

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO

**JOÃO HENRIQUE NEVES SOARES**

VOLUME CORRENTE PROTETIVO E DIFERENTES NÍVEIS  
DE PEEP EM VENTILAÇÃO MECÂNICA DURANTE  
ANESTESIA EM RATOS

**JOÃO HENRIQUE NEVES SOARES**

D.Sc.

COOPE/UFRJ

2012

2012

VOLUME CORRENTE PROTETIVO E DIFERENTES NÍVEIS DE PEEP EM  
VENTILAÇÃO MECÂNICA DURANTE ANESTESIA EM RATOS

João Henrique Neves Soares

Tese de Doutorado 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 Doutor em Engenharia Biomédica.

Orientadores: Antonio Giannella Neto  
Alysson Roncally Silva Carvalho

Rio de Janeiro  
Agosto de 2012

VOLUME CORRENTE PROTETIVO E DIFERENTES NÍVEIS DE PEEP EM  
VENTILAÇÃO MECÂNICA DURANTE ANESTESIA EM RATOS.

João Henrique Neves Soares

TESE 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 DOUTOR EM  
CIÊNCIAS EM ENGENHARIA BIOMÉDICA.

Examinada por:

---

Prof. Antonio Giannella Neto, D.Sc.

---

Prof. Alysson Roncally Silva Carvalho, D.Sc.

---

Prof. Alexandre Visintainer Pino, D.Sc.

---

Prof. Walter Zin, D.Sc.

---

Prof. Eduardo Leite Vieira Costa, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

AGOSTO DE 2012

Soares, João Henrique Neves

Volume corrente protetivo e diferentes níveis de PEEP em ventilação mecânica durante anestesia em ratos/ João Henrique Neves Soares. – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2012

XII, 88 p., 29,7 cm

Orientadores: Antonio Giannella Neto

Alysson Roncally Silva Carvalho

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2012.

Referências Bibliográficas: p. 67 – 84.

Mecânica Respiratória 2. Ventilação Mecânica 3. Anestesia. I. Giannella-Neto, Antonio *et al.* II Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III Título.

## DEDICATÓRIA

À minha mulher Leticia Osorio de Almeida Daniel, por todo o apoio e paciência durante esses anos de doutorado, principalmente quando estávamos longe de tudo e de todos.

Sem as suas palavras, essa conquista teria sido impossível. Te amo!

## AGRADECIMENTOS

Aos animais que involuntariamente participaram dessa pesquisa, pelo sacrifício de suas vidas em prol do conhecimento e da ciência, a serem aplicados em favor de todas as espécies animais, particularmente nós, HOMENS.

Ao Professor e orientador Giannella, por todo o conhecimento passado, e por ter confiado em mim por todos esses anos de COPPE/UFRJ. Não tenho palavras para expressar a gratidão pela oportunidade que me foi dada.

Ao meu orientador Alysson, por me ensinar sempre um lado simples e efetivo de resolver os problemas, e pelo estímulo fundamental para eu estar aqui hoje.

Ao Professor e “orientador da vida” Fimino Marsico Filho, *in memoriam*, por ter me iniciado na carreira do ensino e da pesquisa; pelo incentivo a fazer o doutorado no PEB, além de todas as lições que eu vou guardar para o resto da vida.

À amiga Maria Alice Gress, pela presença marcante e auxílio essencial na realização dos experimentos. Sem ela essa pesquisa não teria acontecido.

Ao amigo Fabio Ascoli (Binho), pelo pensamento e palavras positivas durante os momentos mais difíceis, e também por ajudar nos experimentos.

Ao Professor Frederico Jandre, pela troca de idéias e amizade durante o meu curso de doutorado no PEB, além de todos os conhecimentos passados.

Ao Bruno Bergamini, pela disposição prestada para sempre ajudar nos experimentos.

Ao funcionário Alexandre Jacobina, por todos os favores prestados durante o curso e pela prontidão sempre presente.

Ao Professor Walter Zin, por ter possibilitado a realização desse estudo no Laboratório de Fisiologia da Respiração do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho, UFRJ.

À todos os colegas do Laboratório de Engenharia Pulmonar, especialmente Tiago, Jesus, Bruno, Marcelo, Will e Edil, que fizeram os meus dias de curso muito mais agradáveis.

Ao Luciano Kagami, pelo bom-humor e toda assistência técnica necessária para o cumprimento das atividades no LEP.

A todos os professores do PEB, com os quais eu aprendi muito sobre esse grandioso mundo da engenharia biomédica.

Ao CNPq, por ter possibilitado a realização dessa pesquisa e a minha manutenção durante o programa.

Resumo de Tese apresentada à COPPE/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de Doutor em Ciências (D.Sc.)

## VOLUME CORRENTE PROTETIVO E DIFERENTES NÍVEIS DE PEEP EM VENTILAÇÃO MECÂNICA DURANTE ANESTESIA EM RATOS

João Henrique Neves Soares

Agosto/2012

Orientadores: Antonio Giannella Neto

Alysson Roncally Silva Carvalho

Programa: Engenharia Biomédica

A ventilação protetiva tem sido a base da ventilação mecânica em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo. No entanto, seu uso ainda não é consensual durante a anestesia, especialmente em indivíduos com pulmões saudáveis. O objetivo deste trabalho foi propor um método de escolha da pressão positiva final expiratória (PEEP), baseado na minimização da elastância do sistema respiratório (Esr) e do recrutamento/hiperdistensão cíclica, durante a ventilação com volume corrente protetivo em ratos saudáveis durante a anestesia. Os ratos foram ventilados com volume corrente de 6 ml/kg durante todo o ensaio. Uma titulação decrescente da PEEP foi realizada e a PEEP de menor Esr foi determinada ( $PEEP_{\min E_{sr}}$ ). Os animais foram alocados em quatro protocolos experimentais e ventilados por 60 minutos, sem PEEP (ZEEP), com a  $PEEP_{\min E_{sr}}$ , com a  $PEEP_{\min E_{sr}}$  mais 2 cmH<sub>2</sub>O ( $PEEP_{\min E_{sr}+2}$ ) ou com 4 cmH<sub>2</sub>O acima da  $PEEP_{\min E_{sr}}$  ( $PEEP_{\min E_{sr}+4}$ ). As repercussões cardiovasculares foram avaliadas pela pressão arterial e frequência cardíaca. A Esr e um índice de hiperdistensão ( $\%E_2$ ) foram calculados ao longo do período de ventilação. As trocas gasosas foram avaliadas pela hemogasometria arterial. A estabilidade da Esr só foi observada no grupo  $PEEP_{\min E_{sr}+4}$ , contudo, associada a um predomínio de hiperdistensão alveolar, piora da função cardiovascular e elevada mortalidade. A  $PEEP_{\min E_{sr}}$  apresentou o melhor equilíbrio entre a estabilidade alveolar, a função cardiovascular e a troca gasosa. A escolha da PEEP baseada na mínima Esr e na monitoração do  $\%E_2$  durante a ventilação com volume corrente protetivo pode guiar o ajuste da PEEP durante a anestesia.

