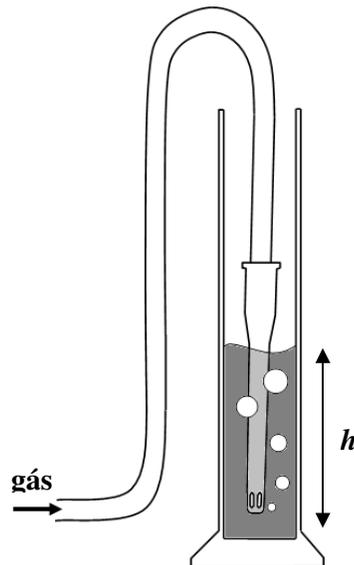


Figura 9 – Sistema de PEEP selo d'água. h corresponde à altura da coluna d'água

Embora a eliminação por meio de bolhas possa provocar oscilações não desejadas na pressão de vias aéreas na ausência de um bom difusor, o sistema apresenta a confiabilidade como grande vantagem, já que utiliza uma grandeza física de fácil medição (altura da coluna de água) para determinar a PEEP desejada.

PEEP-válvula

O sistema de PEEP-válvula (PEEP-V) consiste de uma válvula do tipo “tudo ou nada”, acoplada ao orifício de eliminação do gás expirado no ventilador, que interrompe o escoamento expiratório baseando-se no tempo gasto para que a pressão expiratória decresça até o valor da PEEP desejada.

Um sistema de controle da PEEP-V, desenvolvido por PINO (1996), baseou-se na determinação do tempo de fechamento da válvula por meio de variáveis mecânicas do sistema ventilatório. Tendo conhecimento da complacência estática e do volume de ar além da CRF, o autor calcula a pressão alveolar dividindo-os (utilizando a Equação 2). O controle então calcula o tempo gasto entre o início da expiração e o momento em que a pressão alveolar se iguala à PEEP desejada, utilizando-o como tempo de abertura da válvula durante a expiração no ciclo seguinte.

Já o sistema de controle baseado no tempo, utilizado nesta pesquisa, é mostrado na Figura 10. Ao final da inspiração, o ventilador envia ao computador de controle a informação de início da expiração. De posse desse dado, o computador abre a válvula, permitindo a exalação do ar. O tempo até o fechamento da válvula (T_{valv}) é calculado, a cada ciclo (n), somando-se ao tempo de abertura da válvula no ciclo anterior ($T_{valv}(n-1)$), um valor calculado pelo produto do erro (PEEP desejada – PEEP medida) pelo tempo expiratório total (T_{exp}), multiplicado por um ganho variável (G), como é visto na Equação 12. Desta forma, a cada novo ciclo o erro tende a diminuir (GIANNELLA-NETO *et al.*, 2010).

$$T_{valv}(n) = T_{valv}(n-1) + (PEEP_M(n-1) - PEEP_D) \cdot T_{exp}(n-1) \cdot G(PEEP_D) \quad (12)$$

onde $PEEP_M$ é o valor da PEEP medida, $PEEP_D$ é o valor da PEEP desejada.



Figura 10 – Sistema de controle da PEEP-válvula: O computador de controle recebe o sinal de sincronia (inspiração/expiração) do ventilador e o sinal de pressão do transdutor. Com base nesses dados o sistema de controle da PEEP-válvula calcula o tempo após o início da expiração em que a válvula deverá ser fechada, enviando o comando para a válvula.

A ausência de uma resistência à saída do ar durante a expiração (antes do fechamento da válvula) não altera a constante de tempo de decaimento da pressão (τ) durante a utilização da PEEP-V quando comparada à expiração espontânea. Isso somado à inexistência de uma pressão constante (P_{const} – vide Equação 10) faz com que a expiração possa ocorrer em um tempo menor que a obtida com outros sistemas de PEEP, como demonstrado na Figura 11 (PINO, 1996, CRUZ *et al.*, 2008).

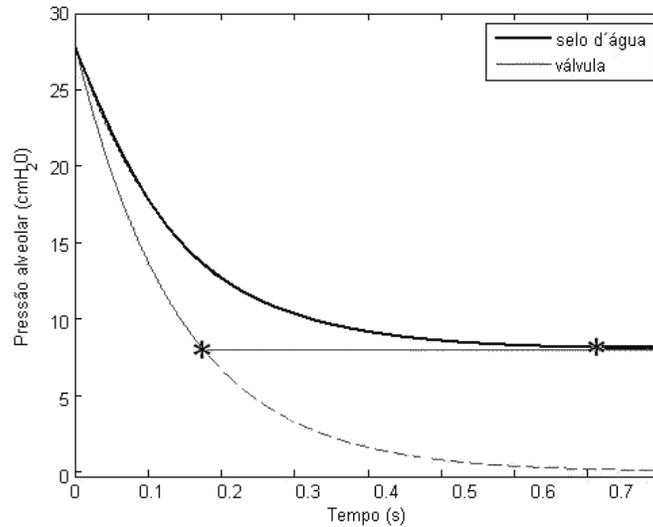


Figura 11 – Curva de decaimento da pressão expiratória. A curva espessa representa a expiração utilizando um sistema de PEEP em que a P_{const} é igual à PEEP desejada (PEEP-SD, por exemplo) e a curva fina, o sistema PEEP-V. A análise da figura mostra o menor tempo gasto para a expiração, até a PEEP desejada (asteriscos), na curva que representa a PEEP-V em comparação à outra. Isso ocorreu em virtude da P_{const} diferente em cada sistema.

Em primeira análise, este sistema apresenta como desvantagens o tempo gasto até a estabilização e a dependência de que o transdutor de pressão de vias aéreas tenha um erro operacional muito baixo, a fim de evitar que este erro se propague para a PEEP-V. Entretanto, CRUZ *et al.* (2008) encontraram erro máximo menor que 0,5 cmH₂O no valor da PEEP (abaixo dos 2 cmH₂O permitidos pela norma brasileira que regulamenta os ventiladores mecânicos para seres humanos). Somadas a isso, a estabilidade da PEEP produzida por este sistema juntamente com a redução do tempo expiratório (PINO, 1996) – e consequente possibilidade de aumento da frequência respiratória – motivam sua investigação.

2.3 Análise da mecânica ventilatória de ratos

Pequenos roedores, mesmo apresentando notável diferença morfológica e nos valores de parâmetros funcionais quando comparados aos humanos (Tabela 1), são comumente utilizados como modelos em pesquisas do sistema ventilatório em razão de uma série de vantagens em relação a outras espécies. Além das claras questões éticas envolvidas na escolha de um animal (ao invés de um humano) em determinadas pesquisas, sua utilização apresenta como benefícios o baixo custo, a grande disponibilidade de marcadores bioquímicos, bom entendimento de seu sistema imunológico, curto ciclo reprodutivo, além da vasta tecnologia disponível na reprodução de doenças existentes em humanos (BATES *et al.*, 2003, GLAAB *et al.*, 2007). Todos estes fatores tornam a escolha deste animal, como modelo para o estudo da mecânica ventilatória, apropriada.

Tabela 1 – Diferenças de parâmetros fisiológicos entre ratos (PRINTCHETT *et al.*, 2004) e homens (GUYTON, 1997).

Parâmetros	Rato	Homem
Peso corporal	300 - 500 g	75 kg
Temperatura corporal	36 – 37,5 °C	37 °C
Frequência respiratória (FR)	70 a 110 ipm	12 ipm
Volume corrente	0,5 – 2 ml	500 ml
Área de superfície alveolar	0,4 m ² [29]	70 m ²
Capacidade pulmonar total	11,3 ± 1,4 ml	5800 ml
Capacidade vital	8,4 ± 1,7 ml	4600 ml
Capacidade residual funcional	3,9 ± 0,8 ml	2300 ml
Volume residual	2,9 ± 1,0 ml	1200 ml
Frequência cardíaca	250 – 500 bpm	72 bpm
Pressão arterial sistólica	116 mmHg	120 mmHg
Pressão arterial diastólica	90 mmHg	80 mmHg
PaO ₂	93 mmHg	104 mmHg

Tabela 1 (continuação)

Parâmetros	Rato	Homem
PaCO ₂	40 mmHg	35-45 mmHg
Ph sanguíneo (arterial)	7,41	7,35 a 7,45
BE	+1,8 ± 0,4	-2 a +2

Anatomia Pulmonar Murina

Uma das diferenças, comentadas anteriormente, entre ratos e humanos é a segmentação lobar. Enquanto os humanos possuem dois lobos no pulmão esquerdo e três lobos no direito (DANGELO *et al.*, 2000), o rato tem apenas um lobo no pulmão esquerdo e 4 lobos no direito, como ilustra a Figura 12. (SHARP *et al.*, 1998, PRINTCHETT *et al.*, 2004, PERCY *et al.*, 2007).

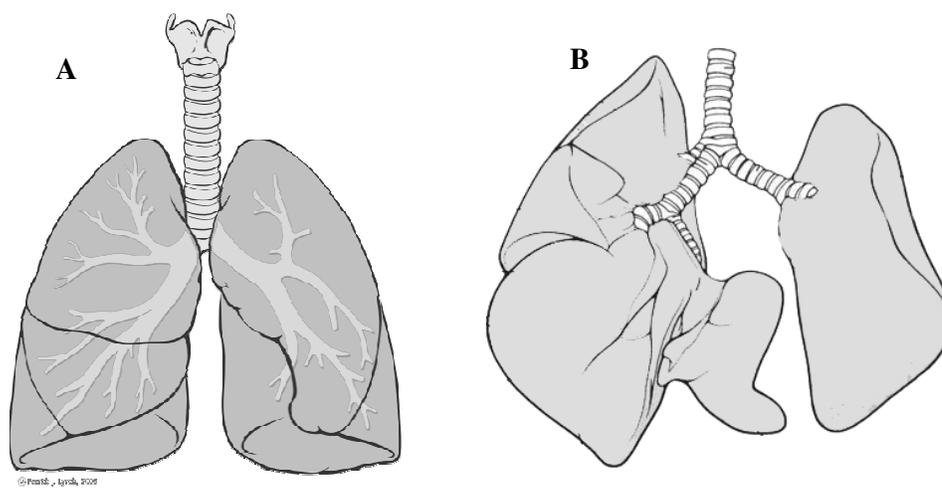


Figura 12 – A) Pulmões humanos (*Lungs diagram simple*, por Patrick Lynch – imagem livre para distribuição); B) Pulmões de rato.

Nessa espécie, assim como em camundongos e hamsters, apenas as vias aéreas extra-pulmonares são recobertas por segmentos cartilagosos (PERCY *et al.*, 2007), sendo que os bronquíolos são muito curtos ou sequer existem. SHARP e LA REGINA (1998) relatam a existência de pelo menos 10 tipos de células nas vias aéreas intrapulmonares do rato, morfologicamente diferentes; além de células serosas

(que secretam uma substância de viscosidade inferior a das células mucosas), característica exclusiva dessa espécie.

No final das vias aéreas intra-pulmonares encontram-se os sacos alveolares, compostos por um conjunto de estruturas em forma de bolsa, os alvéolos, separadas entre si por uma fina estrutura denominada septo interalveolar. O septo é constituído por duas camadas de pneumócitos separados por uma de tecido intersticial (conjuntivo), altamente capilarizado (JUNQUEIRA *et al.*, 2004).

A densa rede capilar é explicada pela própria função de promover as trocas gasosas entre sangue e vias aéreas, realizada pelos pulmões. Para tanto, o gás deve vencer a membrana alvéolo-capilar (0,1 a 1,5 μm de espessura), formada por 5 camadas: o surfactante, o citoplasma e a membrana basal do pneumócito tipo I, e a membrana basal e citoplasma do endotélio capilar (JUNQUEIRA *et al.*, 2004) (Figura 13).

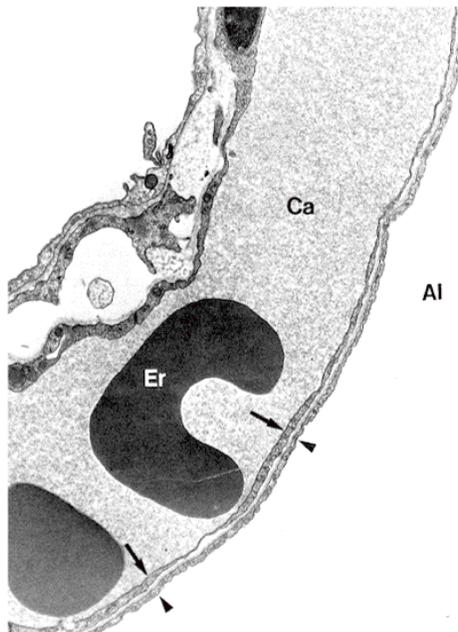


Figura 13 – Barreira alvéolo-capilar. As setas indicam a membrana alvéolo-capilar separando o capilar sanguíneo (Ca), onde se vê uma hemácia (Er), do alvéolo (Al) (Retirado de WAGNER e HOSSLER (2009). Reproduzido com permissão).

Os pneumócitos tipo I, um dos principais componentes da membrana, são células alongadas, de núcleo achatado e de citoplasma bastante delgado, com exceção das regiões perinucleares. Além disso, outras células que desempenham importante papel na constituição do tecido alveolar são os pneumócitos tipo II. Ao contrário do tipo I, essas células são arredondadas, de núcleo maior, e com retículos endoplasmático rugoso mais desenvolvido; além de possuir microvilos em sua superfície. Seu grande papel é a produção do surfactante, detergente responsável pela redução da tensão superficial gerado pela interface ar-água no interior do alvéolo (JUNQUEIRA *et al.*, 2004, LEFF *et al.*, 1996). ABBAS *et al.* (2004) relatam a também presença de macrófagos intra-alveolares; células do sistema imunológico, presentes também em outros órgãos, responsáveis pela eliminação (fagocitose), apresentação de antígenos a outras células do sistema imune, e produção de citocinas (mediadores inflamatórios).

Coleta dos dados

Diversos métodos foram desenvolvidos para se coletar os dados da mecânica pulmonar. Entretanto, BATES e IRVIN (2003) alertam que “cada método representa um compromisso entre precisão, não invasividade e conveniência, sendo que nenhum é ótimo em todos os aspectos”, determinando assim o Princípio da Incerteza do Fenótipo. Esse princípio diz que quanto maior a precisão na obtenção de dados ventilatórios (pressão, vazão, etc) menor o estado de naturalidade e normalidade que o sujeito se encontrava na hora da coleta, o que é percebido ao se analisar os principais métodos de coleta de dados ventilatórios: o pletismógrafo e a intubação.

Operando de acordo com a lei de Boyle, que estabelece a constância da pressão e volume de um gás ao longo do tempo em câmara fechada e em condições isotérmicas (LEFF *et al.*, 1996), o pletismógrafo (Figura 14) é constituído por uma câmara fechada que tem suas oscilações de pressão medidas enquanto o indivíduo analisado, que permanece no interior, respira por um bocal ligado a um

pneumotacógrafo, que mede a vazão ventilatória. Embora seja pouco exato, sua não invasividade o torna ideal para verificações por períodos prolongados de tempo (BATES *et al.*, 2003).

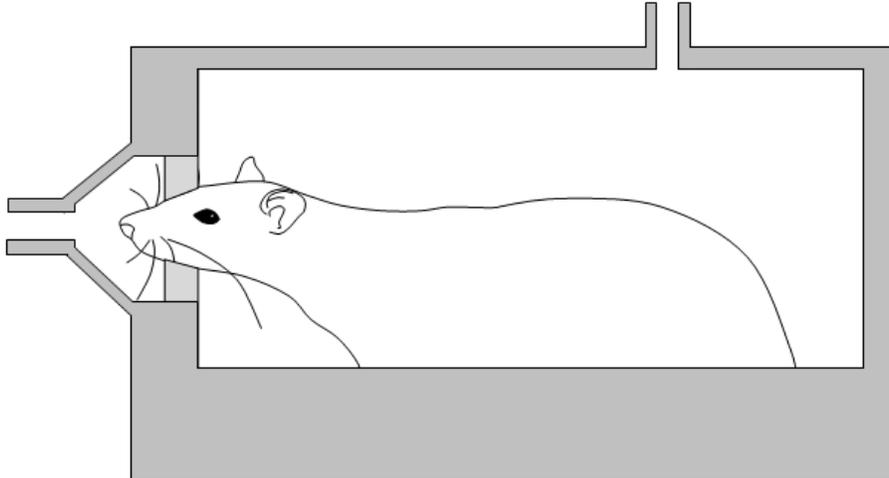


Figura 14 – Representação simplificada de um pletoresímetro para medição da função pulmonar em ratos.

Por outro lado, grande exatidão é conseguida com a canulação do animal. Contudo, para isso é necessária sua sedação e paralisção, o que juntamente com a traqueostomia coloca o animal em uma situação não natural (Figura 15), pondo em dúvida o quanto o fenótipo apresentado se aproxima do real (BATES *et al.*, 2003, GLAAB *et al.*, 2007).