Abstract of Thesis presented to COPPE/UFRJ as a partial fulfillment of the requirements for the degree of Doctor of Science (D.Sc.)

PROTECTIVE TIDAL VOLUME AND DIFFERENT LEVELS OF POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE DURING MECHANICAL VENTILATION IN ANESTHETIZED RATS

João Henrique Neves Soares

August/2012

Advisors: Antonio Giannella Neto  
Alysson Roncally Silva Carvalho  
Department: Biomedical Engineering

Protective ventilation has been the basis of mechanical ventilation in patients with acute respiratory distress syndrome. However, its use is still not consensual during anesthesia, especially in patients with healthy lungs. The aim of this study was to propose a method of positive end-expiratory pressure (PEEP) choice based on the minimization of respiratory system elastance (Esr) and tidal recruitment/overdistension during protective tidal volume ventilation in healthy anesthetized rats. The rats were ventilated with a tidal volume of 6 ml/kg during the whole experiment. A descending PEEP titration was performed and the PEEP with the lowest Esr ( $PEEP_{minEsr}$ ) was determined. The animals were allocated in four experimental protocols and ventilated for 60 minutes, in the absence of PEEP (ZEEP), with the  $PEEP_{minEsr}$ , with 2 cmH<sub>2</sub>O higher than the  $PEEP_{minEsr}$ , and with 4 cmH<sub>2</sub>O higher than the  $PEEP_{minEsr}$ . The cardiovascular effects were assessed by heart rate and arterial pressure. Esr and an overdistension index ( $\%E_2$ ) were calculated for the whole ventilation protocol. The gas exchange was assessed by arterial blood gases. Esr stability was only observed in group  $PEEP_{minEsr+4}$ , associated with a predominance of alveolar overdistension, worsening of cardiovascular function and elevated mortality.  $PEEP_{minEsr}$  presented the best balance between alveolar stability, cardiovascular function and gas exchange. The PEEP choice based on the minimal Esr and in the monitoring of  $\%E_2$  during protective tidal volume ventilation may guide the PEEP adjustment during anesthesia.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO</b>	1
<b>2 OBJETIVOS</b>	4
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E ESTADO DA ARTE</b>	5
3.1 MECÂNICA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO	5
<b>3.1.1 Propriedades Elásticas</b>	7
<b>3.1.2 Propriedades Resistivas</b>	8
<b>3.1.3 Propriedades Inertivas</b>	9
<b>3.1.3 Modelos de Estimativa da Mecânica Respiratória Dinâmica</b>	10
3.2 VENTILAÇÃO MECÂNICA DURANTE A ANESTESIA	13
<b>3.2.1 Efeitos da Anestesia no Sistema Respiratório</b>	13
3.2.1.1 Efeito da Anestesia no Volume Pulmonar	14
3.2.1.2 Atelectasia e Colapso das Vias Aéreas Periféricas	15
3.2.1.3 Estratégias Ventilatórias Durante a Anestesia	17
3.3 EFEITOS CARDIOVASCULARES DA VENTILAÇÃO MECÂNICA	21
3.4 LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO (VILI) NO CENÁRIO DA ANESTESIA	26
<b>4 MATERIAIS E MÉTODOS</b>	32
4.1 ANIMAIS	32
4.2 PREPARAÇÃO DO MODELO ANIMAL	32
4.3 PROTOCOLO EXPERIMENTAL	34
4.4 AQUISIÇÃO E PROCESSAMENTO DE SINAIS	36
4.5 MECÂNICA RESPIRATÓRIA	37
<b>4.5.1 Montagem</b>	37
<b>4.5.2 Processamento em Tempo Real</b>	38
<b>4.5.3 Processamento “offline”</b>	38
4.6 CALIBRAÇÕES	41
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
<b>5 RESULTADOS</b>	44
5.1 RESULTADOS GERAIS	44

5.2 MECÂNICA RESPIRATÓRIA	44
5.2.1 Características Gerais	44
5.2.2 Titulação dependente da PEEP	46
5.2.3 Dinâmica da Elastância do Sistema Respiratório e do Índice de Distensão nos grupos experimentais	48
5.4 TROCA GASOSA	51
5.5 FUNÇÃO CARDIOVASCULAR	52
5.6 MORTALIDADE	52
<b>6 DISCUSSÃO</b>	54
6.1 MOTIVAÇÃO DO ESTUDO	54
6.2 ESTIMATIVA DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA DINÂMICA	55
6.3 AJUSTE CONVENCIONAL DA VENTILAÇÃO NO CENÁRIO DA ANESTESIA	56
6.4 VOLUME CORRENTE PROTETOR EM ANESTESIA	56
6.5 CRITÉRIO DE ESCOLHA DA PEEP	57
6.6 AS MANOBRAS DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR	58
6.6 EFEITO DA PEEP NA MECÂNICA RESPIRATÓRIA	59
6.7 EFEITO NA TROCA GASOSA	61
6.8 EFEITOS CARDIOVASCULARES	62
6.9 MORTALIDADE	63
<b>7 CONCLUSÕES</b>	65
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	67
<b>APÊNDICES</b>	85

## LISTA DE ABREVIATURAS

$\%E_2$	Índice de distensão
$\Delta P$	Variação de Pressão
$\Delta V$	Variação de Volume
CPPO	Complicações Pulmonares Pós-operatória
CRF	Capacidade Residual Funcional
Csr	Complacência do Sistema Respiratório
DO <sub>2</sub>	Oferta de Oxigênio
E <sub>1</sub>	Componente Elástico Linear
E <sub>2</sub> • V <sub>T</sub>	Componente Elástico Dependente do Volume
EEP	Pressão Expiratória Final
Esr	Elastância do Sistema Respiratório
F	Fluxo
FiO <sub>2</sub>	Fração Inspirada de Oxigênio
HDA	Hiperdistensão Alveolar
In	Inertância
K <sub>1</sub>	Componente Resistivo Linear
K <sub>2</sub> • F	Componente Resistivo Dependente do Fluxo
L	Comprimento
LPA	Lesão Pulmonar Aguda
MLU	Modelo Linear Unicompartimental
MMQ	Método dos Mínimos quadrados
MRA	Manobra de Recrutamento Alveolar
MUDV	Modelo Unicompartimental Dependente do Volume
MUDFV	Modelo Unicompartimental Dependente do Fluxo e do Volume
$\eta$	Viscosidade
P	Pressão
P-V	Pressão - Volume
PaCO <sub>2</sub>	Pressão Parcial Arterial de Dióxido de Carbono
PaO <sub>2</sub>	Pressão Parcial Arterial de Oxigênio
P <sub>ava</sub>	Pressão de Abertura de Vias Aéreas

PEEP	Pressão Positiva ao Final da Expiração
$PEEP_{\min ESR}$	PEEP de Mínima ESR
$PEEP_{\min ESR+2}$	2 cmH <sub>2</sub> O maior que a $PEEP_{\min ESR}$
$PEEP_{\min ESR+4}$	4 cmH <sub>2</sub> O maior que a $PEEP_{\min ESR}$
$P_{\text{crit}}$	Pressão Crítica
$P_{EL}$	Pressão Elástica
$P_{\text{motPT}}$	Pressão Motriz da Parede torácica
$P_{\text{motriz}}$	Pressão Motriz
$P_{\text{motSR}}$	Pressão Motriz do Sistema Respiratório
$P_{\text{motTP}}$	Pressão Motriz Pulmonar
$P_{MUSC}$	Pressão Muscular
$P_{PICO}$	Pressão de Pico Inspiratório
$P_{PL}$	Pressão Pleural
$P_{RES}$	Pressão Resistiva
$P_{\text{plat}}$	Pressão de platô
$P_{SC}$	Pressão à Superfície Corporal
PTU	Pneumotacômetro Unicapilar
$P_{VENT}$	Pressão do Ventilador
r	Raio
RAC	Recrutamento Alveolar Cíclico
Re	Número de Reynolds
RLM	Regressão Linear Múltipla
Rsr	Resistência do Sistema Respiratório
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SR	Sistema respiratório
T	Tensão
V	Volume
V/Q	Relação Ventilação Perfusão Pulmonar
VALI	Lesão Pulmonar Associada à Ventilação
VD	Ventrículo Direito
VE	Ventrículo Esquerdo
VILI	Lesão Pulmonar Induzida pela Ventilação

VM	Ventilação Mecânica
VPP	Ventilação por Pressão Positiva
$V_T$	Volume Corrente
ZEEP	Ausência de PEEP
Zres	Impedância do Sistema Respiratório

## 1 INTRODUÇÃO

A ventilação mecânica (VM) é utilizada rotineiramente como suporte ventilatório durante a anestesia geral, particularmente na presença de bloqueadores neuromusculares (SLUTSKY, 1993). Entretanto, a redução da capacidade residual funcional (CRF) decorrente da formação de atelectasias e progressivo fechamento das vias aéreas periféricas são achados comuns em pacientes anestesiados, que juntos, causam aumento do “shunt” intrapulmonar e da mistura venosa, além de aumentar a elastância do sistema respiratório ( $E_{sr}$ ) (DUGGAN, KAVANAGH, 2005; HEDENSTIERNA, EDMARK, 2010). Além disso, a atelectasia pode perdurar pelo período pós-operatório (STRANDBERG *et al.*, 1986), e tem sido apontada como uma importante causa de complicações pulmonares pós-operatórias (CPPO) (HEDENSTIERNA, 2012; TUSMAN, *et al.*, 2012).

O fato da ventilação com volume corrente ( $V_T$ ) baixo ser protetora em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), com redução da mortalidade e do tempo de VM nesses pacientes (AMATO, *et al.*, 1998; ANÔNIMO, 2000), tem motivado a mudança dos ajustes da VM durante a anestesia. No entanto, a escassez de estudos controlados ainda gera bastante discussão, e é um grande limitante para a aplicação de baixo  $V_T$  na rotina anestésica (PUTENSEN, WRIGGE, 2007; GATTINONI, 2011; HUBMAYR, 2011; WRIGGE, PELOSI, 2011). Os ajustes convencionais da VM durante a anestesia tem se baseado em  $V_T$  moderado e ausência ou baixos níveis de pressão positiva final expiratória (PEEP) (BREGEON, *et al.*, 2002). Apesar desse cenário estar se modificando, um recente estudo multicêntrico prospectivo identificou que 18% dos pacientes anestesiados ainda recebem  $V_T$  maior que 10 ml/kg, e que somente 20% recebem PEEP (JABER, *et al.*, 2012).

A VM com  $V_T$  e pressão de platô ( $P_{plat}$ ) altos parece estar associada a lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI) e ao aumento da mortalidade de pacientes críticos com predisposição à SDRA, mesmo sem evidência da mesma ao início do suporte ventilatório (GAJIC, *et al.*, 2004; SCHULTZ, *et al.*, 2007). Nesse caso, a presença de outros fatores como por exemplo, resposta inflamatória sistêmica, transfusão sanguínea e pneumonia, além de prolongada VM, parece predispor pacientes sem lesão pulmonar prévia à VILI (GAJIC, *et al.*, 2004; PUTENSEN, WRIGGE, 2007; WRIGGE, PELOSI, 2011; TUSMAN, *et al.*, 2012). A utilização de VM protetora com  $V_T$  baixo, em indivíduos com pulmões saudáveis durante a anestesia, promoveu menor

liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos e pulmonares em alguns estudos (ZUPANCICH, *et al.*, 2005; MICHELET, *et al.*, 2006; WOLTHUIS, *et al.*, 2008), porém outros estudos não foram capazes de reportar os mesmos resultados (WRIGGE, *et al.*, 2000; WRIGGE, *et al.*, 2004), enquanto outros demonstraram aumento da expressão de biomarcadores inflamatórios (CARUSO, *et al.*, 2003; HAUBER, *et al.*, 2010). Sendo assim, o efeito do aumento da resposta inflamatória causada pela VM no prognóstico clínico do paciente ainda não está bem caracterizada.

A VM mal conduzida durante a anestesia parece contribuir para CPPO que incluem a SDRA, porém pacientes submetidos a grandes cirurgias e com comorbidades apresentam maior risco (HEDENSTIERNA, 2012; TUSMAN, *et al.*, 2012). A necessidade de suporte ventilatório nas seis horas pós extubação assim como a necessidade de reintubação foi reduzida com a ventilação protetora em pacientes submetidos a cirurgia com “bypass” cardíaco (SUNDAR, NOVACK *et al.*, 2011). Um recente estudo prospectivo demonstrou que a insuficiência respiratória pós-operatória ocorreu em 5,4% dos pacientes submetidos a cirurgia eletivas, tendo a SDRA branda como a principal causa e maior prevalência em cirurgias cardíacas e torácicas (FERNANDEZ-PEREZ, SPRUNG *et al.*, 2009). Ao que parece, a VM protetiva com baixo  $V_T$  parece ser mais relevante como desencadeador de VILI em casos específicos, e seu papel definitivo na rotina anestésica continua indefinido (PUTENSEN E WRIGGE, 2007; TUSMAN, BOHM, 2010; GATTINONI, 2011; HUBMAYR, 2011; TUSMAN, *et al.*, 2012).

A VM com baixo  $V_T$  apresenta efeitos indesejáveis que devem ser considerados antes de ser aplicada ao paciente. O  $V_T$  baixo pode favorecer a hipercapnia com acidose respiratória e suas consequências como, aumento do fluxo sanguíneo cerebral com possível aumento da pressão intracraniana (KONDO, *et al.*, 1999), hipertensão pulmonar (LEE, *et al.*, 2003), redução da contratilidade miocárdica (MIZUKOSHI, *et al.*, 2001) e aumento da liberação de catecolaminas endógenas (BIESOLD, *et al.*, 1989).