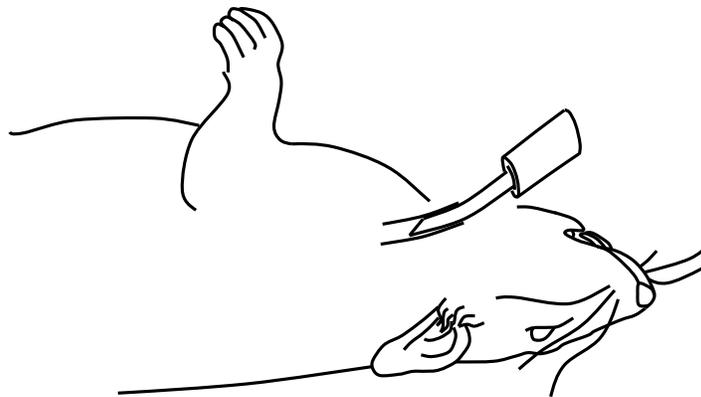


Figura 15 – Canulação do rato para coleta de dados da função pulmonar.

Métodos de estimativa dos coeficientes da mecânica pulmonar

Uma vez coletados os dados de pressão e vazão, são necessários métodos que estimem os coeficientes que determinam as características mecânicas do sistema ventilatório. Os principais são descritos a seguir.

Método de análise gráfica

Um dos métodos mais simples, a análise gráfica consiste da aplicação direta das equações 1 a 3. A complacência é estimada selecionando-se no gráfico dois pontos sucessivos em que a vazão é zero, dividindo-se o valor da diferença dos volumes pela diferença entre as pressões correspondentes no mesmo instante. Já a resistência é obtida, segundo UHL e LEWIS (1974), tomando os pontos de mesmo volume a meia inspiração e expiração, dividindo-se a variação da pressão pela diferença de vazão registrada entre esses dois pontos.

Método de oclusão das vias aéreas

Recomendado por JUBRAN (1998), o método da oclusão estima parâmetros da mecânica ventilatória cessando o escoamento de ar, em seguida analisando as características do sistema acomodado.

No método mais utilizado, o de oclusão ao término da expiração, percebe-se a queda da pressão de vias aéreas provocada pela acomodação do sistema, fruto da viscoelasticidade e de áreas não-homogêneas, seguida da estabilização em um platô (Figura 16). A partir da relação entre a queda de pressão imediata observada logo após a oclusão e o valor da vazão imediatamente antes da oclusão se tem a resistência. Por outro lado, a relação entre o volume de platô e a pressão registrada fornece o valor da complacência estática (PINO, 1996).

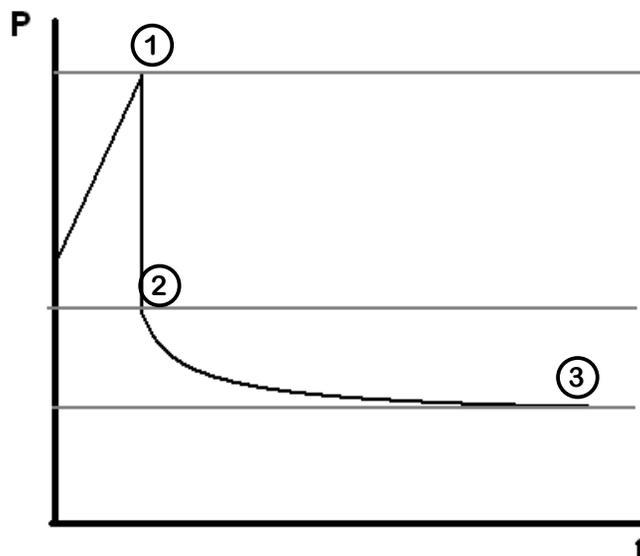


Figura 16 – Gráfico pressão-tempo após oclusão das vias aéreas ao fim da inspiração: oclusão (1), início da retração viscoelástica (2), platô (3).

Método de oscilações forçadas

Este método consiste na determinação dos coeficientes da mecânica ventilatória a partir da determinação da impedância de entrada (Z_{en}) do sistema ventilatório (BATES *et al.*, 2003, GOMES *et al.*, 2000, ALLEN *et al.*, 2004, FUST *et al.*, 2004). Z_{en} é obtida ao se calcular a transformada de Fourier da pressão e vazão, passando-as do domínio do tempo para o domínio da frequência. O número complexo resultante da equação ($Z_{en}(f) = R(f) + iX(f)$) revela o valor da resistência (R) e reatância (X). Para valores de f muito reduzidos, uma grande parcela da reatância é representada pela elastância (BATES *et al.*, 2003).

Método dos mínimos erros quadrados

O Método dos Mínimos Quadrados ou LSM (do inglês: *Least Squares Method*) utiliza o cálculo dos valores de um vetor de parâmetros (Φ) que minimizam o quadrado da diferença entre o resultado estimado (determinado pelo modelo) e os valores medidos (MARQUARDT, 1963), tal que:

$$\Phi = \sum_{t=1}^T [P_{est}(t) - P_{med}(t)]^2 \quad (13)$$

onde P_{est} é a pressão estimada; P_{med} é a pressão medida do sistema; T é o tempo total do sinal.

Por outro lado, o RLS (do inglês: *Recursive Least Squares*), funciona como um filtro adaptativo, no qual a estimativa dos parâmetros é atualizada a cada instante por meio da correção de estimativas prévias a partir de ajustes recursivos (NUCCI *et al.*, 2000). Uma das variáveis determinantes nesse cálculo é a constante (ou fator) de esquecimento, que corresponde a o intervalo de tempo passado do sinal, utilizado para o ajuste dos parâmetros atuais. Constantes de esquecimento pequenas resultam na diminuição da capacidade de eliminação de ruídos da estimativa.

2.4 Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação

A ventilação mecânica (VM) ou artificial é o processo no qual ocorre a insuflação dos pulmões, por ar ou outro gás, promovida por dispositivos mecânicos que auxiliam ou substituem os músculos ventilatórios em sua função. Segundo o Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica (CARVALHO *et al.*, 2007), ela é utilizada com os objetivos de manutenção das trocas gasosas, diminuição do trabalho dos músculos responsáveis pela respiração, redução do consumo de oxigênio e realização de condutas terapêuticas.

Apesar das inegáveis vantagens obtidas com a utilização da VM, desde os primeiros experimentos são observadas lesões teciduais associadas ou induzidas por esse procedimento. Já em 1827, Jean Leroy d'Etoilles menciona a ruptura de pulmões

durante ventilação por pressão positiva com um fole – método de insuflação utilizado na época – e sugere sua solução por meio da criação de uma válvula limitadora de pressão (GEDEON, 2006). Com a evolução dos métodos e equipamentos de ventilação, sua utilização tornou-se mais segura (GEDEON, 2006, WEST, 2005, CHEN *et al.*, 1998); mas ainda potencial geradora de lesões. Em 1974, quase um século e meio após d'ETOILLES, WEBB e TIERNEY (1974) *apud* RICARD *et al.* (2003) relatam com pioneirismo a formação de edema pulmonar em ratos saudáveis ventilados mecanicamente, iniciando uma série de estudos que se seguiriam nessa área, sendo chamada de VILI, do inglês *Ventilator-Induced Lung Injury* (RICARD *et al.*, 2003, AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1999, HALBERTSMA *et al.*, 2005, TERRAGNI *et al.*, 2003).

A VILI tem mais de um mecanismo causal. Os principais são: a) por ruptura da membrana alveolar, decorrente de hiperdistensão provocada pela insuflação com um volume de gás além do suportado pelo alvéolo, sendo chamada de volutrauma (RICARD *et al.*, 2003, AMERICAN THORACIC SOCIETY, 1999, DREYFUS *et al.*, 1988) ; b) estresse tangencial ou por cisalhamento, causado pela abertura e colapso alveolar repetido em função da ventilação com baixo volume corrente, chamado de atelectrauma (RICARD *et al.*, 2003, TERRAGNI *et al.*, 2003) (percebe-se que tanto o volutrauma quanto o atelectrauma estão presentes quando a ventilação ocorre nas regiões de Joelho inferior e superior da curva pressão-volume); c) TERRAGNI *et al.* (2003) citam ainda um mecanismo de lesão denominado biotrauma, que intensifica a lesão já existente em decorrência da reação inflamatória; d) a inativação do surfactante (RICARD *et al.*, 2003), que leva à elevação da tensão superficial alveolar, provoca o aumento da permeabilidade alveolar a pequenos solutos.

3 Materiais e Métodos

Esta pesquisa foi submetida à apreciação do Comitê de Ética em Utilização Animal do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF-UFRJ), tendo sido aprovada sob o registro CEUA-103. Sua execução se deu de acordo com a Lei 11.794/08, que estabelece procedimentos para o uso de animais em pesquisas científicas. A coleta dos dados foi realizada no Laboratório de Fisiologia da Respiração da UFRJ.

3.1 Animais e Preparação

Foram utilizados 14 ratos da raça *Wistar*, machos, saudáveis, com massa corporal desejada entre 250 g e 360 g, idade aproximada de 90 dias, provenientes do biotério do IBCCF-UFRJ, não utilizados em nenhum outro experimento e mantidos em condições adequadas de acomodação e alimentação até o momento do experimento.

Cada rato foi retirado da caixa de contenção, pesado e colocado em uma luva de segurança de couro, para contenção durante a aplicação de sedativo e anestésico, que consistiram em cloridrato de ketamina (König, Argentina) (80 mg/kg) e maleato de midazolam (Eurofarma, Brasil) (5 mg/kg) via intraperitoneal e cloridrato de lidocaína (União Química, Brasil) a 2% (2 ml) por via subcutânea na região cervical anterior.

Após a confirmação da sedação, verificada pela manobra de pinçamento da pata (análise da intensidade da resposta motora ante estímulo doloroso), os animais foram presos em decúbito dorsal horizontal à mesa cirúrgica por esparadrapos colocados nas patas dianteiras, para início da fase de preparação. Um pedaço de pele de aproximadamente 2 cm de diâmetro foi retirado da face anterior da região cervical com uma tesoura Metzenbaum, para a abertura de uma via de acesso à traqueia e a. carótida comum E (Figura 17).

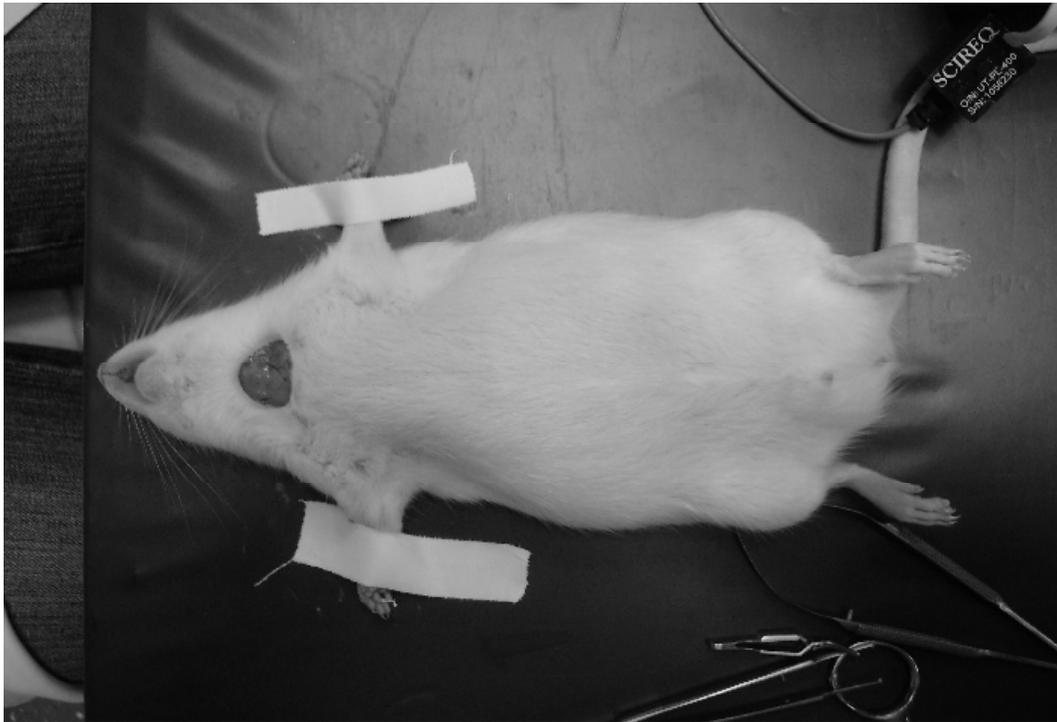


Figura 17 – Rato sedado preso à mesa cirúrgica. Nota-se uma abertura na pele da região cervical anterior, por meio da qual a traqueia e a a. carótida comum E seriam alcançadas.

Os tecidos moles foram então separados por duas pinças Kelly até a exposição da traqueia em sua região média, que foi cortada transversalmente, preenchida por uma cânula de polietileno (Figura 18-A) e amarrada com um fio de algodão (Figura 18-B) para impedir o vazamento de gás. Em seguida, a remoção de secreção intratraqueal foi realizada com uma seringa de polietileno de 10 ml (Figura 18-C) e a a. carótida comum E foi separada dos outros tecidos moles e perfurada para receber um cateter de polietileno 18GA (Arrow, EUA) com solução heparinizada (Figura 18-D), por onde foi obtido o sinal de pressão arterial durante o experimento. Eletrodos Ag/AgCl modelo Red Dot™ (3M, Canadá) foram colocados nas patas para aquisição dos sinais eletrocardiográficos.

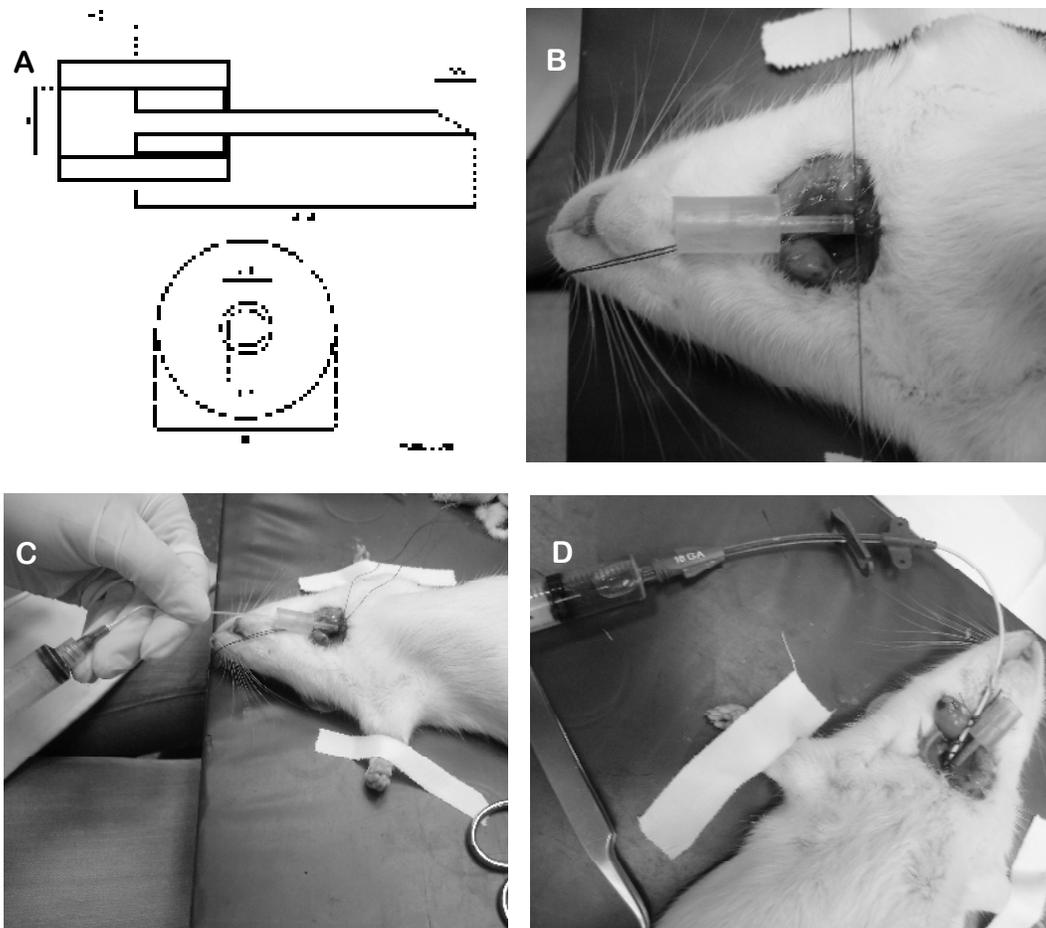


Figura 18 – A) Especificações da cânula intratraqueal; B) colocação da cânula intratraqueal; C) remoção de secreção; D) colocação do cateter na a. carótida comum E.

Em seguida, os ratos foram conectados ao ventilador artificial *Inspira* modelo 557059 (*Harvard Apparatus*, EUA) para pequenos animais e ventilados. Sua atividade muscular foi paralisada com uma injeção de brometo de pancurônio (Cristália, Brasil) na veia peniana (0,3 mg/kg) e nos músculos adutores da coxa (3 ml/kg).