O uso de  $V_T$  baixo pode favorecer o colapso alveolar e o subsequente recrutamento alveolar cíclico (RAC), que aumenta a força de cisalhamento nas vias aéreas periféricas e alvéolos e causando ruptura endotelial e epitelial com aumento da permeabilidade da membrana alvéolo-capilar (MUSCEDERE, *et al.*, 1994; GATTINONI, *et al.*, 2010). A associação de  $V_T$  baixo com níveis moderados de PEEP parece minimizar o RAC. No entanto, o nível ideal de PEEP para ser usado em anestesia, depende de vários fatores como, a condição prévia do pulmão, a posição do

paciente, a fração inspirada de oxigênio ( $FiO_2$ ) e o próprio  $V_T$  (GATTINONI, *et al.*, 2010).

Além disso, o uso de  $V_T$  e  $P_{plat}$  baixos predispõe à atelectasia e a consequente diminuição da oxigenação, os quais implicam na necessidade de se utilizar  $FiO_2$  alta e/ou PEEP (PUTENSEN, WRIGGE, 2007; HAUBER, *et al.*, 2010). Apesar das possíveis vantagens do uso da PEEP na anestesia de indivíduos sem lesão pulmonar, ainda não foi possível comprovar nenhum benefício pós-operatório desta prática (IMBERGER, *et al.*, 2010). Em contrapartida, a PEEP pode apresentar efeitos deletérios no sistema cardiovascular, tais como, diminuição do retorno venoso, no débito cardíaco, e na oferta de oxigênio ( $DO_2$ ) (BEYER, *et al.*, 1982), e aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) e da pós-carga do ventrículo direito (VD) (JARDIN, *et al.*, 1981); assim como no sistema respiratório, por hiperdistensão alveolar (HDA), deterioração da relação ventilação/perfusão pulmonar (V/Q), e aumento do espaço morto alveolar, com o potencial de ruptura alveolar (GATTINONI, *et al.*, 2010). Consequentemente, a determinação de um método de escolha da PEEP ideal para ser utilizado no cenário da anestesia se faz imperativo para o seu uso racional.

Diversos critérios têm sido descritos para identificação da PEEP ideal, entre eles: a minimização da Esr (SUTER, *et al.*, 1975; CARVALHO, *et al.*, 2006; CARVALHO, *et al.*, 2007; CARVALHO, *et al.*, 2008); a minimização do RAC e da HDA (CARVALHO, *et al.*, 2008), a máxima pressão parcial arterial de oxigênio ( $PaO_2$ ), a máxima  $PaO_2$  + pressão parcial arterial de  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ), mínima mistura venosa, e o ponto de inflexão inferior do ramo inspiratório (CARAMEZ, *et al.*, 2009). Recentemente, o monitoramento da mecânica respiratória dinâmica tem possibilitado a identificação de HDA ou RAC dentro do ciclo respiratório, além de um monitoramento contínuo da Esr. Entre os parâmetros obtidos da mecânica respiratória dinâmica, o índice de distensão ( $\%E_2$ ), derivado do modelo unicompartmental da mecânica respiratória, que apresenta uma parcela da Esr dependente do volume, tem sido proposto para identificar RAC e HDA em indivíduos saudáveis ou com SDRA (KANO, *et al.*, 1994; BERSTEN, 1998; CARVALHO, *et al.*, 2012). Diferentemente de outros preditores de estabilidade alveolar (RANIERI, *et al.*, 2000; GRASSO, *et al.*, 2004), o  $\%E_2$  pode ser utilizado em modos ventilatórios com ondas de fluxo inspiratório variados, quando extraído do modelo que inclui as não-linearidades da pressão resistiva ( $P_{RES}$ ) (CARVALHO, *et al.*, 2012).

## 2 OBJETIVOS

O presente estudo pretende avaliar o impacto de diferentes níveis de PEEP, ajustados com base na PEEP de menor E<sub>sr</sub> (PEEP<sub>minE<sub>sr</sub></sub>) obtida durante uma titulação decrescente da PEEP, na função pulmonar e estabilidade hemodinâmica em ratos com pulmão saudável durante anestesia geral. Adicionalmente, o custo mecânico de cada nível de PEEP foi avaliado a partir da análise do grau de deterioração da E<sub>rs</sub> e do nível de hiperdistensão induzida pela PEEP, medido com um índice (%E<sub>2</sub>) obtido a partir de um modelo de elastância dependente do volume (BERSTEN, 1998; CARVALHO, *et al.*, 2012). A partir desta análise, objetivou-se avaliar se o monitoramento da E<sub>sr</sub> e do %E<sub>2</sub> pode vir a ser utilizado como guia de escolha da PEEP que gera o melhor compromisso entre a estabilidade alveolar, a troca gasosa e a função cardiovascular durante a anestesia com ventilação protetiva.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA E ESTADO DA ARTE:

#### 3.1 MECÂNICA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

O sistema respiratório (SR) possui características mecânicas importantes para que a ventilação pulmonar e, conseqüentemente, as trocas gasosas possam ser realizadas efetivamente. Todas as estruturas que participam na movimentação de gás durante a ventilação pulmonar tem sua devida contribuição no comportamento mecânico do SR. Entre essas estruturas, destacam-se as vias aéreas, os pulmões, a parede torácica, a musculatura inspiratória e expiratória, e o compartimento abdominal. O conhecimento da participação de cada um dos componentes da mecânica do SR é importante para entender, não só o seu funcionamento normal, como também as alterações fisiopatológicas presentes nas doenças respiratórias.

A movimentação de ar nos pulmões depende de uma diferença de pressão entre o meio externo e os alvéolos, chamada de pressão motriz ( $P_{motriz}$ ), que pode ser gerada pela musculatura respiratória e/ou pelo uso de um ventilador artificial. Normalmente, a inspiração é um processo ativo que ocorre por contração da musculatura inspiratória, formada principalmente pelo diafragma, intercostais internos (DE TROYER, *et al.*, 1985) e escaleno, a qual promove um aumento no volume intratorácico e conseqüente queda da pressão intrapleural ( $P_{PL}$ ), que é transmitida aos pulmões e gera queda da pressão alveolar e conseqüente insuflação pulmonar.

Por outro lado, a expiração quase sempre é um fenômeno passivo devido às propriedades elásticas dos pulmões e da parede torácica que tendem a um estado de equilíbrio mecânico após o relaxamento da musculatura inspiratória. O volume pulmonar nesse estado de equilíbrio é chamado de CRF. O decorrente aumento da  $P_{PL}$  é transmitido para os alvéolos e promove a reversão do gradiente de pressão que faz com que o ar saia dos alvéolos para o meio externo. A expiração pode ocorrer ativamente por ação da musculatura expiratória, principalmente em casos de expiração forçada, como por exemplo, durante o exercício, em doenças obstrutivas das vias aéreas (WEST, 1995) ou na segunda fase da expiração normal em equinos (KOTERBA, *et al.*, 1988).

Em verdade, a movimentação dos pulmões é inteiramente passiva (NUNN, 1993; ZIN, 2008). Forças precisam ser aplicadas ao sistema respiratório para o mesmo sair do estado de repouso. A  $P_{motriz}$  gerada pela musculatura respiratória ( $P_{MUSC}$ ) ou por um ventilador ( $P_{VENT}$ ) precisa vencer a impedância dos pulmões e da parede torácica

para causar o movimento dos pulmões e a consequente ventilação pulmonar. Essa impedância do SR ( $Z_{res}$ ) é oriunda principalmente das propriedades elásticas e resistivas dos componentes do SR. A inércia tecidual e dos gases, além da fricção da deformação tecidual são contribuintes menos significantes para a  $Z_{res}$ , e normalmente são negligenciados no estudo da mecânica respiratória.

A relação entre pressão motriz, volume ( $V$ ) e fluxo ( $F$ ) pulmonares pode ser descrita pela equação do movimento (ROHRER, 1915) (equações 3.1, 3.2 e 3.3).

$$P_{motriz} = P_{RES} + P_{EL} \quad (3.1)$$

$$P_{MUSC} + P_{VENT} = P_{RES} + P_{EL} \quad (3.2)$$

$$P_{MUSC} + P_{VENT} = R_{sr} \cdot F + E_{sr} \cdot V \quad (3.3),$$

onde,  $P_{RES}$  é a pressão resistiva;  $P_{EL}$  é a pressão elástica e;  $R_{sr}$  é a resistência do sistema respiratório, incluindo a resistência tecidual e de vias aéreas.

O SR é constituído por dois componentes: parede torácica e pulmões, de forma que o seu comportamento mecânico global, depende das características mecânicas de cada um desses componentes e suas interações (GATTINONI, *et al.*, 2004). Entende-se como parede torácica, todas as estruturas que se movimentam durante o ciclo respiratório com exceção dos pulmões (diafragma, mediastino, parede abdominal e tórax) (ZIN, 2008). As alterações nas propriedades elásticas do SR que ocorrem em algumas doenças como a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) tem sido atribuídas, tradicionalmente, ao componente pulmonar. Entretanto, a parede torácica também pode apresentar participação significativa nas alterações mecânicas do SR, como por exemplo em situações de aumento da pressão intra-abdominal (GATTINONI, *et al.*, 1998; HESS, BIGATELLO, 2008). Por esse motivo, a avaliação da mecânica respiratória para cada um de seus compartimentos (parede torácica e pulmões) se faz pertinente para identificar a causa de possíveis alterações, mais utilizada em pacientes críticos (HESS, BIGATELLO, 2008). Outras situações como: obesidade, procedimentos laparoscópicos e ascite, podem afetar as propriedades mecânicas da parede torácica.

A pressão motriz gerada sobre cada um dos componentes do SR (equações 3.4, 3.5 e 3.6), durante o ciclo respiratório, pode ser utilizada nas suas respectivas equações do movimento.

$$P_{motTP} = P_{ava} - P_{PL} \quad (3.4)$$

$$P_{motPT} = P_{PL} - P_{SC} \quad (3.5)$$

$$P_{motriz} = P_{motTP} + P_{motPT} \implies P_{motriz} = P_{ava} - P_{SC} \quad (3.6),$$

onde  $P_{\text{motTP}}$  é a pressão motriz dos pulmões, também chamada de pressão transpulmonar,  $P_{\text{motPT}}$  é a pressão motriz da parede torácica,  $P_{\text{ava}}$  é a pressão de abertura de vias aéreas, e  $P_{\text{SC}}$  é a pressão à superfície corporal. Na equação 3.6, nota-se que a  $P_{\text{motSR}}$  equivale a soma da  $P_{\text{motTP}}$  e da  $P_{\text{motPT}}$ , mostrando matematicamente que as alterações na mecânica de qualquer um dos dois compartimentos repercutirá em todo o SR.

### 3.1.1 Propriedades Elásticas

Os pulmões e a parede torácica são considerados estruturas elásticas, que sofrem deformação por variações no seu volume e estresse por variações na pressão transmural. As propriedades elásticas podem ser descritas pela Esr, um índice de sua rigidez; ou pelo seu recíproco a complacência (Csr), como um índice de distensibilidade (ROHRER, 1915; MEAD, *et al.*, 1956; RAHN, OTIS, *et al.*, 1958).

A Esr pode ser mensurada de forma quase estática, a partir de uma manobra de pausa inspiratória (1 a 5 segundos), e medida da variação de pressão e de volume no SR. O recuo elástico do SR relacionado a essa variação de volume é a Ers, e o seu recíproco, a Csr, as quais podem ser calculadas pelas equações 3.7 e 3.8, respectivamente (LANTERI, *et al.*, 1995).

$$\text{Esr} = \Delta P / \Delta V \quad (3.7)$$

$$\text{Csr} = \Delta V / \Delta P \quad (3.8),$$

onde  $\Delta V$  é a variação do volume e  $\Delta P$  é a variação de pressão.

Por muitos anos se pensou que a pressão de recuo elástico dos pulmões fosse consequência somente das fibras de elastina e colágeno presentes no seu parênquima. No entanto, em 1929, VON NEERGARD demonstrou que o pulmão preenchido com líquido tinha Esr menor do que quando preenchido com ar, e concluiu que grande parte da Esr ocorre devido à tensão superficial gerada pela interface líquido-gás presente na superfície dos alvéolos e espaços aéreos distais. Um dos fatores controladores dessa tensão superficial é a produção de substância surfactante pelos pneumócitos do tipo II. O surfactante é responsável pela diminuição da tensão superficial. Qualquer condição que comprometa a ação e/ou a produção de surfactante irá diminuir a complacência pulmonar (MEAD, *et al.*, 1970).

A lei de Laplace ( $\Delta P = 2 T r^{-1}$ ) representa um modelo para se estimar a relação entre tensão superficial (T), tamanho do alvéolo (raio, r) e a diferença de pressão dentro

do mesmo ( $\Delta P$ ), a partir da representação das unidades alveolares esféricas arranjadas como um cacho de uvas. Essa representação apresenta limitações, pois foge da anatomia normal dos alvéolos (não-esférico) e não incorpora a interdependência alveolar, porém parece ser mais adequada para a descrição do comportamento das vias aéreas periféricas na presença ou ausência de surfactante (PRANGE, 2003).