A anestesia foi mantida ao longo do experimento com injeções intraperitoneais de cloridrato de quetamina (40 mg/kg) e maleato de midazolam (2,5 mg/kg) a cada meia hora ou quando fosse percebida resposta motora à manobra de pinçamento da pata. Novas injeções de brometo de pancurônio foram feitas na veia peniana sempre que se notasse atividade dos mm. respiratórios, por meio de queda brusca no sinal de

Pboca durante a expiração, desde que respeitado o intervalo mínimo de meia hora entre cada aplicação.

O tempo máximo aceito para a fase de preparação foi de 1 hora, sendo excluídos da análise os animais para os quais não fosse obedecido este critério.

3.2 Protocolo Ventilatório

Todos os animais foram ventilados em modo volume controlado, com vazão inspiratória constante. Os valores adotados para o controle da ventilação foram: VC de 6 ml/kg, FR de 90 ciclos por minuto, relação entre os tempos inspiratório e expiratório de 1:2, FIO₂ (fração inspirada de O₂) de 21% e PEEP igual a 0 cmH₂O durante a ventilação pré-protocolar. Este intervalo, compreendido entre o fim da preparação do animal e o início da ventilação protocolar, foi reservado para a realização de calibração, verificação dos sinais e estabilização do animal.

Uma representação do protocolo ventilatório pode ser vista na Figura 19. A comparação dos SGP foi feita de modo pareado, alternando a ordem das modalidades de geração de PEEP a cada novo animal. A ventilação com cada sistema ocorreu da mesma maneira: partindo de ZEEP (do inglês *Zero End-Expiratory Pressure*), o animal foi ventilado com dois “degraus” de PEEP gerado pelo método selo d’água, 4 cmH₂O (10’) e 8 cmH₂O (5’) (fase denominada **pré-SGP**). Após uma transição suave para o SGP testado, a ventilação ocorreu com valores de PEEP de 8 cmH₂O (5’), 4 cmH₂O (10’), 1 cmH₂O (10’); sendo estes denominados, respectivamente, **PEEP-8**, **PEEP-4** e **PEEP-1**. Como dito, a transição da fase pré-SGP para a ventilação com PEEP-V foi realizada suavemente, de modo que a PEEP não deveria variar mais que 1 cmH₂O. Para tanto, o sistema de PEEP-V foi ativado e somente em seguida a coluna d’água foi reduzida a zero, de modo a permitir que aquele SGP assumisse o controle.

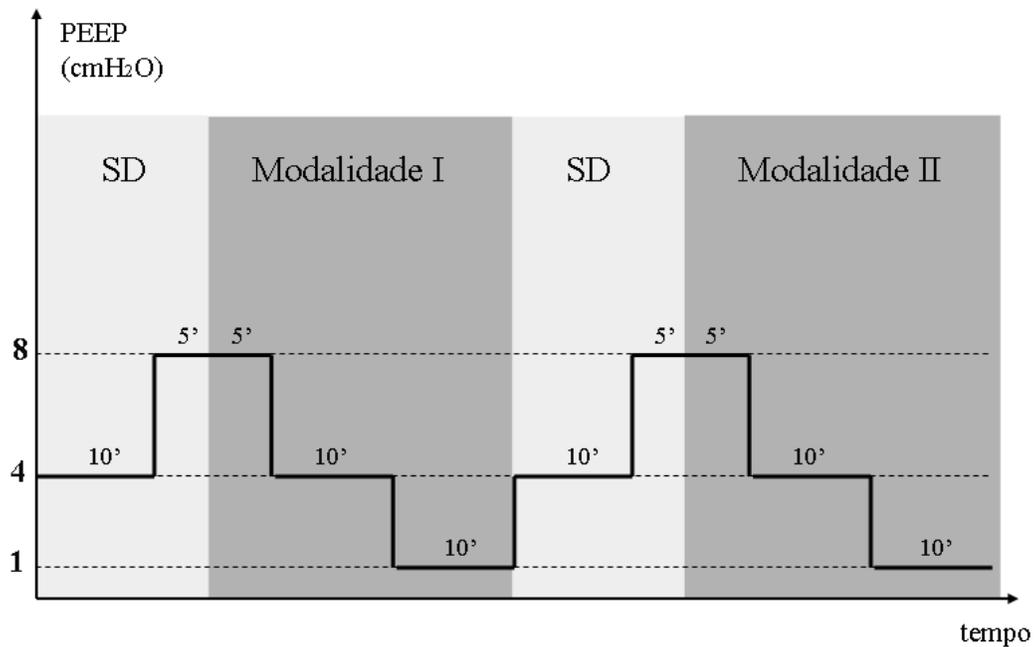


Figura 19 – Protocolo ventilatório – Cada modalidade de geração de PEEP foi testada em degraus de PEEP de 8, 4 e 1 cmH₂O, sendo precedida por dois degraus de PEEP (fase pré-SGP) gerados por selo d'água (SD): 4 e 8 cmH₂O.

Ao final do protocolo ventilatório, os animais foram exsanguinados, via cateter intra-arterial, até que a pressão arterial sistólica atingisse valores inferiores a 20 mmHg e o sinal de ECG mostrasse interrupção da atividade cardíaca. Caso isso não ocorresse, era feita uma laparotomia seguida de secção do ramo descendente da a. aorta e dos vasos do sistema porta hepático. Confirmado o óbito, o animal era descartado.

3.3 Instrumentação de controle e coleta de dados

Uma visão geral da montagem utilizada no experimento pode ser vista na Figura 20.

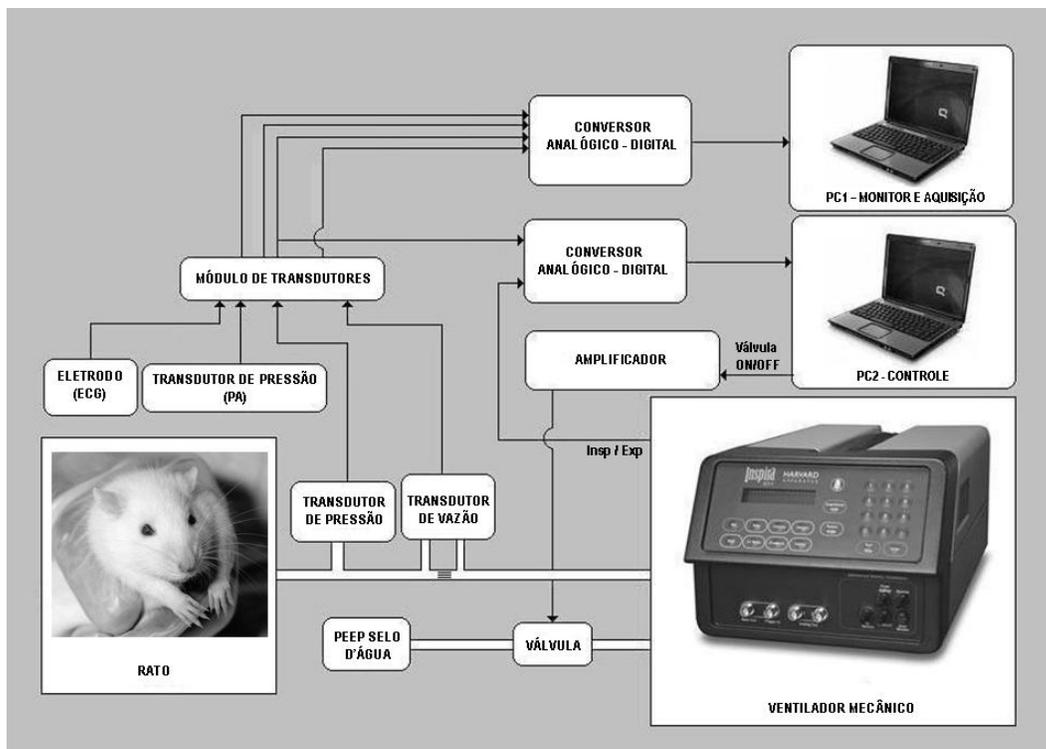


Figura 20 – Diagrama de montagem do experimento. Os sinais de pressão de vias aéreas e vazão ventilatória, obtidos por transdutores localizados no circuito ventilatório, juntamente com os sinais de pressão arterial e ECG foram filtrados e amplificados pelo módulo dos transdutores (SCIREQ, EUA) e digitalizados. Esses dados foram mostrados e armazenados pelo computador de aquisição – PC1. Os sinais analógicos de pressão de vias aéreas foram também digitalizados e, com os sinais de sincronia inspiração/expiração oriundos do ventilador, enviados ao computador de controle (PC2). Esse computador comandou o fechamento/abertura da válvula conectada à saída de ar do ventilador, onde em série, encontrava-se o sistema de geração de PEEP por selo d’água (Imagem do Rato: *Animal: Rat: Lobund-Wistar*, por Janet Stephens – imagem de domínio público).

Aquisição dos sinais

Foram medidos e continuamente gravados os sinais de P boca, vazão ventilatória, pressão arterial (PA) e ECG. A P boca foi mensurada por um transdutor de pressão modelo UT-PDP-02 (SCIREQ, Canadá) e a vazão por um pneumotacógrafo unicapilar (projetado de acordo com o proposto por GIANNELLA-NETO *et al.* (1998), utilizando-se um transdutor diferencial de pressão modelo UT-PDP-02 (SCIREQ, Canadá) com temperatura constante de 38 °C, ambos ligados ao circuito ventilatório

(Figura 21). A PA foi medida por um transdutor de pressão modelo UT-PDP-50 (SCIREQ, Canadá) conectado ao cateter inserido na a. carótida comum E. Para a obtenção do ECG foram empregados 3 eletrodos Ag/AgCl modelo *Red Dot*TM (3M, Canadá) - 2ª derivação (membro anterior direito e membros posteriores).

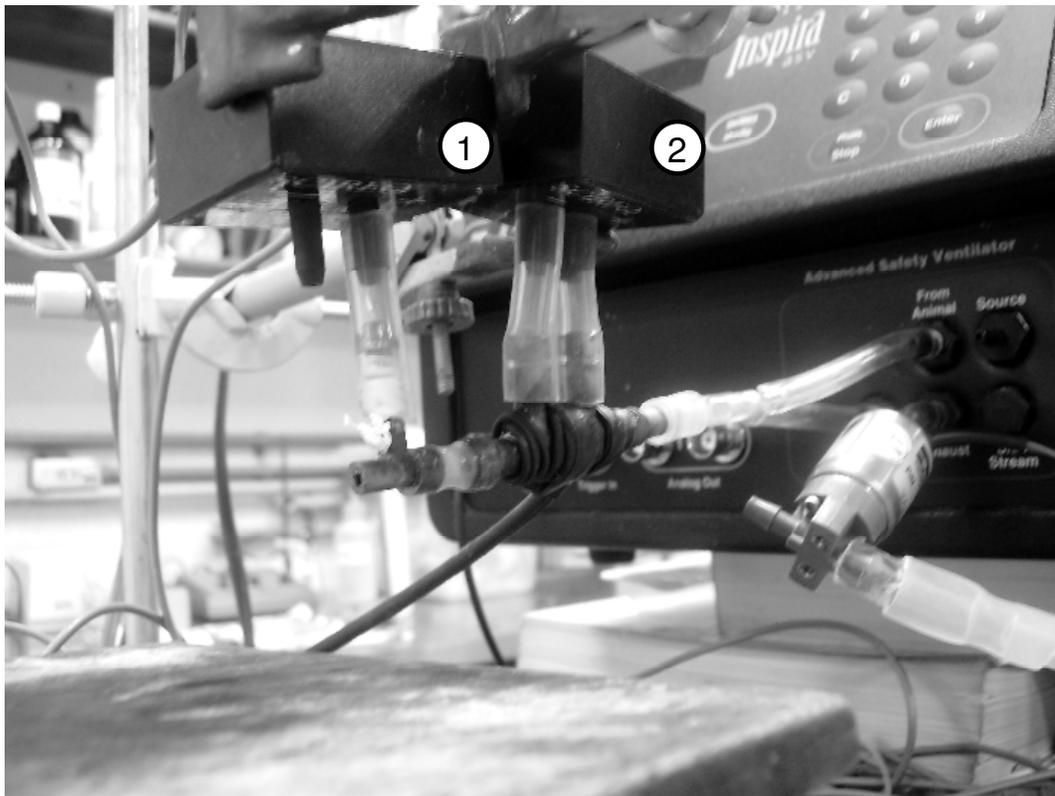


Figura 21 – Transdutores de pressão de vias aéreas (1) e vazão ventilatória (2).

Os sinais analógicos obtidos pelos transdutores foram amplificados e filtrados (filtro passa-baixas de 30 Hz de frequência de corte) pelo módulo de transdutores modelo UT-SCA-08 (SCIREQ, Canadá), para então serem digitalizados pela placa USB-6008 (National Instruments, EUA) com resolução de 12 bits e frequência de amostragem de 1000 Hz. Esses sinais foram adquiridos pelo microcomputador (PC1) modelo X110 (LG[®], Brasil) utilizando o aplicativo DAS (LEP/UFRJ, Brasil) (PINO *et al.*, 2004), com o qual foram exibidos, após conversão de unidades, e armazenados.

Calibração dos transdutores

Calibrações e verificações da linha de base dos sinais foram realizadas antes do início de cada coleta de sinais. Para a calibração dos transdutores de pressão, um circuito constituído por uma seringa e uma coluna de vidro preenchida com água destilada, ligadas por duas válvulas de alavanca de três vias, foi conectado à saída (para o animal) do circuito ventilatório. Na outra extremidade, a conexão entre os transdutores e o ventilador foi obstruída para impedir o escape de ar (Figura 22).

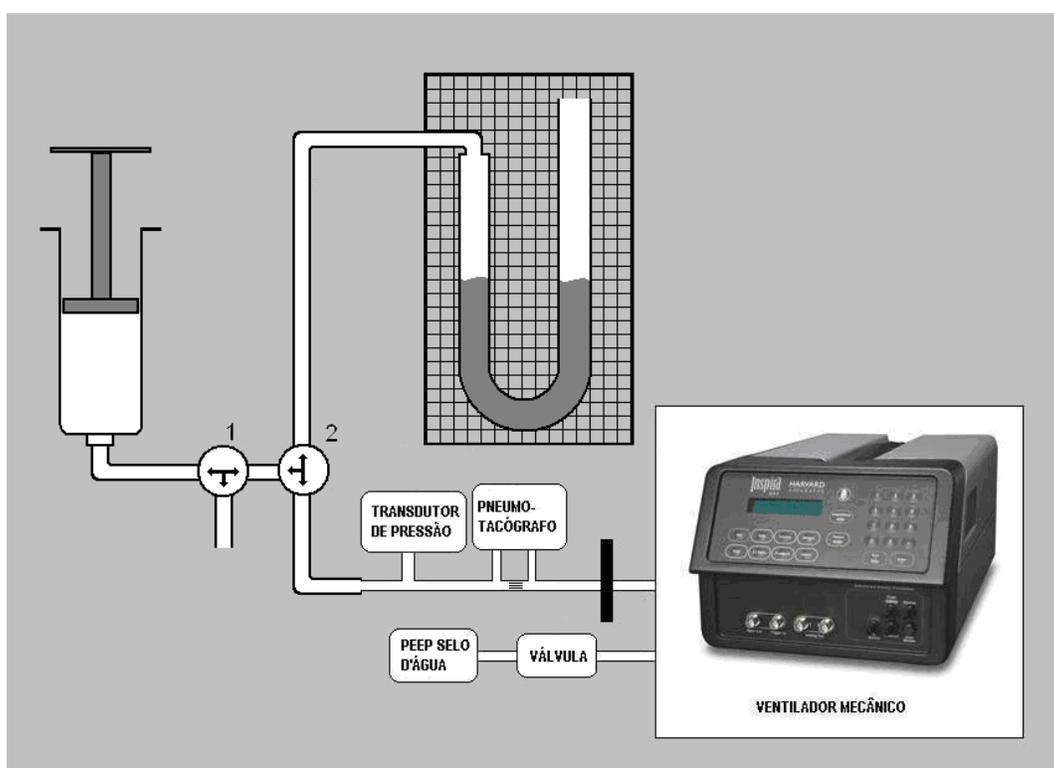


Figura 22 – Circuito de calibração dos transdutores de pressão. Uma seringa foi conectada a duas válvulas de alavanca de três vias. A primeira (marcada com o número 1, na figura) conectava a seringa ao ar atmosférico e a uma segunda válvula (2), que estabelecia a comunicação entre uma coluna de vidro graduada, preenchida com água destilada, e o circuito ventilatório. A faixa negra no circuito, próxima ao ventilador, representa a obstrução deste segmento.