A importância do surfactante na manutenção da estabilidade alveolar e na prevenção da atelectasia e fechamento das vias aéreas periféricas é bem caracterizado pelo aumento das áreas de atelectasia e de recrutamento alveolar cíclico na tomografia computadorizada, assim como, pelo aumento da Esv e comportamento não-linear da Esv ao longo do semi-ciclo inspiratório, após lavagem de surfactante com solução salina (JANDRE, *et al.*, 2004; CARVALHO *et al.*, 2007; CARVALHO, *et al.*, 2008). Na verdade esse procedimento tem sido utilizado para criar lesão pulmonar aguda em modelos animais e estudar diferentes estratégias ventilatórias (JANDRE, *et al.*, 2004; CARVALHO, *et al.*, 2007; CARVALHO, *et al.*, 2008)

Em resumo, os músculos respiratórios, durante a ventilação espontânea, ou o ventilador, no caso da ventilação artificial, precisam vencer duas forças elásticas no pulmão: as forças teciduais e as forças de tensão superficial.

### 3.1.2 Propriedades Resistivas

Gradientes de pressão gerados somente por forças elásticas independem da existência de fluxo. A movimentação do SR acrescenta um elemento mecânico a ser vencido, chamado de resistência ( $R_{SR}$ ) ou  $P_{RES}$  (ROHRER, 1915). As propriedades resistivas do SR, assim como as elásticas, podem ser subdivididas em resistência pulmonar e resistência de parede torácica.

A resistência pulmonar se dicotomiza ainda em resistência de vias aéreas e resistência tecidual pulmonar.

A passagem de ar por um tubo ocorre por diferença de pressão entre suas extremidades, que depende da velocidade e do padrão de escoamento (será empregado neste texto o termo fluxo como designativo da vazão volumétrica) e pode ser calculada pela razão entre a variação de pressão e o fluxo (equação 3.9).

$$P = K_1 \cdot F \quad (3.9),$$

onde  $K_1$  é a resistência e  $F$  é o fluxo.

O fluxo pode ser laminar, dependendo das características físicas do gás mobilizado, da velocidade e do comprimento e diâmetros das vias aéreas; ou turbulento, passando a ser dependente da densidade e da velocidade do deslocamento do ar, nas vias aéreas. A relação entre pressão (P) e fluxo (F) para o fluxo laminar em um tubo cilíndrico de raio r e comprimento L para um gás com viscosidade  $\eta$  foi descrita pelo médico francês Poiseuille (equação 3.10).

$$F = P\pi r^4 / (8\eta L) \quad (3.10)$$

Considerando  $K_1$  igual a F, e substituindo a equação 3.9 na equação 3.10 temos que:

$$R = 8\eta L (\pi r^4) \quad (3.11)$$

Desta forma podemos apreciar a grande influência do calibre das vias aéreas na Rsr, considerando somente o fluxo laminar.

Para tubos rígidos, cilíndricos e longos o número de Reynoulds (Re), que pode ser calculado pela equação 3.12, identifica se o escoamento é laminar ( $Re \leq 1000$ ) ou turbulento ( $Re > 1500$ ) (NUNN, 1995).

$$Re = 2 r v d / \eta \quad (3.12)$$

onde d é a densidade,  $\eta$  a viscosidade e v a velocidade do gás.

Devido ao aumento da área de seção transversal das vias aéreas, a medida que ocorre sua ramificação, a velocidade do ar diminui consideravelmente, propiciando o escoamento laminar. Já nas porções iniciais das vias aéreas o escoamento tende a ser turbulento. Na presença de fluxo laminar a relação entre fluxo e pressão tende a ser linear, e pode ser descrita pela equação 3.9, porém, na presença de fluxo turbulento essa relação é não-linear e melhor descrita pela equação 3.13. Na maior parte das vias aéreas o fluxo tem característica mista ( $1000 < Re \leq 1500$ ) e a R pode ser descrita pela equação 3.14.

$$P = K_2 \cdot F^2 \quad (3.13)$$

$$P = (K_1 \cdot F) + (K_2 \cdot F^2) \quad (3.14)$$

### 3.1.3 Propriedades Inertivas

A aceleração de tecidos e gases durante a respiração confere uma característica inercial ao SR e seus componentes. O parâmetro inertância (In) é proporcional a aceleração do gás e dos tecidos, e a pressão gerada. O seu efeito é muito pequeno e

considerado desprezível por alguns autores, em condições normais (MEAD, 1956; GOMES, *et al.*, 2000; IRVIN, BATES, 2003).

### 3.1.3 Modelos para estimativa da mecânica respiratória dinâmica

A mecânica respiratória pode ser analisada de forma estática ou dinâmica. A mecânica respiratória estática pode ser simplesmente medida mantendo-se o pulmão estático a um volume constante, acima da CRF por 1 a 5 segundos, para que o equilíbrio do fluxo de gás e dos tecidos do SR se estabeleça, correlacionado-se a variação de pressão com a de volume (Esr). Tal método é útil para descrever as propriedades mecânicas do SR sem a interferência da frequência respiratória e o  $V_T$  (LANTERI, *et al.*, 1995), apesar do fato do SR nunca passar por essa situação durante VM ininterrupta. No entanto, a mecânica respiratória estática deve ser avaliada em diferentes pontos, para que a mesma forneça informação mais completa sobre o comportamento da mecânica em diferentes volumes pulmonares, e possa ser traduzida e melhor aplicada na interpretação da mecânica respiratória dinâmica (LANTERI, *et al.*, 1995). Além disso, o uso clínico da mecânica estática é limitado pela dificuldade da técnica e por interferir com a ventilação do paciente, podendo levar a hipoxemia (STENQVIST, 2003).

A avaliação da curva pressão-volume (PV) tem sido utilizada para definir HDA em regiões acima do ponto de inflexão superior, e colapso alveolar em regiões abaixo do ponto de inflexão inferior. Apesar disso, modelos matemáticos (HICKLING, 2001), além de ensaios laboratoriais (JONSON, *et al.*, 1999; PELOSI, *et al.*, 2001; SCHILLER, *et al.*, 2003), e clínicos (CROTTI, *et al.*, 2001; MAGGIORE, *et al.*, 2001) têm colocado esse paradigma em questão, por mostrarem que o recrutamento alveolar e a hiperdistensão são fenômenos dinâmicos que acontecem em todas as regiões da curva P-V.

A possibilidade de se analisar a mecânica respiratória dinâmica propicia a identificação de fenômenos dentro dos ciclos respiratórios, como por exemplo, a hiperdistensão (HD) e o recrutamento alveolar cíclicos, assim como a sua variação no tempo (RANIERI, *et al.*, 2000; KESSLER, *et al.*, 2001). Tais parâmetros possuem a vantagem de poderem ser aplicados de forma não-invasiva e à beira do leito, além de apresentarem boa correlação com a variação na aeração pulmonar, quando comparada a imagens pulmonares de tomografia computadorizada, e sensibilidade para identificar estratégias ventilatórias não-lesivas (RANIERI, *et al.*, 2000; GRASSO, *et al.*, 2004;

SUAREZ-SIPMANN, *et al.*, 2007; CARVALHO, *et al.*, 2008; SCHUMANN, *et al.*, 2011). A utilização da mecânica respiratória dinâmica tem o potencial de poder ser utilizada para guiar a VM em controles de malha fechada, como demonstrado em suínos com lesão pulmonar aguda (JANDRE, *et al.*, 2004; PINO, *et al.*, 2004), e já tem sido implementada em ventiladores artificiais utilizados em unidades de terapia intensiva (STRÖM, 2008).