Em seguida, valores progressivos de pressão (de 0 a 40 cmH₂O com passos de 5 cmH₂O) foram obtidos pelo deslocamento de ar do interior da seringa para o restante do circuito e subsequente fechamento da válvula. A cada novo degrau, o valor

medido pelo transdutor, em volts, era armazenado em uma tabela de calibração do programa DAS (LEP/UFRJ, Brasil) (PINO, 2002) juntamente com a correspondente medida de pressão obtida da coluna de calibração, em cmH₂O. Ao final, o coeficiente da reta de regressão obtida com os dados da tabela de calibração era usado como ganho do sinal de pressão. O erro máximo aceito para a calibração dos transdutores de pressão foi de 5 %.

Para a calibração do pneumotacógrafo, foi gravado 1 minuto de ventilação pré-protocolar seguido de 10 segundos de pausa. O arquivo gerado foi, então, aberto com o aplicativo “calibrar_fluxo” (LEP/UFRJ, Brasil), para o cálculo dos coeficientes da curva de calibração (polinômio de 3° grau) que melhor se ajustou aos pontos medidos (SOARES *et al.*, 2008). Esses coeficientes foram utilizados como ganho para o sinal de vazão.

Geração de PEEP

Os SGP foram ligados, em série, à saída de gás do ventilador para a atmosfera, como visto na Figura 23. A PEEP-V utilizou o sistema de controle baseado no tempo, desenvolvido por GIANNELLA-NETO *et al.* (2010). Ao final da inspiração, o ventilador enviava ao computador de controle (PC2) a informação de que a expiração se iniciaria. De posse desse dado, o PC2 mantinha a válvula VAC-20 (Parker, EUA) aberta, permitindo a expiração, até que o tempo calculado pelo controle da PEEP-V fosse alcançado e a válvula fechada novamente.

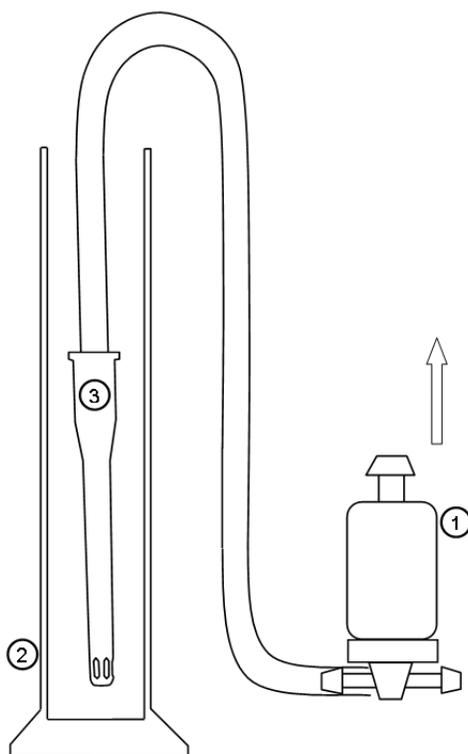


Figura 23 – Montagem dos SGP – A válvula (1), conectada à saída de ar do ventilador (seta) para a atmosfera, foi montada em série com o sistema de PEEP-SD (2), que contou com a inclusão de um difusor de bolhas (3).

Já o sistema de PEEP-SD foi feito a partir de um tubo de silicone com a extremidade ligada a um difusor cilíndrico de polietileno, com orifícios laterais na extremidade distal (Figura 23). O difusor, a capa de um cateter intra-venoso 18 GA (JELCO®, USA) foi colocado em água destilada armazenada em uma proveta. O controle da PEEP se deu pelo ajuste manual da altura da coluna d'água, observando-se o valor mínimo de PEEP medido, ciclo a ciclo, pelo DAS.

Durante a utilização da PEEP-SD a válvula da PEEP-V permaneceu aberta, e durante o uso da PEEP-V a pressão gerada pela coluna d'água foi zerada.

3.3 Processamento dos dados

Mecânica ventilatória e pressão arterial

Os dados foram processados com o programa “Mecânica” (PINO *et al.*, 2002), desenvolvido em ambiente Matlab® versão 2007a (*Mathworks*®, EUA), com o qual foram selecionados os últimos 150 s de sinal em cada degrau, realizada a verificação visual da qualidade dos sinais e corrigido a linha de base da vazão. Feita a correção, o volume era calculado por meio da integral numérica do sinal de vazão, e ajustado. Esse ajuste era feito em duas etapas: primeiramente, o ganho de cada semiciclo expiratório da vazão foi ajustado de modo a garantir que o volume expirado fosse igual ao inspirado; em seguida, o volume expiratório final tinha seu valor modificado para zero.

Os dados de elastância, resistência de vias aéreas e inertância foram estimados pelo método de Mínimos Quadrados Recursivo (RLS), com constante de tempo de 10 s, adotando-se modelos unicompartimentais da equação do movimento: linear (Equação 6) e com resistência e elastância não lineares acrescido de um elemento inercial (Equação 9). A PEEP foi estimada a partir da média de P_{boca} nos últimos 30 ms de cada ciclo ventilatório. Foram calculados também, a cada ciclo, a pressão de pico da abertura de vias aéreas, a vazão expiratória máxima e o tempo em que o volume de ar, na expiração, cai até 36,8% do volume inspirado – $T_{36,8\%}$. O $\%E_2$ foi calculado com base na Equação 8.

Além de dados da mecânica ventilatória, também foi calculada a pressão arterial média (PAM), estimada a partir da média numérica da pressão arterial, em janelas de 0,35 s.

Análise estatística

Utilizando-se o Matlab®, foram calculados a média, mediana e desvio padrão dos sinais nos 150 s finais de cada degrau de PEEP, para cada animal. A diferença

entre as medianas da PAM nos degraus de 4 cmH₂O e 8 cmH₂O foram determinadas para a análise da resposta da PAM a um degrau de PEEP.

Para comparação das variáveis, obtidas com cada SGP, foi utilizado o teste de postos sinalizados de Wilcoxon, considerando valor-p < 0,05 para determinação da significância.

4 Resultados

Dos 14 ratos utilizados inicialmente na pesquisa, apenas 13 foram selecionados para análise. A exclusão se deu porque o tempo máximo aceitável para a preparação (1 hora) foi ultrapassado. Os tempos de preparação e ventilação, ilustrados na Figura 24, apresentaram medianas iguais a 23 e 105 min, respectivamente. Outras informações, como massa corporal, ordem de execução do protocolo, e volume corrente utilizado encontram-se na Tabela 2.

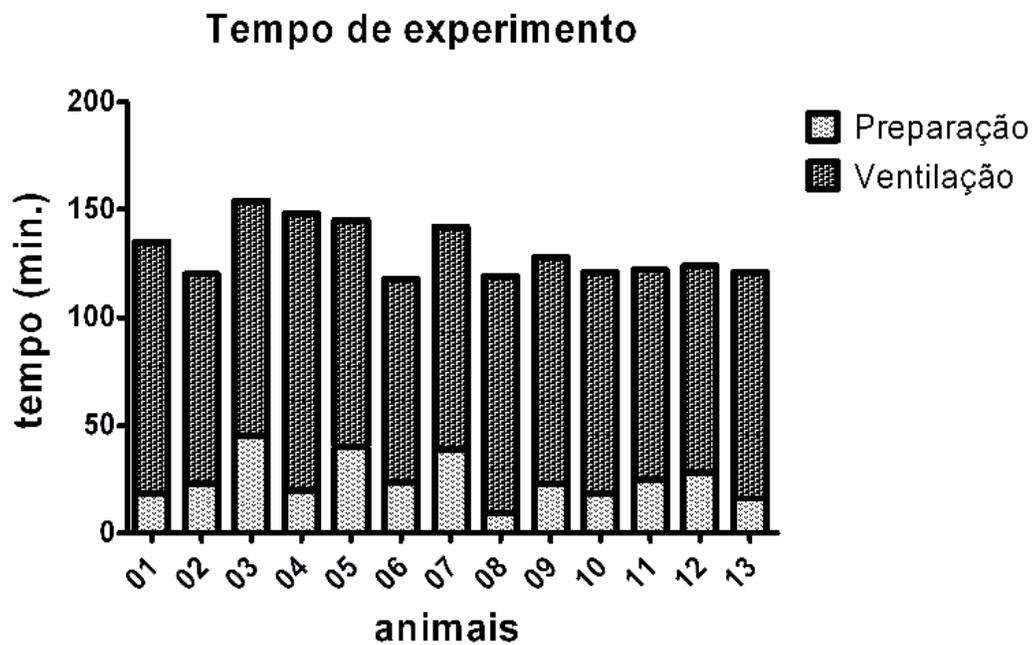


Figura 24 – Representação do tempo de experimento de cada animal.

Tabela 2 – Características experimentais

Identificação	Sequência de ventilação	Massa corporal (g)	Volume corrente (ml)
Rato 01	SD – V	340	2,04
Rato 02	V – SD	355	2,13
Rato 03	SD – V	320	1,92
Rato 04	V – SD	310	1,86
Rato 05	SD – V	280	1,68
Rato 06	V – SD	345	2,07
Rato 07	SD – V	330	1,98
Rato 08	V – SD	270	1,62
Rato 09	SD – V	350	2,10
Rato 10	V – SD	260	1,56
Rato 11*	SD – V	—	—
Rato 11	V – SD	250	1,50
Rato 12	SD – V	280	1,68
mediana [p25 p75]	—	320 [280 340]	1,92 [1,68 2,04]

* Animal excluído da análise

4.1 Mecânica Ventilatória

A Figura 25 apresenta as curvas de pressão de P_{boca} e vazão obtidas durante a ventilação no degrau PEEP-8, gerado por PEEP-V e PEEP-SD. Valores medianos de P_{boca} média são mostrados na Tabela 3. Como se pode observar, não houve diferença estatisticamente significativa entre as pressões médias de abertura de vias aéreas nas fases pré-SGP anteriores ao uso de PEEP-V e PEEP-SD. Contudo, durante a ventilação com os SGP testados, foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre as modalidades em todos os degraus de PEEP (negrito). Nos três degraus, a P_{boca} média observada com o uso da PEEP-V foi sempre menor que sua correspondente com PEEP-SD.

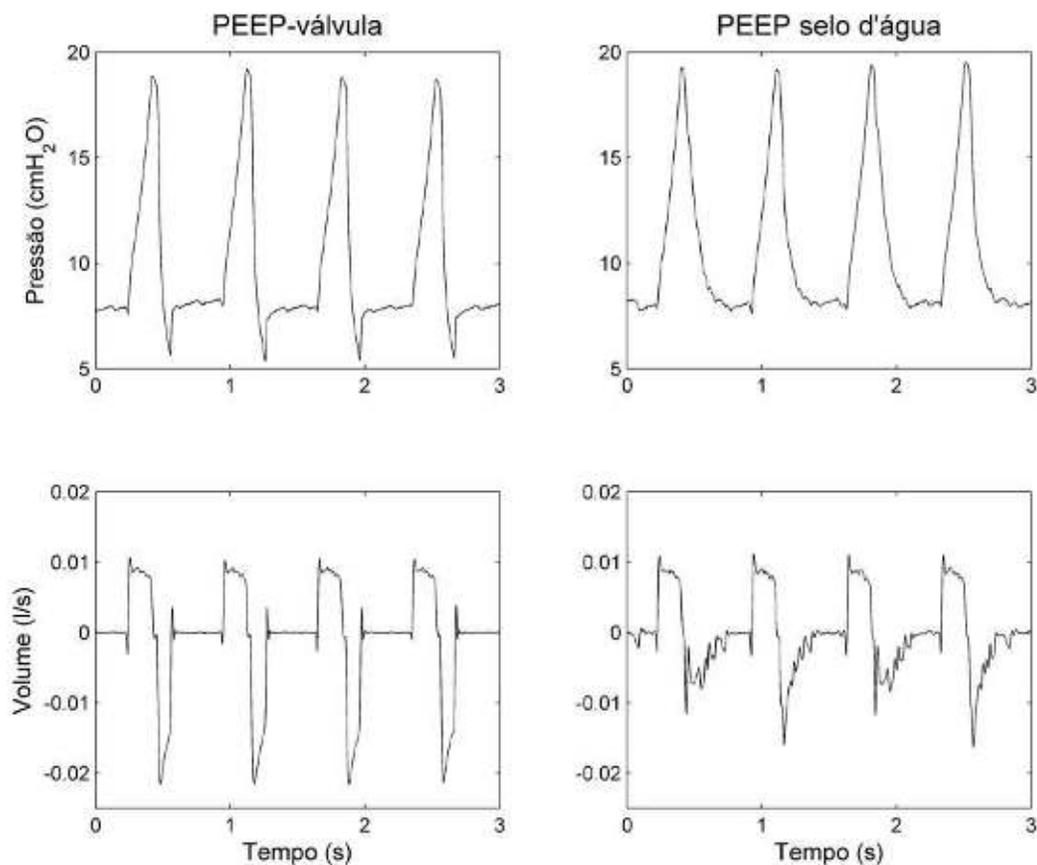


Figura 25 – Sinais de pressão de abertura vias aéreas e vazão obtidos durante a ventilação com PEEP de 8 cmH₂O gerada por PEEP-válvula e PEEP selo d'água.

Tabela 3 – P boca média***

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
Pré-SGP	6,68 [6,37 6,73]	6,57 [6,26 6,75]	0,0681
PEEP 8	10,64 [10,19 10,86]	9,78 [9,50 9,85]	2,0·10⁻⁴
PEEP 4b	6,54 [6,31 6,61]	5,85 [5,73 5,88]	2,0·10⁻⁴
PEEP 1	3,87 [3,65 4,01]	3,61 [3,46 3,64]	2,0·10⁻⁴

* em cmH₂O

** formato: mediana [1º quartil 3º quartil].

Os valores medianos das pressões de pico medidas na abertura de vias aéreas (PIP – *Peak Inspiratory Pressure*) são mostrados na Tabela 4. Com um valor-p de $2 \cdot 10^{-4}$, o único degrau a apresentar diferença estatisticamente significativa entre os SGP foi o PEEP-8. Nesse degrau a PIP mediana durante o uso da PEEP-SD foi 18,6 cmH₂O, em comparação aos 17,39 cmH₂O obtidos com a PEEP-V.

Tabela 4 – Pressão de pico da abertura de vias aéreas (PIP)*

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
Pré-SGP	12,70 [12,43 13,25]	12,57 [12,15 13,24]	0,2439
PEEP 8	18,60 [16,80 19,03]	17,39 [16,56 18,35]	$2,0 \cdot 10^{-4}$
PEEP 4	12,27 [11,94 12,54]	12,08 [11,85 12,34]	0,0547
PEEP 1	10,30 [10,10 10,71]	10,26 [10,19 10,49]	0,1272

* em cmH₂O

Como pode ser visualizado na Tabela 5, os valores de PEEP medidos foram próximos aos esperados para todos os degraus. Percebe-se também que o uso da PEEP-SD resultou em valores maiores de PEEP que o uso da PEEP-V. Embora seja estatisticamente significativa, a maior diferença entre as medianas dos dois métodos foi de 0,09 cmH₂O, no degrau PEEP-1, não sendo considerada clinicamente relevante.

Tabela 5 – PEEP medida*

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
Pré-SGP	4,06 [4,02 4,09]	4,07 [3,96 4,09]	0,6848
PEEP 8	8,04 [7,94 8,09]	7,97 [7,94 8,02]	$5,0 \cdot 10^{-4}$
PEEP 4	4,09 [4,04 4,14]	4,01 [3,98 4,03]	0,0034
PEEP 1	1,11 [1,02 1,17]	1,02 [0,94 1,05]	0,0327

* em cmH₂O

Os valores de $T_{36,8\%}$ para cada degrau de PEEP e SGP são mostrados na Tabela 6. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os SGP nos degraus Pré-SGP e PEEP-1, com valores-p de 0,946 e 0,0574, respectivamente. Apesar da ausência de diferença nestes degraus, sua presença foi constatada nos degraus PEEP-8 e PEEP-4, com valores consideravelmente menores durante o uso da PEEP-V quando comparada à PEEP-SD. A diferença, progressivamente menor com a queda da PEEP, é mostrada na Figura 26.

Tabela 6 – Tempo de queda do volume expiratório – $T_{36,8\%}$ *.

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
Pré-SGP	137,40 [130,68 153,85]	143,97 [129,05 153,57]	0,946
PEEP 8	137,24 [131,88 146,25]	86,4 [79,43 89,56]	$2,0 \cdot 10^{-4}$
PEEP 4	142,45 [133,19 158,27]	104,18 [95,28 110,20]	$2,0 \cdot 10^{-4}$
PEEP 1	125,33 [115,90 136,26]	117,92 [107,11 127,20]	0,0574

* em ms.

Um comportamento semelhante foi observado com a análise da máxima vazão expiratória: percebeu-se a existência de diferença estatisticamente significativa entre os SGP apenas nos degraus PEEP-8 e PEEP-4 (Tabela 7). Maiores vazões expiratórias máximas foram observadas durante a ventilação com a PEEP-V durante estes degraus de PEEP.

Tabela 7 – Máxima vazão expiratória*

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
Pré-SGP	$1,35 \cdot 10^{-2}$ [$1,30 \cdot 10^{-2}$ $1,43 \cdot 10^{-2}$]	$1,37 \cdot 10^{-2}$ [$1,26 \cdot 10^{-2}$ $1,45 \cdot 10^{-2}$]	0,8926
PEEP 8	$1,45 \cdot 10^{-2}$ [$1,39 \cdot 10^{-2}$ $1,55 \cdot 10^{-2}$]	$1,90 \cdot 10^{-2}$ [$1,83 \cdot 10^{-2}$ $2,04 \cdot 10^{-2}$]	$2,0 \cdot 10^{-4}$
PEEP 4	$1,37 \cdot 10^{-2}$ [$1,32 \cdot 10^{-2}$ $1,40 \cdot 10^{-2}$]	$1,57 \cdot 10^{-2}$ [$1,50 \cdot 10^{-2}$ $1,63 \cdot 10^{-2}$]	$1,05 \cdot 10^{-2}$
PEEP 1	$1,47 \cdot 10^{-2}$ [$1,43 \cdot 10^{-2}$ $1,49 \cdot 10^{-2}$]	$1,43 \cdot 10^{-2}$ [$1,40 \cdot 10^{-2}$ $1,47 \cdot 10^{-2}$]	0,0547

* em l/s.

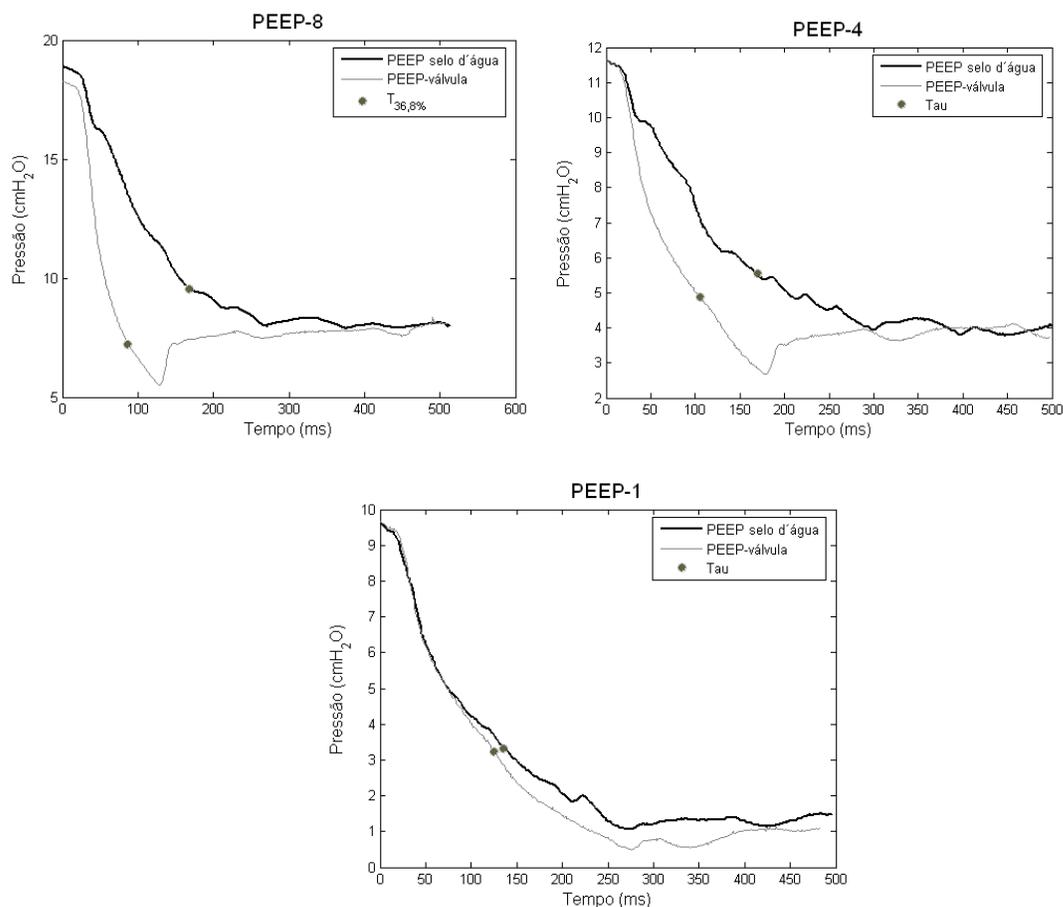


Figura 26 – Queda do volume durante a expiração – As imagens mostram a curvas de P boca durante um semiciclo expiratório nos degraus PEEP-8, PEEP-4 e PEEP-1 obtidas durante o uso de PEEP-V e PEEP-SD. As marcações nas curvas correspondem ao instante em que o volume de ar no interior do pulmão corresponde a 36,8% do volume inicial da expiração ($T_{36,8\%}$).

Mecânica ventilatória – modelo linear

Foram estimadas a elastância do sistema ventilatório e a resistência de vias aéreas, a partir da análise com o modelo unicompartimental linear. Seus valores, em um animal, ao longo do período de ventilação protocolar, podem ser vistos juntamente com o sinal de P_{boca} e a PEEP estimada, na Figura 27.

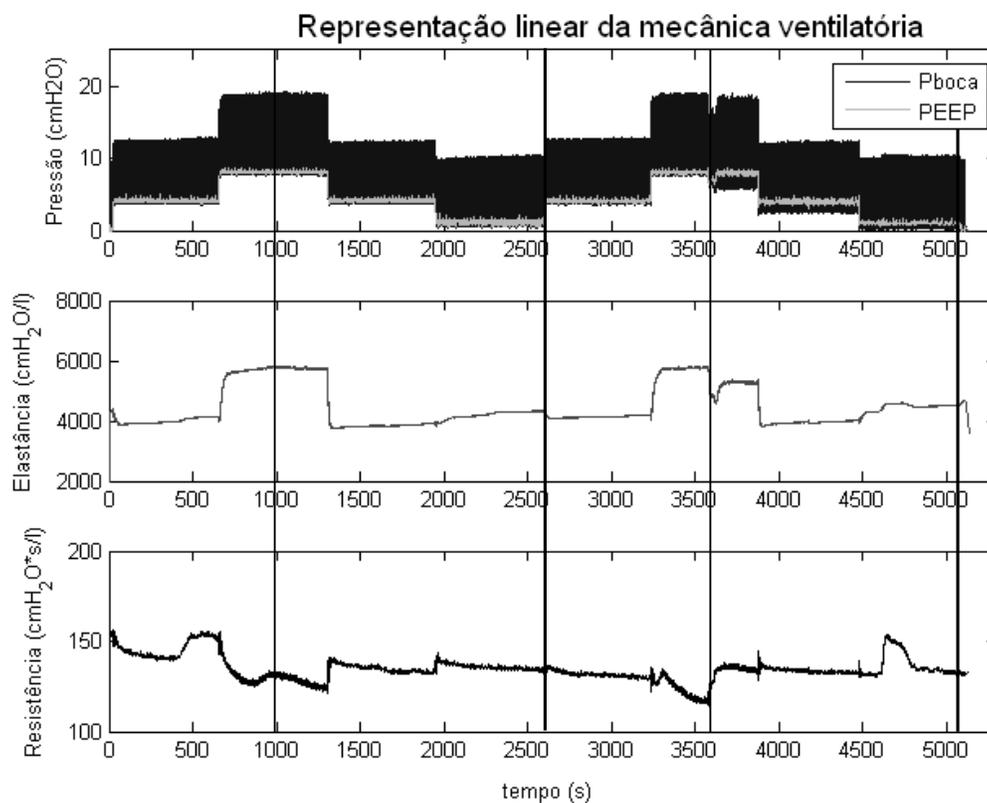


Figura 27 – Dados de mecânica ventilatória de um rato, estimada com modelo linear unicompartimental. As linhas verticais demarcam os instantes em que ocorreram os términos da fase pré-SGP (linha delgada) e da ventilação com o SGP testado (linha espessa).

Nas Tabelas 8 a 11 estão agrupadas as medianas e intervalos interquartis das médias e desvios-padrão da elastância e resistência nos degraus “Pré-SGP”, “PEEP-8”, “PEEP-4” e “PEEP-1”, respectivamente. Estão presentes também os valores-p da comparação entre os SGP em cada degrau.

Tabela 8 – Mecânica ventilatória: Pré-SGP

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
Elastância - média (cmH ₂ O/l)	4,86·10³ [4,43·10 ³ 5,05·10 ³]	4,73·10³ [4,31·10 ³ 5,15·10 ³]	0,3396
Elastância - dp (cmH ₂ O/l)	15,48 [10,61 29,20]	10,93 [10,22 24,72]	0,6355
Resistência - média (cmH ₂ O·s/l)	149,70 [128,80 162,32]	133,99 [129,99 170,79]	0,946
Resistência – dp (cmH ₂ O·s/l)	1,52 [0,80 4,10]	2,30 [0,87 4,90]	0,6355

Tabela 9 – Mecânica ventilatória: PEEP 8

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
Elastância - média (cmH ₂ O/l)	5,89·10³ [5,58·10 ³ 6,37·10 ³]	5,31·10³ [4,94·10 ³ 6,00·10 ³]	2,0·10⁻⁴
Elastância - dp (cmH ₂ O/l)	15,09 [12,64 20,06]	44,86 [33,69 63,36]	2,0·10⁻⁴
Resistência - média (cmH ₂ O·s/l)	115,78 [105,55 133,79]	146,42 [130,18 173,71]	0,0681
Resistência – dp (cmH ₂ O·s/l)	1,28 [0,95 1,50]	2,68 [1,82 8,97]	0,0266

Tabela 10 – Mecânica ventilatória: PEEP 4

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
Elastância - média (cmH ₂ O/l)	4,21·10³ [4,00·10 ³ 4,84·10 ³]	4,32·10³ [3,90·10 ³ 4,67·10 ³]	0,3396
Elastância – dp (cmH ₂ O/l)	17,38 [15,15 21,86]	19,80 [12,23 27,09]	0,6848
Resistência - média (cmH ₂ O·s/l)	130,74 [122,51 153,11]	142,56 [132,57 178,47]	0,3396
Resistência – dp (cmH ₂ O·s/l)	1,44 [1,04 2,12]	1,31 [0,75 2,98]	1

Tabela 11 – Mecânica ventilatória: PEEP 1

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
Elastância - média (cmH ₂ O/l)	4,92·10³ [4,43·10 ³ 5,53·10 ³]	4,95·10³ [4,42 5,39·10 ³]	0,7354
Elastância – dp (cmH ₂ O/l)	24,33 [16,44 34,54]	23,70 [19,03 48,96]	0,5879
Resistência - média (cmH ₂ O·s/l)	133,48 [125,20 171,77]	133,39 [127,36 163,86]	0,8926
Resistência – dp (cmH ₂ O·s/l)	1,57 [1,35 3,20]	0,96 [0,83 1,79]	0,4973

Como pode ser visto na Tabela 8, não houve diferença entre os degraus Pré-SGP para nenhuma das variáveis analisadas. Essa diferença foi encontrada apenas no degrau PEEP-8, com menor elastância média e maiores desvios-padrão da elastância e resistência durante o uso da PEEP-V.

Mecânica ventilatória – modelo não-linear com inércia

A Figura 28 reúne os sinais de P_{boca}, PEEP, e as curvas estimadas a partir da utilização do modelo unicompartimental não linear e inercial da mecânica ventilatória.

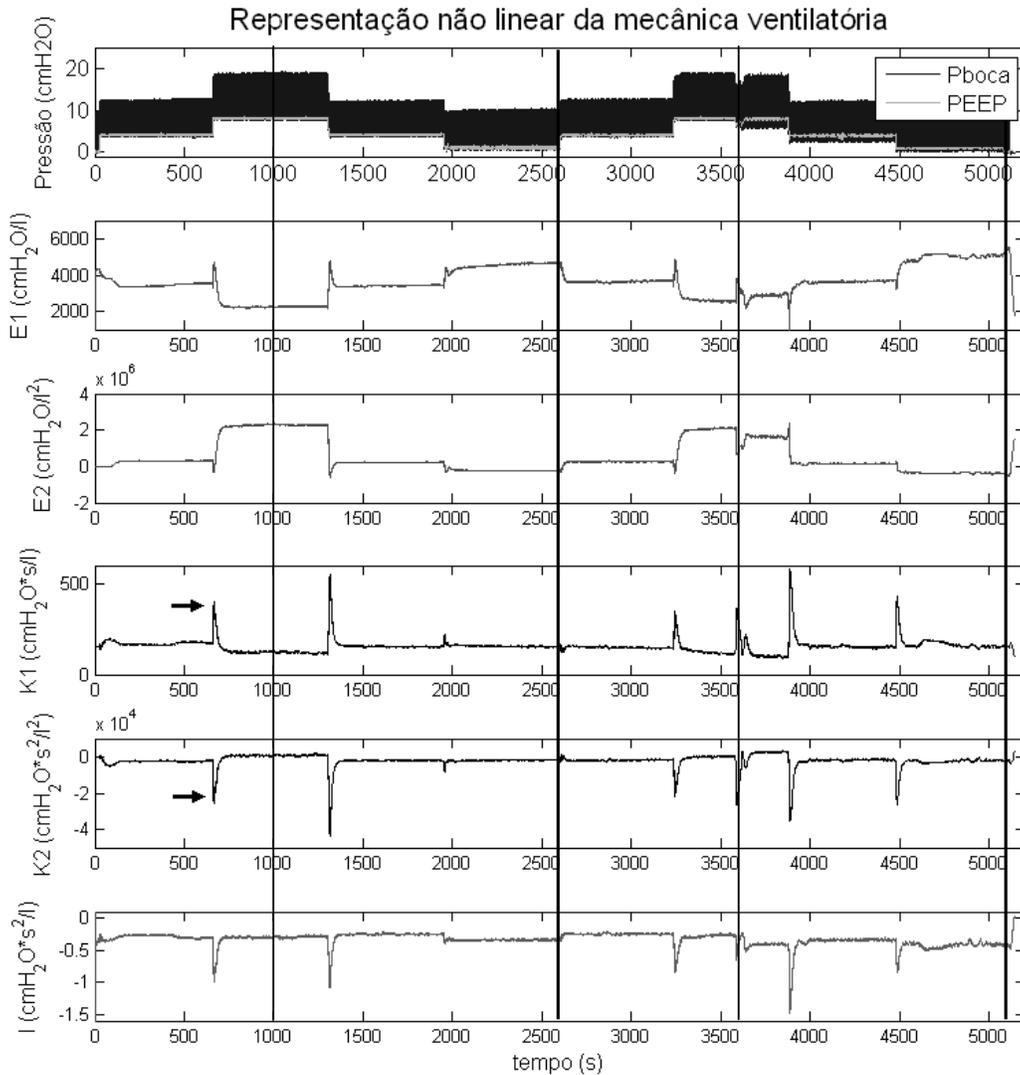


Figura 28 – Dados da mecânica ventilatória de um animal, estimada com modelo unicompartimental não linear com presença de inércia. São mostradas as curvas de Pboca, PEEP, parcelas da elastância do SR e resistência independentes da vazão (E1 e K1, respectivamente), parcelas da elastância do SR e resistência dependentes da vazão (E2 e K2, respectivamente) e inércia (I). As espículas observadas nos sinais de K1, K2 e I (setas negras) são efeitos resultantes da transição de degraus de PEEP. As linhas verticais demarcam os instantes em que ocorreram os términos da fase pré-SGP (linha delgada) e da ventilação com o SGP testado (linha espessa).

As tabelas 12 a 15 resumam os dados de mecânica ventilatória obtidos durante os degraus Pré-SGP, PEEP-8, PEEP-4 e PEEP-1, respectivamente. A análise

utilizando o modelo não linear também não revelou diferença estatisticamente significativa entre os SGP no degrau Pré-SGP, para todas as variáveis.

Tabela 12 – Mecânica ventilatória: Pré-SGP

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
E1 média (cmH ₂ O/l)	$4,40 \cdot 10^3$ [3,68·10 ³ 4,65·10 ³]	$4,24 \cdot 10^3$ [3,70·10 ³ 4,84·10 ³]	0,6848
E1 dp (cmH ₂ O/l)	26,86 [17,83 44,6]	33,84 [20,03 40,57]	0,8926
E2 média (cmH ₂ O/l ²)	$2,48 \cdot 10^5$ [1,60·10 ⁵ 3,57·10 ⁵]	$2,10 \cdot 10^5$ [1,61·10 ⁵ 3,27·10 ⁵]	0,2439
E2 dp (cmH ₂ O/l ²)	$1,38 \cdot 10^4$ [1,00·10 ⁴ 2,43·10 ⁴]	$1,81 \cdot 10^4$ [1,22·10 ⁴ 2,44·10 ⁴]	0,8394
K1 média (cmH ₂ O·s/l)	147,49 [124,15 177,30]	144,57 [135,29 153,02]	0,4548
K1 dp (cmH ₂ O·s/l)	3,48 [2,80 7,06]	3,59 [2,40 7,87]	0,946
K2 média (cmH ₂ O·s ² /l ²)	-371,96 [-1484,39 1535,12]	22,34 [-1549,78 1579,46]	0,6848
K2 dp (cmH ₂ O·s ² /l ²)	279,25 [226,21 405,06]	337,97 [194,27 459,33]	1
I média (cmH ₂ O·s ² /l)	-0,271 [-0,316 -0,196]	-0,259 [-0,319 -0,232]	0,8926

No degrau PEEP-8 (Tabela 13), observou-se a existência de diferença estatisticamente significativa entre as características mecânicas do SR durante a ventilação com PEEP-SD e PEEP-V. Os desvios-padrão de E1, E2 e K1 foram maiores e E2 e I médios menores durante o uso da PEEP-V.