O estudo da mecânica respiratória dinâmica tem sido realizado a partir de diferentes modelos matemáticos. A maioria deles assume que os pulmões podem ser descritos como um balão único ligado a um tubo, e que a dinâmica do enchimento e esvaziamento pulmonar pode ser descrita pela equação do movimento, proposta por ROHRER (1915; LANTERI, *et al.*, 1995).

Um dos modelos mais simples da mecânica do SR utiliza a combinação de um elemento resistivo, um elástico e outro inercial, e é denominado de modelo linear unicompartimental (MLU). A equação geral que descreve esse modelo é descrita pela equação 3.15.

$$P_{\text{motriz}}(t) = E_{\text{sr}} \cdot V(t) + R_{\text{sr}} \cdot F(t) + I_{\text{sr}} \cdot \dot{F}(t) \quad (3.15)$$

$P_{\text{motriz}}$  é a soma da  $P_{\text{EL}}$ ,  $P_{\text{RES}}$  e  $P_{\text{IN}}$ . A força inercial pode ser negligenciada em frequências respiratórias fisiológicas e ignorada na equação 3.15. TURNER e colaboradores (1991), realizaram uma análise teórica baseada no MLU do SR de crianças e demonstraram que se a inertância fosse negligenciada, a estimativa da resistência não era influenciada, e um erro máximo de 13% era obtido na estimativa da  $E_{\text{sr}}$ . Em filhotes de cães, a negligência da inertância na equação do movimento do MLU apenas gerou erros significativos na estimativa da  $E_{\text{sr}}$  e da  $R_{\text{sr}}$ , em frequências respiratórias acima de 42 irrm (LANTERI, *et al.*, 1999). Em animais pequenos como ratos e camundongos, a inertância pode ser considerada desprezível quando a frequência respiratória é mantida em valores fisiológicos (GOMES, *et al.*, 2000; IRVIN, BATES, 2003). No entanto, em procedimentos como a ventilação de alta frequência, durante perturbações ou variações abruptas do sinal de fluxo, a inertância passa a contribuir com uma parcela importante na equação do movimento (LANTERI, *et al.*, , 1999). Assim sendo, o MLU pode ser reescrito pela equação 3.16.

$$P_{\text{motriz}}(t) = E_{\text{sr}} \cdot V(t) + R_{\text{sr}} \cdot F(t) \quad (3.16)$$

WALD e colaboradores (1969) descreveram o uso da regressão linear múltipla (RLM), pelo método dos mínimos quadrados (MMQ), para estimativa de parâmetros da

equação do movimento. Esse método avalia o ciclo respiratório inteiro para o cálculo da mecânica e aplica um algoritmo que minimiza o erro médio quadrático entre a pressão medida e a pressão estimada a partir da equação do movimento para um dado volume e fluxo. Ao final da expiração, a pressão nem sempre é nula, e pode variar durante o período de VM, principalmente quando se utiliza PEEP ou quando ocorre PEEP intrínseca. Por esse motivo, um termo constante, representado por PEEP, deve ser incluído no modelo para a estimativa da  $P_{motriz}$ . Portanto a equação 3.16 pode ser reescrita pela equação 3.17 (LANTERI, *et al.*, 1995).

$$P_{motriz}(t) = E_{sr} \cdot V(t) + R_{sr} \cdot F(t) + PEEP \quad (3.17)$$

Apesar do MLU ser bastante utilizado nas estimativas da mecânica respiratória, ele não é capaz de modelar as não-linearidades que possam estar presentes no SR durante o ciclo respiratório. Desta forma, a inclusão de parâmetros não-lineares na equação do movimento tem demonstrado melhores estimativas da  $P_{motriz}$ , além de fornecer a estimativa de parâmetros com potencial de serem utilizados clinicamente para identificação de hiperdistensão e RAC (KANO, *et al.*, 1994; BERSTEN, 1998; JANDRE, *et al.*, 2004; PINO, *et al.*, 2004; CARVALHO, *et al.*, 2012).

A inclusão de um componente elástico não linear no MLU forneceu melhor estimativa dos parâmetros da mecânica respiratória quando o SR foi ventilado em regiões não lineares da curva P-V (KANO, *et al.*, 1994). Esse modelo, denominado modelo unicompartimental com elastância dependente do volume (MUDV) e representado equação 3.18, permite o cálculo de um índice de distensão alveolar expresso pela relação percentual entre a elastância dependente do volume e a elastância total representada pela soma desta com uma elastância linear independente do volume (% $E_2$ ). O % $E_2$ , determinado pela equação 3.19, tem sido utilizado para determinar a tendência de hiperdistensão e RAC e pode ser útil como guia durante a VM. Valores de % $E_2$  acima de 30% estão relacionados com HDA, enquanto que valores negativos sugerem RAC (KANO, *et al.*, 1994; BERSTEN, 1998; JANDRE, *et al.*, 2004; PINO, *et al.*, 2004; CARVALHO, *et al.*, 2008). Os componentes chave para a não-linearidade da  $E_{sr}$  dentro do ciclo respiratório são o  $V_T$  e a PEEP.

$$P_{motriz}(t) = (E_1 + (E_2 \cdot V(t)) \cdot V(t) + R_{sr} \cdot F(t) + PEEP \quad (3.18)$$

$$\%E_2 = 100 \cdot [(E_2 \cdot V_T) / (E_1 + |E_2| \cdot V_T)] \quad (3.19)$$

onde % $E_2$  é o índice de hiperdistensão;  $E_1$  é o termo da  $E_{sr}$  independente do volume e;  $E_2 \cdot V(t)$  é o termo da  $E_{sr}$  dependente do volume.

JANDRE e colaboradores (2008) demonstraram que a não inserção de parâmetros não-lineares na equação do movimento poderia causar artefatos na estimativa das características elásticas do SR, particularmente quando padrões ventilatórios diferentes são comparados. Este fato pode explicar diferenças observadas na estimativa do %E<sub>2</sub> em presença de onda de fluxo quadrada ou desacelerada nos modos VCV ou PCV, respectivamente, na ausência de diferenças em imagens pulmonares obtidas por tomografia computadorizada de pacientes ventilados com o mesmo V<sub>T</sub> e PEEP (EDIBAM, *et al.*, 2003).