Tabela 13 – Mecânica ventilatória: PEEP-8

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
E1 média (cmH ₂ O/l)	2,91·10³ [2,37·10 ³ 3,32·10 ³]	2,92·10³ [2,50·10 ³ 3,63·10 ³]	0,1909
E1 dp (cmH ₂ O/l)	25,20 [22,24 37,67]	96,60 [63,54 180,45]	5,0·10⁻⁴
E2 média (cmH ₂ O/l ²)	22,86·10⁵ [19,23·10 ⁵ 25,03·10 ⁵]	16,19·10⁵ [14,56·10 ⁵ 19,65·10 ⁵]	0,0024
E2 dp (cmH ₂ O/l ²)	2,11·10⁴ [1,63·10 ⁴ 3,19·10 ⁴]	7,5·10⁴ [4,40·10 ⁴ 10,96·10 ⁴]	5,0·10⁻⁴
K1 média (cmH ₂ O·s/l)	117,60 [96,75 121,82]	100,31 [98,55 125,12]	0,7354
K1 dp (cmH ₂ O·s/l)	3,66 [2,85 4,23]	7,03 [4,89 13,82]	0,0398
K2 média (cmH ₂ O·s ² /l ²)	561,35 [158,33 2558,67]	2792,83 [1951,01 3593,54]	0,1677
K2 dp (cmH ₂ O·s ² /l ²)	352,58 [268,79 385,77]	624,66 [238,59 969,88]	0,4143
I média (cmH ₂ O·s ² /l)	-0,242 [-0,319 -0,176]	-0,410 [-0,596 -0,380]	2,0·10⁻⁴

No degrau PEEP-4 (Tabela 14) a diferença entre os SGP se manteve apenas para a E2 e I médias, ainda maiores durante o uso da PEEP-SD.

Tabela 14 – Mecânica ventilatória: PEEP 4

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
E1 média (cmH ₂ O/l)	3,94·10³ [3,49·10 ³ 4,56·10 ³]	4,01·10³ [3,61·10 ³ 4,54·10 ³]	0,4548
E1 dp (cmH ₂ O/l)	24,67 [21,04 43,07]	33,68 [27,76 49,86]	0,5417
E2 média (cmH ₂ O/l ²)	1,92·10⁵ [1,04·10 ⁵ 2,66·10 ⁵]	1,48·10⁵ [-0,13·10 ⁵ 2,18·10 ⁵]	0,0398
E2 dp (cmH ₂ O/l ²)	1,33·10⁴ [0,91·10 ⁴ 3,21·10 ⁴]	1,99·10⁴ [1,45·10 ⁴ 3,34·10 ⁴]	0,1677
K1 média (cmH ₂ O·s/l)	142,67 [114,77 156,08]	140,95 [126,64 161,73]	0,6355
K1 dp (cmH ₂ O·s/l)	3,21 [2,74 4,29]	3,52 [2,73 6,02]	0,6355
K2 média (cmH ₂ O·s ² /l ²)	-554,45 [-1451,11 1638,88]	-194,28 [-594,37 1602,75]	0,3757
K2 dp (cmH ₂ O·s ² /l ²)	243,80 [232,07 398,06]	317,40 [199,57 372,48]	0,7354
I média (cmH ₂ O·s ² /l)	-0,244 [-0,285 -0,172]	-0,405 [-0,462 -0,324]	5,0·10⁻⁴

Já no degrau PEEP-1 (Tabela 15), E2 média passou a ser maior durante o uso da PEEP-V, juntamente com K2 média. I média, por outro lado, continua menor durante o uso deste SGP.

Tabela 15 – Mecânica ventilatória: PEEP 1

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
E1 média (cmH ₂ O/l)	5,35·10³ [4,85·10 ³ 6,20·10 ³]	5,43·10³ [5,00·10 ³ 6,23·10 ³]	0,3054
E1 dp (cmH ₂ O/l)	42,66 [29,34 50,57]	45,03 [30,39 72,55]	0,6848
E2 média (cmH ₂ O/l ²)	-3,46·10⁵ [-6,01·10 ⁵ -2,73·10 ⁵]	-4,28·10⁵ [-6,93·10 ⁵ -3,60·10 ⁵]	0,0215
E2 dp (cmH ₂ O/l ²)	1,60·10⁴ [1,06·10 ⁴ 2,97·10 ⁴]	1,59·10⁴ [1,29·10 ⁴ 3,64·10 ⁴]	0,7869
K1 média (cmH ₂ O·s/l)	141,27 [118,90 155,54]	151,59 [134,60 179,32]	0,0681
K1 dp (cmH ₂ O·s/l)	3,43 [2,56 7,37]	2,81 [2,59 4,32]	0,4143
K2 média (cmH ₂ O·s ² /l ²)	385,28 [-1391,91 2168,11]	-1620,55 [-2803,14 1581,19]	0,0266
K2 dp (cmH ₂ O·s ² /l ²)	208,52 [191,68 559,68]	223,23 [160,04 373,30]	0,7869
I média (cmH ₂ O·s ² /l)	-0,364 [-0,398 -0,227]	-0,421 [-0,523 -0,352]	0,0215

A partir do cálculo do %E₂ foi observada a presença de diferença estatisticamente significativa entre os SGP apenas no degrau PEEP-8, tendo a PEEP-válvula apresentado o menor valor. Analisando cada SGP isoladamente, não foi encontrada diferença estatisticamente significativa entre os %E₂ dos degraus Pré-SGP e PEEP-4, utilizando PEEP-V ou PEEP-SD. Os valores medianos desse índice para cada SGP e os valores-p da sua comparação são mostrados na Tabela 16.

Tabela 16 – Percentual de E₂ (%E₂)

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
Pré-SGP	8,90 [#] [6,16 17,21]	8,07 [§] [6,65 13,57]	0,2439
PEEP 8	60,48 [57,80 66,84]	52,31 [50,06 59,45]	0,0081
PEEP 4	7,41 [#] [4,35 13,30]	6,47 [§] [-0,58 9,65]	0,0574
PEEP 1	-14,19 [-21,43 -11,70]	-17,86 [-23,57 -14,03]	0,0215

#, § - Ausência de diferença estatisticamente significativa entre os degraus de PEEP.

4.2 Hemodinâmica

Os valores de PAM durante a ventilação com os SGP testados nos degraus já mencionados são vistos na Tabela 17. Como é possível observar, não houve diferença estatisticamente significativa entre as PAM, durante o uso de cada SGP, em todos os degraus.

Tabela 17 – Pressão arterial média*

	PEEP-SD	PEEP-V	Valor-p
Pré-SGP	123,89 [96,21 133,13]	130,42 [87,34 137,89]	0,7869
PEEP 8	84,03 [71,69 112,61]	83,40 [78,09 110,75]	0,5417
PEEP 4	112,58 [87,75 132,17]	114,81 [99,64 123,67]	0,8926
PEEP 1	109,23 [89,93 138,01]	112,98 [103,21 125,77]	0,6848

*em mmHg.

Apesar disso, o comportamento da PAM face às mudanças dos degraus de PEEP não foi estático ou constante. Na Figura 29, onde são mostrados os sinais de PEEP e P_{boca}, é possível perceber a relação inversa entre as duas variáveis. O

coeficiente de correlação de Spearman resultante da comparação entre a variação da PAM, em relação à inicial, e a PEEP foi de -0,319 e -0,269 para PEEP-SD e PEEP-V, respectivamente.

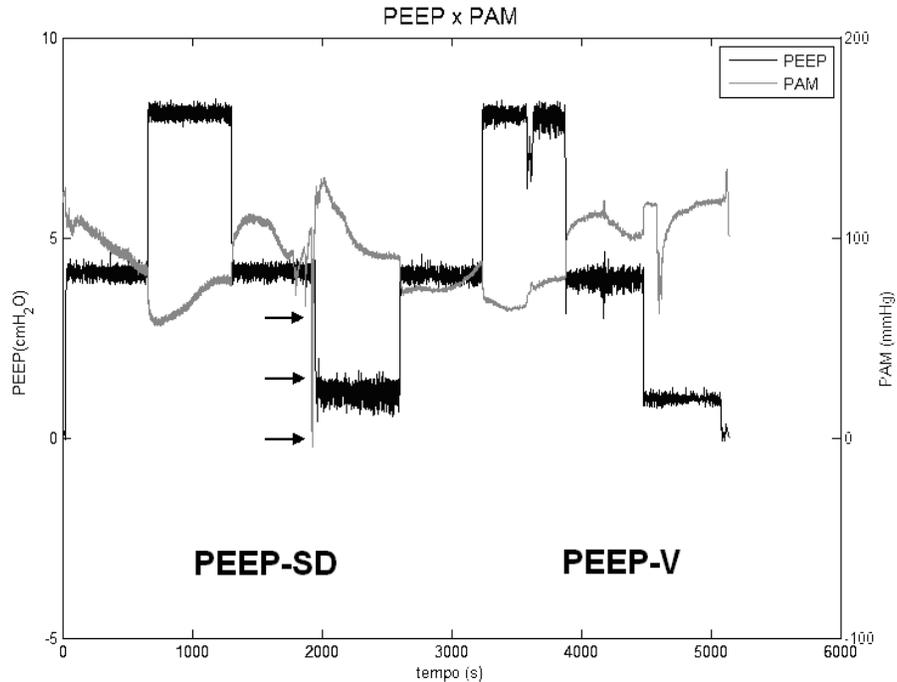


Figura 29 – Relação entre PAM e PEEP estimada. Percebe-se a relação inversa entre as duas curvas. As setas negras indicam um artefato no sinal de PAM.

A análise da resposta da PAM frente a uma mudança de degrau de PEEP de 4 para 8 cmH₂O (Pré-SGP → PEEP-8), considerando o valor absoluto da diferença, revelou valores medianos de queda semelhantes com os dois SGP. Essa diferença foi de 23,6 [10,3 38,4] mmHg durante o uso da PEEP-V e 20,0 [12,6 40,0] mmHg durante o uso da PEEP-SD. Sua análise estatística revelou não haver diferença significativa entre os dois grupos (valor-p=0,786). A Figura 30 representa a distribuição dos valores de queda da PAM.

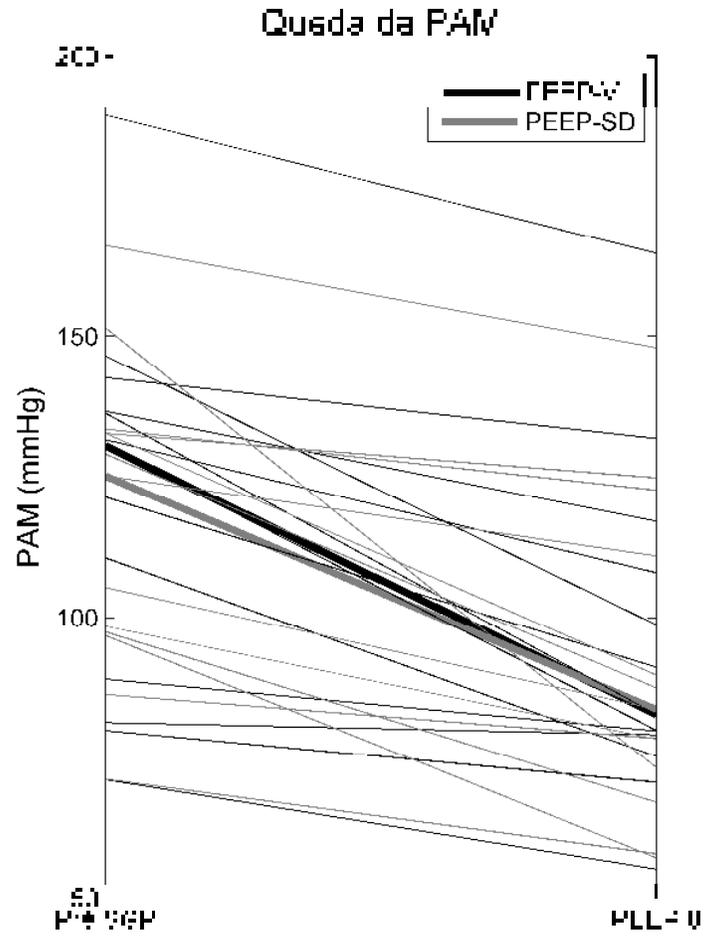


Figura 30 – Distribuição dos valores de pressão arterial média (PAM) nos degraus pré-SGP (4 cmH₂O) e PEEP-8 (8 cmH₂O). As linhas delgadas representam a transição da PAM em cada animal, enquanto as linhas espessas representam a transição entre valores medianos de PAM de cada degrau de PEEP.

5 Discussão

Ainda que diferentes sob determinados aspectos, a PEEP-válvula e a PEEP selo d'água obtiveram sucesso semelhante na tarefa de geração de PEEP. Os valores obtidos com o uso dos dois SGP foram muito próximos aos esperados, mesmo que, algumas vezes, diferentes entre si sob a ótica da estatística.

Essa diferença, caracterizada pela tendência da PEEP-SD de gerar valores superiores aos do outro SGP em todos dos degraus, não apresenta relevância clínica, visto que o valor mediano máximo da diferença foi de, aproximadamente, 0,1 cmH₂O. A provável explicação para esse comportamento vem da forma de ajuste da PEEP-SD, realizada manualmente. Mesmo sendo eficaz, esse sistema de ajuste demanda atenção e tempo por parte do operador, o que possivelmente deu vantagem ao controle semi-automático da PEEP-V.

Apesar do tempo de execução do protocolo ventilatório para cada SGP (30 minutos) e dos degraus de PEEP utilizados, a ausência de diferença estatisticamente significativa observada entre as fases pré-SGP, para todas as variáveis analisadas, sugere que não houve viés decorrente do protocolo experimental escolhido que diminuísse a confiabilidade dos dados obtidos para a comparação entre os SGP.

5.1 Mecânica Ventilatória

Os resultados obtidos confirmaram a hipótese inicial de que os SGP testados gerariam respostas diferentes da mecânica ventilatória. Essa diferença foi, em grande parte, explicada pela influência de cada SGP no comportamento do SR ao longo da expiração; em especial, na pressão de vias aéreas.

Como mostrado, por exemplo, por PINO (1996), a queda da pressão expiratória pode ser aproximada por uma curva exponencial cuja equação representativa (Equação 10) é rerepresentada a seguir:

$$Palv(t) = Pmotriz \cdot e^{-t/\tau} + Pconst \quad (10)$$

Com base na análise dessa equação, era esperado que a P boca média durante o uso da PEEP-V fosse menor que durante o uso da PEEP-SD. A expectativa veio da hipótese de que a PIP seria a mesma para os dois SGP quando comparados de graus de PEEP de mesmo valor; e que a Pconst seria menor na PEEP-V, sendo igual à pressão atmosférica neste SGP e à soma da pressão atmosférica com o valor de PEEP desejado na PEEP-SD.

Entretanto, a PIP não pôde ser considerada igual para os dois SGP em PEEP-8. A diferença (+1,2 cmH₂O) durante o uso de PEEP-SD, nesse degrau, sugere que outros fatores além da diferença das pressões de base são também responsáveis pela maior P boca média. Considerando-se que o animal foi ventilado em modo volume controlado, o que garantiria que o volume corrente e a vazão inspiratória (e, conseqüentemente, a pressão resistiva) fossem os mesmos, independentemente do degrau de PEEP ou SGP utilizado, a diferença nas PIP seria provocada por diferenças nos valores da PEEP ou nas características mecânicas do SR, decorrentes, por exemplo, do padrão expiratório gerado pelo SGP. Tendo em vista que a diferença nos valores das PEEP entre os SGP são mínimas e estão presentes em todos os degraus, diferentemente da PIP (presente apenas em PEEP-8), a última opção parece ser a mais provável explicação para esse fenômeno, merecendo maior atenção em estudos posteriores.

LIM e WAGNER (2003) ventilaram ratos *Wistar* utilizando ajustes ventilatórios iguais aos deste trabalho (Vc de 6 ml/kg e PEEP de 1, 4 e 8 cmH₂O) e obtiveram

resultados de PIP diferentes para os degraus de 1 (7,5 cmH₂O) e 8 cmH₂O (21,3 cmH₂O). Infelizmente os autores não informaram qual o SGP utilizado.

Além da P boca média, a maior vazão máxima expiratória na PEEP-V também pode ser explicada pela maior P motriz gerada durante o uso deste SGP. A ausência de diferença na resistência de vias aéreas e a menor elastância estimada, que poderia resultar em um τ ligeiramente menor para a PEEP-V, corroboram esta afirmação.

Dado que o volume expirado foi o mesmo para os dois SGP, já era esperado que a maior vazão expiratória da PEEP-V resultasse em um menor tempo expiratório. Assim como a vazão expiratória máxima, a diferença entre os valores de T_{36,8%} foi tão maior quanto maior a diferença nas pressões motrizes, o que explica a ausência de diferença estatisticamente significativa no degraú PEEP-1.

Elastância do SR

Como relatado, a utilização do modelo linear da equação do movimento revelou a existência de diferença estatisticamente significativa entre as elastâncias médias apenas no degraú PEEP-8, com maiores valores gerados durante a utilização da PEEP-SD. O resultado obtido a partir do modelo com elastância não linear foi similar. Contudo, a divisão do componente elástico em uma parcela dependente e outra não dependente do volume permitiu que houvesse melhor compreensão dos mecanismos responsáveis pelos resultados obtidos.

A ausência de diferença estatisticamente significativa nas médias dos componentes da elastância não dependentes do volume (E_1) entre os SGP para todos os degraus indicou que os ciclos ventilatórios ocorreram sob as mesmas condições iniciais de pressão e volume alveolar quando comparados os SGP. Em outras palavras, ocorreram na mesma região da curva pressão-volume.

Por outro lado, as médias dos componentes da elastância dependentes do volume (E_2) foram significativamente diferentes entre os SGP para todos os degraus de PEEP, sendo sempre menores durante o uso da PEEP-V. Uma possível justificativa

para esse resultado foi o tempo expiratório deste SGP. Quanto menor o tempo gasto na expiração efetiva, menor a parcela do ciclo ventilatório que se passa sob pressões elevadas (como pode ser visto na Figura 26), resultando em menores valores de E_2 . Mas, contrariando as expectativas, esses menores valores de E_2 não resultaram em menores valores significativos de $\%E_2$ em todos os degraus. Como observado na Tabela 16, a diferença entre os SGP esteve presente apenas nos degraus PEEP-8 e PEEP-1, com menor valor médio para a PEEP-V. Contudo, a também menor PIP da PEEP-V no degrau PEEP-8 teria uma parcela de responsabilidade pelos menores valores de E_2 estimados para esse SGP nesse degrau.

Resistência das vias aéreas

Ainda que não tenha havido diferença estatisticamente significativa na resistência (linear) média de vias aéreas, quando comparados os SGP, o valor-p encontrado (0,068) no degrau PEEP-8 poderia indicar que a resistência estimada é diferente durante a ventilação com PEEP mais altas, sendo maior durante o uso da PEEP-V. Entretanto, essa diferença é diminuída quando a comparação é feita a partir do modelo não linear com inertância. Com a inclusão do componente inercial na equação, estatisticamente diferente entre os SGP nesse degrau, os valores-p de K1 e K2 foram 0,073 e 0,167, respectivamente. SULLIVAN *et al.* (1976) e JANDRE e MODESTO (2008) demonstraram que a inclusão desse componente reduz o erro na estimativa dos outros coeficientes da equação que descreve a ventilação; o que concorda com a hipótese de que grande parte da inertância foi representada pela resistência de vias aéreas no modelo linear.

Quando comparados os valores médios de K1 entre os degraus, percebeu-se que o valor médio de K1 foi inversamente proporcional ao valor da PEEP empregada. A provável explicação para este fenômeno é que, não sendo totalmente rígidas, as vias aéreas sofrem deformações quando submetidas a pressões diferentes, aumentando seu raio interno com o aumento da sua pressão interna. Pela análise da

equação de Poiseuille (Equação 4), sabe-se que o valor da resistência de um tubo é inversamente proporcional ao seu raio. Desta forma, supõe-se que quanto maior a pressão interna das vias aéreas, menor será o valor da resistência medida, desde que mantida sua integridade estrutural. A descrição da relação de dependência entre essas variáveis, em ratos por HIRAI *et al.* (1999) e em camundongos por SLY *et al.* (2003), reforçam a hipótese.

Diferentemente das médias, os desvios-padrão de K e K1 foram significativamente diferentes entre os SGP no degrau PEEP-8, sendo maior com PEEP-V. Acredita-se que o motivo para esta diferença esteja relacionado às (também maiores) vazões expiratórias deste SGP no mesmo degrau, como pode ser visto na Tabela 7. Quanto maior a vazão expiratória, maior seria a pressão resistiva e, conseqüentemente, maior o volume de muco deslocado das vias aéreas de pequeno calibre para as de maior calibre. Seu acúmulo alteraria a área transversal da via, variando a resistência estimada e aumentando seu desvio-padrão.

A grande quantidade de secreção produzida por boa parte dos animais (visível na saída da cânula intratraqueal em alguns momentos) foi, provavelmente, a principal responsável pela vasta amplitude de valores de K2 média para os dois SGP. Outro fator de erro associado pode ter sido a forma da curva de vazão inspiratória.

Inertância do SR

Contrariando as expectativas, as inertâncias estimadas foram negativas em todos os degraus e SGP. Isso representa uma impossibilidade física, já que implicaria em um aumento do componente inercial da P boca durante a desaceleração do gás ou o contrário durante a aceleração.

Outros autores (ROCHA, 2009, ALBUQUERQUE, 2010) também relataram a obtenção valores negativos para a inertância durante a utilização de ratos como modelos em estudos de mecânica ventilatória. Possivelmente, esse fenômeno reflete

uma limitação do modelo unicompartimental não linear (Equação 9), evidenciada pelas características mecânicas da ventilação dos animais utilizados.

Apesar do possível viés na estimativa das inertâncias, é provável que os outros coeficientes que caracterizam a mecânica ventilatória não tenham sido influenciados significativamente. ROCHA (2009) mostrou que a inclusão da inertância não influencia outras variáveis, como o $\%E_2$, podendo até mesmo melhorar estimativas distorcidas por atrasos no sinal.

5.2 Hemodinâmica

A ventilação com PEEP-V não resultou em valores diferentes de pressão arterial média, como observado na Tabela 17. Tendo em vista que a VM com PEEP aumenta a pressão intratorácica, reduzindo a pós-carga do ventrículo esquerdo do coração e a PA (LUECKE *et al.*, 2005), imaginou-se que a menor P_{boca} média obtida com a PEEP-V (9,78 cmH₂O contra 10,64 cmH₂O obtidos com PEEP-SD) se refletiria em menores valores de PAM. Possivelmente, a diferença entre as P_{bocas} médias de cada SGP, no mesmo degrau, não foi suficientemente grande para que esse efeito ocorresse.

5.3 PEEP-válvula e a Inversão da relação I:E

Sendo um método recente de geração de PEEP, não existem muitas referências na literatura que descrevam resultados do uso da PEEP-V *in vivo*. Levando em consideração a Pconst utilizada, o SGP que mais se aproxima da PEEP-V é a ventilação com IRIE (Inversão da Razão entre os tempos Inspiratório e Expiratório). Em ambos os SGP, a Pconst é igual à pressão atmosférica e a expiração é

interrompida abruptamente visando a garantir a PEEP desejada, seja pelo fechamento momentâneo de uma válvula seguido de pausa (PEEP-V) ou pelo início de um novo ciclo ventilatório (IRIE). Tendo em vista essa similaridade, optou-se por comparar os resultados obtidos com o uso da PEEP-V aos obtidos com a IRIE, presentes na literatura.

Diferentemente do que foi observado na PEEP-V quando comparada à PEEP-SD, a pressão média de vias aéreas foi maior durante a ventilação com IRIE quando comparada a outro SGP na maioria dos trabalhos consultados (EAST, 1992, LESSARD, 1995, YANOS *et al.*, 1998). A provável explicação para o incremento da pressão média de vias aéreas vem do aumento do tempo inspiratório absoluto resultante da inversão. A comparação entre as pressões expiratórias médias de vias aéreas, isoladamente, poderia fornecer melhores informações sobre o comportamento desse SGP.

Ainda que sejam similares sob vários aspectos, a PEEP-V pode apresentar vantagem em relação à IRIE em virtude da pausa expiratória que se segue ao fechamento da válvula no primeiro SGP. KACMARECK *et al.* (1995) demonstraram que a ventilação de um modelo de pulmão multicompartimental, utilizando a IRIE, resultou na geração de PEEP inadvertida nos segmentos com constante de tempo expiratório elevada. A pausa expiratória da PEEP-V pode ser suficiente para que ocorra o reequilíbrio pressórico entre as unidades pulmonares, minimizando o aparecimento da PEEP inadvertida.

5.4 Implicações clínicas

Com base no que foi observado e discutido, é possível inferir sobre como as diferenças e similaridades nas respostas ao uso de cada SGP repercutiriam no atendimento a pacientes que necessitem de suporte ventilatório.

Os menores valores de P_{boca} ao longo da expiração e os menores valores de T_{36,8%} durante o uso da PEEP-V sugerem que as unidades alveolares se esvaziariam mais rapidamente durante o uso desse SGP. Como consequência, ficariam hiperdistendidas por um período menor, o que poderia diminuir a intensidade da lesão associada. CASETTI *et al.* (2002) observaram que menores tempos (no caso, inspiratórios) estão associados a menor lesão pulmonar. Por outro lado, o maior tempo com menores volumes não significaria maior lesão, já que o mecanismo para sua geração seria a reabertura do alvéolo colapsado e não o tempo até o colapso. Essa hipótese é reforçada pelos valores %E₂ obtidos para PEEP-8 e PEEP-1.

Contudo, a não-homogeneidade do pulmão deve ser levada em conta. Considerando as regiões pulmonares com diferentes constantes de tempo expiratórias, a expiração mais rápida da PEEP-V faria com que no instante do fechamento da válvula a pressão em algumas unidades alveolares fosse superior à PEEP desejada enquanto em outras seria inferior. Isso poderia favorecer o colapso de regiões com menor constante de tempo, gerando recrutamento cíclico e lesão. Além disso, se a pausa expiratória da PEEP-V não for suficientemente grande para que ocorra o equilíbrio pressórico das unidades alveolares, aquelas com maior constante de tempo seriam ventiladas com pressões sempre maiores que a PEEP desejada (PEEP intrínseca), aumentando a distensão alveolar (no caso de PEEP elevada) e, conseqüentemente, a lesão tecidual.

5.5 Limitações do estudo

Embora tenha alcançado sucesso na obtenção de resultados confiáveis para a comparação dos SGP, este estudo apresenta limitações referentes ao modelo animal adotado e ao protocolo para obtenção dos dados da mecânica ventilatória.

MARTIN *et al.* (2010) chamaram atenção para a morbidez dos roedores utilizados como controle em experimentos laboratoriais. De acordo com o autor, a oferta contínua e ilimitada de alimento associada ao sedentarismo e à falta de estímulos ambientais favorece o aparecimento de sobrepeso e hipertensão arterial, dentre outras alterações. Tendo em vista que a criação dos animais empregados neste estudo foi feita utilizando-se os métodos tradicionais, criticados por MARTIN *et al.* (2010), a pesquisa é enviesada pela impossibilidade de se considerar os animais completamente saudáveis.

Outro fator de limitação do estudo foi a presença de secreção em grande quantidade nas vias aéreas dos animais. Embora possa ter prejudicado a análise das características mecânicas do SR (principalmente da resistência de vias aéreas), a secreção provavelmente foi uma resposta fisiológica ao processo de ventilação invasiva. Tendo em mente o já mencionado Princípio da Incerteza do Fenótipo, de BATES e IRVIN (2003), percebeu-se que embora a eliminação da secreção das vias aéreas do animal permitisse a obtenção de dados que representassem melhor as características mecânicas das vias aéreas, o animal se afastaria da sua condição de normalidade frente aos estímulos recebidos.

Foram percebidos também distúrbios periódicos (a cada 30 ciclos ou 20,5 s) nas curvas de P_{boca}, representados por platôs nos instantes iniciais da inspiração (Figura 31). O RLS, por promover uma filtragem passa-baixas do sinal, diminuiu a influência desses platôs nos dados estimados de mecânica ventilatória. Foi feita então a estimativa com o LSM, que revelou a presença de espículas na curva de resistência de vias aéreas coincidentes no tempo com os platôs na curva de P_{boca} (Figura 32). Tendo em vista que os distúrbios foram de baixa magnitude e frequência, e mantiveram um comportamento regular independentemente do SGP ou degrau de PEEP utilizado, acredita-se que não exerceram influência significativa nos resultados deste estudo.

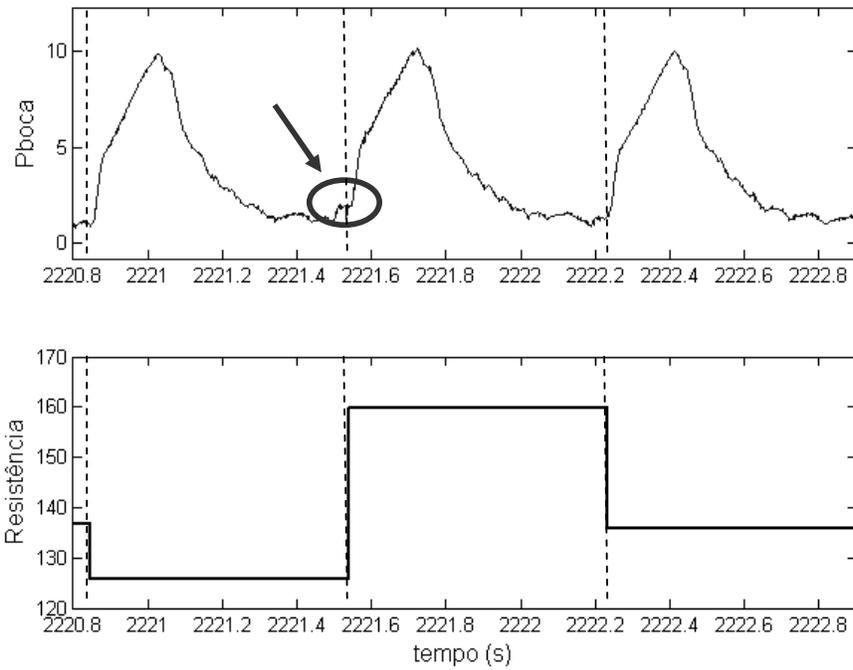


Figura 31 – Pausa periódica no início da inspiração (seta no gráfico superior) e o aumento resultante na resistência de vias aéreas estimada pelo método de mínimos quadrados (gráfico inferior, no qual se percebe um valor estimado para cada ciclo). As linhas tracejadas delimitam cada ciclo ventilatório.

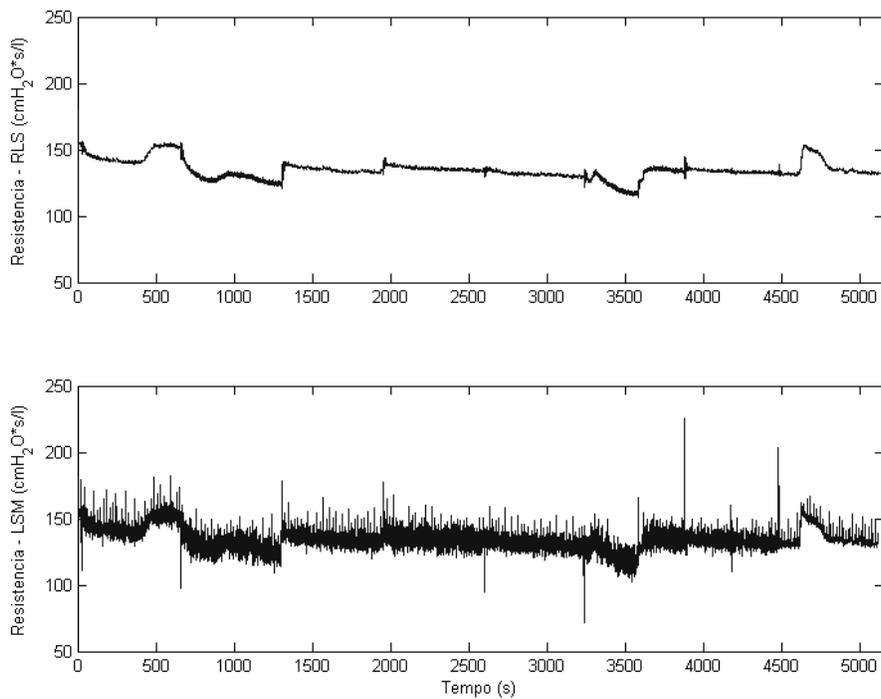


Figura 32 – Curvas de resistência das vias aéreas estimada com RLS (superior) e LSM (inferior).

Os dados obtidos representam apenas as características mecânicas resultantes de um período curto de ventilação em cada degrau (10 minutos) e SGP (40 minutos). A possibilidade de que tempos maiores de exposição aos SGP provoquem alterações mecânicas não observáveis com o protocolo atual limita a extrapolação dos resultados deste trabalho para a VM prolongada.

6 Conclusão

A PEEP-válvula e a PEEP selo d'água cumpriram satisfatoriamente sua tarefa de gerar PEEP durante a ventilação *in vivo*. Ainda que semelhantes sob vários aspectos, esses SGP se mostraram diferentes no modo como influenciaram a resposta mecânica da ventilação.

A P_{const} próxima de zero na equação que representa o decaimento da pressão expiratória na PEEP-V explicou o menor tempo expiratório e a sempre menor P_{boca} expiratória durante o uso desse SGP. Essas características provavelmente foram responsáveis pelos menores valores de E_2 e $\%E_2$ durante o uso da PEEP-V, indicando menor distensão alveolar em PEEP mais elevadas. Apesar disso, não houve diferença significativa entre as resistências de vias aéreas obtidas com cada SGP.

Embora seu custo seja maior que o do sistema de PEEP selo d'água, a PEEP-válvula apresentou uma série de vantagens operacionais. Além do menor volume, seu automatismo foi um agente facilitador na execução de protocolos prolongados ou que exijam manobras com intervalos de tempo precisos. Esses atributos, somados à similaridade do comportamento da PAM entre os métodos, conferem à PEEP-válvula grande potencial de utilização clínica, não apenas em ventiladores artificiais, mas também como componente de sistemas de suporte ventilatório que requerem o ajuste de PEEP.

Entretanto, outras pesquisas são necessárias para que sejam verificadas as respostas mecânicas ao uso desses SGP durante a ventilação prolongada e em modelos que representem desordens do sistema respiratório. Além disso, a formação de lesão associada à ventilação, bem como de outras alterações teciduais, deve ser investigada para confirmar ou refutar as hipóteses sugeridas neste trabalho.

7 Referências bibliográfica

ABBAS, A.K., LICHTMAN, A.H., 2004, **Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System**. 2 ed. Philadelphia, USA, Saunders.

ALBUQUERQUE, F. J., 2010, **Monitorização da mecânica respiratória de camundongos durante ventilação artificial**. Dissertação de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

ALLEN, G., BATES, J.H.T. "Dynamic mechanical consequences of deep inflation in mice depend on type and degree of lung injury". **Journal of Applied Physiology**. v. 96, pp. 293-300, 2004.

AMERICAN THORACIC SOCIETY, "International Consensus Conferences in Intensive Care Medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS". **American Journal of Respiratory Critical Care and Medicine**. v. 160, pp. 2118-2124, 1999.

AVANZOLINI, G., BARBINI, P., CAPPELLO, A., *et al.* "Influence of Flow Pattern on the Parameter Estimates of Simple Breathing Mechanics Model". **IEEE Transactions on Biomedical Engineering**. v. 42, n.4, pp. 394-402, Abr. 1995.

BATES, J.H.T. e IRVIN, C.G. "Measuring Lung Function in Mice: The Phenotyping Uncertainty Principle". **Journal of Applied Physiology**. v. 94, pp. 1297-1306, 2003.

BERGAMINI, B.C., 2010., **Comparação entre três critérios para o ajuste da pressão positiva ao final da expiração em pacientes com lesão pulmonar aguda**. Dissertação de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

BERSTEN, A. D. "Measurement of overinflation by multiple linear regression analysis in patients with acute lung injury". **European Respiratory Journal**. v. 12, pp. 526-532, 1998.

BRISCOE, W.A. e DUBOIS, A.B. "The Relationship Between Airway Resistance, Airway Conductance and Lung Volume in Subjects of Different Age and Body Size." **Journal of Clinic Investigation**. v. 37, pp. 1279-1285, Abr. 1958.

CARVALHO, A. R. S., 2006. **Propriedades Mecânicas e Distribuição da Aeração em Modelo Suíno em Condições Normais e Lesão Pulmonar Aguda**. Tese de D.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

CARVALHO, C.R.R., TOUFEN JÚNIOR, C., FRANCA, S.A. "III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica – Ventilação Mecânica: princípios, análise gráfica e modalidades ventilatórias". **Jornal Brasileiro de Pneumologia**. v. 33, pp. 54-70, 2007.

CASETTI, A.V.; BARTLETT, R.H.; HIRSCHL, R.B. Increasing inspiratory time exacerbates ventilator-induced lung injury during high-pressure/high-volume mechanical ventilation. **Critical Care Medicine**. v.30, pp.2295-2299, 2002.

CHEN, K., STERNBACH, G.L., FROMM, R.E., *et al.* "Mechanical Ventilation: Past and Present". **Journal of Emergency Medicine**. v. 16, pp. 453-460, 1998.

CRUZ, A. F., GIANNELLA-NETO, A., JANDRE, F.C. "Projeto de um ventilador mecânico microcontrolado para pequenos animais". In: **XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, Salvador, Bahia, Brasil, 2008.

CRUZ, A.F., GINANELLA-NETO, A., JANDRE, F.C., "Projeto de um ventilador mecânico microcontrolado para pequenos animais" In: **XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, pp. 717-720, Salvador, Bahia, Brasil, 2008.

DANGELO, J.G., FATTINI, C.A., 2000, **Anatomia Humana – Sistêmica e Segmentar**. 2 ed. São Paulo, Atheneu.

DREYFUSS, D., SOLER, P., BASSET, G., *et al.* "High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiration pressure". **American Review of Respiratory Disease**. v. 137, pp. 1159-1164, 1988.

DUBOIS, A. B., BOTELHO, S. Y., COMROE, J. H. "A new method for measuring airway resistance in man using a body plethysmograph: Values in normal subjects and in patients with respiratory disease". **Journal of Clinical Investigation**. v. 35, n. 3, pp. 327-335, 1956.

EAST, T. D., BÖHM, S. H., WALLACE, C.J., *et al.* “A successful computerized protocol for clinical management of pressure control inverse ratio ventilation in ARDS patients”. **Chest**. v. 101, pp. 697-710, 1992.

EDIBAN, C., RUTTEN, A.J., COLLINS, D.V. *et al.* “Effect of Inspiratory Flow Pattern and Inspiratory to Expiratory Ratio on Nonlinear Elastic Behavior in Patients with Acute Lung Injury.” **American Journal of Critical Care and Medicine**. v.167, pp. 702-707, 2003.

FAFFE, D.S., e ZIN, W.A., “Lung Parenchymal Mechanics in Health and Disease”. **Physiological Review**. v. 89, pp. 759-775, 2009.

FUST, A., BATES, J.H.T., LUDWIG, M.S., “Mechanical properties of mouse distal lung: in vivo versus in vitro comparison”. **Respiratory Physiology & Neurobiology**. v. 143, pp. 77-86, 2004.

GEDEON, A., 2006, “Mechanical Ventilation: a historical perspective”. **Clinical Window**. Disponível em: http://www.clinicalwindow.net/cw_issue_22_art2.htm. Acesso em: 01 nov 2009.

GIANNELLA-NETO, A., RIBEIRO, G. C. M., SANTOS, E. L., *et al.* “Controlo f positive end-expiratory pressure (PEEP) for small animal ventilators”. **Biomedical Engineering OnLine**. v. 9, Jul. 2010. Disponível em: <http://www.biomedical-engineering-online.com/content/9/1/36>. Acesso em: 15 out. 2010.

GIANNELLA-NETO, A., BELLIDO, C., BARBOSA, R. B., *et al.* “Design and calibration of unicapillary pneumotachographs”. **Journal of Applied Physiology**. v. 84, pp. 335-343, 1998.

GLAAB, T., TAUBE, C., BRAUN A, *et al.* “Invasive and noninvasive methods for studying pulmonary function in mice”. **Respiratory Research**. v. 8, 2007.

GOMES, R.F.M., SHEN, X., RAMCHANDANI, R., *et al.* “Comparative respiratory systems mechanics in rodents”. **Journal of Applied Physiology**. v. 89, pp. 908-916, 2000.

GRINNAN, D.C. e TRUWIT, J.D. "Clinical Review: Respiratory mechanics in spontaneous and assisted ventilation." **Critical Care**. v. 9, pp. 472-484, 2005.

GUYTON, A.C. 1997, **Tratado de Fisiologia Médica**. 9 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

HALBERTSMA, F.J.J., VANEKER, M., SCHEFFER, G.J., *et al.* "Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of literature". **The Netherlands Journal of Medicine**. v. 63, pp. 382-392, 2005.

HALLIDAY, RESNICK e WALKER., **Fundamentos da Física**. v. 1, 4 ed. Rio de Janeiro, Livros Técnicos e Científicos, 1993.

HILL, J. D., MAIN, F. B., OSBORN, J. J., *et al.* "Correct use of respirator on cardiac patient after operation". **Archives of Surgery**. v. 91, pp. 775-778, 1965.

HIRAI, T., McKEOWN, A., GOMES, R. F. M., *et al.* "Effects of lung volume on lung and chest wall mechanics in rats". **Journal of Applied Physiology**. v. 86, pp. 16-21, 1999.

IRVIN, C.G. e BATES, J.H.T. "Measuring lung function in the mouse: the challenge of size". **Respiratory Research**. v.4, 2003. Disponível em: <<http://www.respiratory-research/content/4/1/4>>. Acesso em 16 out 2009.

JANDRE, F. C., MODESTO, F. C., CARVALHO, A. R., *et al.* "The endotracheal tube biases the estimates of pulmonary recruitment and overdistension". **Medical and Biological Engineering and Computing**. v. 46, pp. 69-73, 2008.

JANDRE, F.C., CARVALHO, A.R.S., PINO, A.V. *et al.* "Effects of filtering and delays on the estimates of a nonlinear respiratory mechanics model". **Respiratory Physiology & Neurobiology**. v. 14, pp. 309-314, 2005.

JUBRAN, A. "Monitoring Patients Mechanics During Mechanical Ventilation." **Critical Care Clinics**. v. 14, n.4, pp. 629-653, Out. 1998.

JUNQUEIRA, L.C., CARNEIRO, J., 2004, **Histologia Básica**. 10 ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan.

KACMARECK, R. M., KIRMSE, M., NISHIMURA, M. *et al.* “The effects of applied vs auto-PEEP on local lung unit pressure and volume in a four-unit lung model”. **Chest**. v. 108, pp. 1073-1079, 1995.

KESSLER, V., RAMIREZ, J., BRAUN, G., *et al.* “Respiratory system inertance: investigation in a physical inertance model.” **Technology and Health Care**. v. 8, pp. 1-14, 2000.

KUEMPEL, E.D., SMITH, R.J., DANKOVIC, D.A. *et al.*, “Rat- and human-based risk estimates of lung cancer from occupational exposure to poorly-soluble particles: A quantitative evaluation”. **Journal of Physics**. v. 151, pp. 1-12, 2009.

LEFF, A.R., SCHUMACKER, P.T., 1996, **Fisiologia Respiratória – Fundamentos e Aplicações**. 1 ed. Rio de Janeiro, Interlivros.

LESSARD, M. R., GUÉROTE. E., LORINO, H., *et al.* “Effects of pressure-controlled with different I:E ratios versus volume-controlled ventilation on respiratory mechanics, gas exchange, and hemodynamics in patients with adult respiratory distress syndrome”. **Anesthesiology**. v. 80, pp. 983-991, 1994.

LIM, H. K. L., WAGNER, E. M. “Airway distension promotes leukocyte recruitment in rat tracheal circulation”. **American Journal of Respiratory Critical Care and Medicine**. v. 168, pp. 1068-1074, 2003.

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

MAKSYM, G.N. e BATES, J.H., “A Distributed nonlinear model of lung tissue elasticity”. **Journal of Applied Physiology**. v. 82, pp. 32-41, 1997.

MARQUARDT, D. “An algorithm for least-squares estimation of nonlinear parameters”. **Journal of the Society for Industrial and Applied Mathematics**. v. 11, pp. 431-441, 1963.

MARTIN, B., JI, S., MAUDSLEY, S., *et al.* “‘Control’ laboratory rodents are metabolically morbid: Why it matters”, **PNAS**. v. 107, n. 14, pp. 6127-6133, Abr. 2010.

MODESTO, F.C., CARVALHO, A.R., JANDRE, F.C. *et al.*, 2006, “Parâmetros elásticos da mecânica respiratória na presença de inércia e resistência não linear”. In: **XX Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, pp. 909-912, Águas de São Pedro, São Paulo, Brasil, 2006.

MONKMAN, S., KIRPALANI, H., “PEEP – a ‘cheap’ and effective lung protection”. **Pediatric Respiratory Reviews**. v. 4, pp. 15-20, 2003.

NUCCI, G., MERGONI, M., BRICCHI, C., *et al.* “On-line monitoring of intrinsic PEEP in ventilator-dependent patients”. **Journal of Applied Physiology**. v. 89, pp. 985-995, 2000.

NUSSENZVEIG, H.M., **Curso de Física Básica**. v. 2, 4 ed. São Paulo, Blucher, 2007.

PERCY, D.H., BARTHOLD, S.W., 2007, **Pathology of laboratory rodents and rabbits**. 3 ed. Iowa, USA, Blackwell Publishing.

PINO, A. V., COSTA, J. C. G. D., JANDRE, F. C., *et al.* “Mecânica – Um programa para análise do Sistema Respiratório”. **XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**. CD-ROM. São José dos Campos, São Paulo, Brasil, 2002.

PINO, A. V., KAGAMI, L. T., JANDRE, F. C., *et al.* “DAS – Um programa de aquisição e processamento de sinais para engenharia pulmonar”. In: **III Congresso Latino-americano de Engenharia Biomédica** . pp. 765-768, 2004.

PINO, A.V, 1996., **Identificação da Mecânica Respiratória e Controle da PEEP Durante Ventilação Mecânica: Simulação**. Tese de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

POISEUILLE, J.L.M. “Recherches experimentales sur le mouvement des liquides dans les tubes de très-petits diametres”. In: **Memoires presentes par divers savants a l’Academie Royale des Sciences de l’Institut de France**. v. 9, pp. 433-544, 1846.

PRINTCHETT, K.R., CORNING, B.F., “Biology and Medicine of Rats”. In: REUTER, J.D., SUCKOW, M.A. (eds), **Laboratory Animal Medicine and Management**, New York, USA, International Veterinary Information Service, 2004.

RICARD, J-D., DREYFUSS, D., SAUMON, G., "Production of Inflammatory Cytokines in Ventilator-Induced Lung Injury: A Reappraisal". **American Journal of Respiratory Critical Care and Medicine**. v. 163, pp. 1176-1180, 2001.

RICARD, J-D., DREYFUSS, D., SAUMON, G., "Ventilator-induced lung injury". **European Respiratory Journal**. v. 22, pp. 2-9, 2003.

ROCHA, P. V. S., 2009, **Efeitos dos atrasos, filtros e modelos de estimação sobre um índice de distensão pulmonar de pacientes ventilados mecanicamente**. Dissertação de M.Sc., COPPE/UFRJ, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

ROZANEK, M., ROUBIK, K. "Use of heliox during spontaneous ventilation: Model study". **World Academy of Science, Engineering and Technology**. v. 44, pp. 460-462, Ago., 2008.

SAFONOFF, I., EMMANUEL, G. E. "The effect of pendelluft and dead space on nitrogen clearance: Mathematical and experimental models and their application to the study of the distribution of ventilation". **The Journal of Clinical Investigation**. v. 46, n. 10, pp. 1683-1693, 1967.

SHARP, P.E., LA REGINA, M.C., 1998, **The Laboratory Rat**. 1 ed. Flórida, USA, RCR Press.

SLY, P. D., COLLINS, R. A., THAMRIN, C., *et al.* "Volume dependence of airway and tissue impedances in mice". **Journal of Applied Physiology**. v. 94, pp. 1460-1466, 2003.

SOARES, J. H. N., JORGE, F. A., SANTOS, F. *et al.* "Comparação de dois métodos para calibração de pneumotacógrafos". In: **XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica**, v. 21, Salvador, Bahia, Brasil, 2008.

SUKI, B., BARABÁSI, A.-L. e LUTCHEN, K.R., "Lung tissue viscoelasticity: a mathematical framework and its molecular basis.". **Journal of Applied Physiology**. v. 76, pp. 2749-2759, 1994.

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

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

TOBIN, M.J., LODATO, R.F."PEEP, auto-PEEP and waterfalls." **Chest**. v. 96, pp. 449-451, 1989.

UHL, R.R., LEWIS, F.J. "Digital computer calculation of human pulmonary mechanics using least squares fit technique". **Computers and Biomedical Research**. v. 7, pp. 489-495, 1974.

WAGNER R.C., HOSSLER, F.E. Blood-air barrier medium mag. **Wagner-Hossler microscopic anatomy images**. Disponível em: <http://www.udel.edu/biology/Wags/histopage/empage/er/er.htm>. Acesso em: 24 out 2009.

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

YANOS, J., WATLING, S. M., VERHEY, J. "The physiologic effects of inverse ratio ventilation". **Chest**. v. 114, pp. 834-838, 1998.