Mais recentemente, CARVALHO *et al.* (2012) reportaram que a inserção do componente resistivo não-linear, proposto por SULLIVAN *et al.* (1976) (equação 3.20), no modelo proposto por KANO e colaboradores (1994), não só melhora a adequação do modelo, como também torna a estimativa da distensão alveolar (%E<sub>2</sub>) menos sensível a variações no fluxo das vias aéreas presente em modos ventilatórios diferentes. Desta forma, o grau de distensão alveolar, calculado pelo %E<sub>2</sub>, pode ser comparado mais adequadamente entre modos ventilatórios com forma de onda de fluxo diferentes quando se utiliza o modelo unicompartimental com resistência depende do fluxo e elastância dependente do volume (MUDFV), descrito na equação 3.21.

$$P_{\text{motriz}}(t) = E_{\text{sr}} \cdot V(t) + (K_1 + K_2 \cdot |F(t)|) \cdot F(t) + \text{PEEP} \quad (3.20)$$

$$P_{\text{motriz}}(t) = (E_1 + (E_2 \cdot V(t)) \cdot V(t) + (K_1 + K_2 \cdot |F(t)|) \cdot F(t) + \text{PEEP} \quad (3.21)$$

onde K<sub>1</sub> e K<sub>2</sub> · |F(t)| são os termos resistivos independente e dependente de fluxo, respectivamente.

Outros métodos de avaliação da mecânica respiratória dinâmica têm sido propostos, como por exemplo o “stress index” (RANIERI, *et al.*, 2000), o método de fatiamento da curva P-V (STAHL, *et al.*, 2006) e o método da equação do polinômio de segunda ordem (SOPE) descrito por NEVE, *et al.* (2000).

## 3.2 VENTILAÇÃO MECÂNICA DURANTE A ANESTESIA

### 3.2.1 Efeitos da anestesia no sistema respiratório

A VM é utilizada diariamente em um grande número de pacientes durante a anestesia, principalmente para contornar a depressão respiratória causada pelos agentes analgésicos e/ou anestésicos, e a parada respiratória causada pelos bloqueadores

neuromusculares. A VM utilizada durante a anestesia, na maioria das vezes, é aplicada em indivíduos sem lesão pulmonar prévia, diferenciando-se muito daquela utilizada em pacientes críticos com SDRA (SLUTSKY, 1993). O objetivo da VM é manter a oxigenação e a ventilação no indivíduo anestesiado e ao mesmo tempo minimizar seus efeitos adversos. A prática da VM durante a anestesia pode também influenciar diretamente a recuperação do paciente no período pós-operatório, com implicação na morbidade e mortalidade desses pacientes (WARNER, 2000; HEDENSTIERNA, 2012; TUSMAN, *et al.*, 2012). Portanto, os efeitos indesejáveis da VM são importantes e devem ser monitorados e minimizados em benefício do paciente. Entre eles se destacam a depressão cardiovascular e o potencial de lesão pulmonar induzida pela ventilação (VILI).

Apesar das altas concentrações de oxigênio utilizadas durante a anestesia (>30%), a queda da oxigenação é um achado comum em pacientes durante a anestesia, com aumento marcante da mistura venosa e da diferença artério-alveolar da tensão de oxigênio, pelo aumento de áreas pulmonares com relação ventilação/perfusão (V/Q) baixa e do “shunt” intrapulmonar (BINDSLEV, *et al.*, 1981; NUNN, 1990; TOKICS, *et al.*, 1996). Isso ocorre durante anestesia inalatória ou anestesia intravenosa total, assim como em ventilação controlada ou espontânea (STRANDBERG, *et al.*, 1986). A razão das alterações na função pulmonar durante a anestesia é multifatorial e inclui fatores relacionados ao paciente, ao procedimento cirúrgico, e à anestesia, os quais culminam com o aumento da mistura venosa (NUNN, 1990; TUSMAN, *et al.*, 2012). Um dos principais responsáveis pela queda de oxigenação durante a anestesia são a atelectasia e o fechamento das vias aéreas periféricas (BENDIXEN, *et al.*, 1963; ROTHEN, *et al.*, 1998). Em algumas espécies animais de grande porte, como por exemplo o cavalo, o déficit de oxigenação por “shunt” intrapulmonar e desequilíbrio da relação V/Q, com aumento da mistura venosa é ainda mais significativa que no Homem, principalmente quando em decúbito dorsal (HALL, *et al.*, 1968; SORENSON, ROBINSON, 1980; NYMAN, HEDENSTIERNA, 1989; NYMAN, *et al.*, 1990).

### 3.2.1.1 Efeitos da anestesia no volume pulmonar

Um dos primeiros efeitos na mecânica respiratória observados em paciente anestesiado foi a redução da CRF, a qual ocorre tanto em ventilação espontânea quanto controlada, e durante anestesia inalatória ou injetável, com exceção da cetamina, a qual

mantém o tônus muscular e a CRF (BERGMAN, 1982; HEDENSTIERNA, *et al.*, 1985; TOKICS, *et al.*, 1987; WAHBA, 1991). A diminuição do volume pulmonar expiratório final, ou CRF, ocorre logo após a indução anestésica e é resultado da diminuição do recuo elástico da parede torácica, aumento do recuo elástico dos pulmões e aumento da pressão intra-abdominal (BERGMAN, 1982; WAHBA, 1991), a qual é agravada pela utilização de bloqueadores neuromusculares (HEDENSTIERNA, *et al.*, 1986; TOKICS, *et al.*, 1987; VON UNGERN-STERNBERG, *et al.*, 2006). A redução da CRF parece ser mais importante em pacientes pediátricos que em adultos, devido às propriedades elásticas da parede torácica, as quais favorecem o recuo elástico dos pulmões (VON UNGERN-STERNBERG, *et al.*, 2006; KADITIS, *et al.*, 2008). Além disso, recém-nascidos apresentam mais redução da CRF, quando comparados com crianças de 2 a 6 anos (VON UNGERN-STERNBERG, *et al.*, 2006).

A queda do volume pulmonar gera redução do calibre das vias aéreas e aumento da Rsr, além de aumento da Esr (Figura 3.1), além de favorecer a atelectasia e o colapso das vias aéreas periféricas (HEDENSTIERNA, 2012).

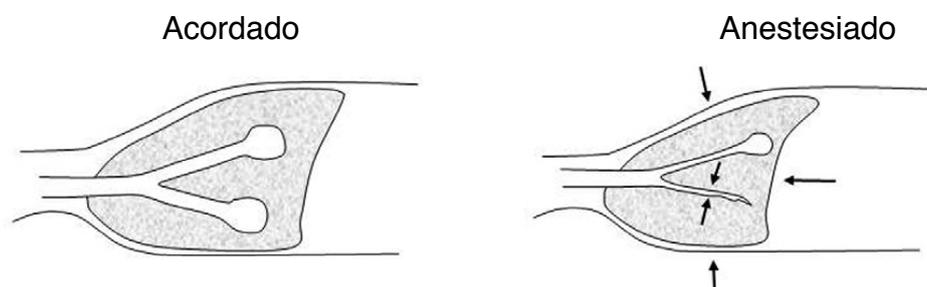


Figura 3.1 – Deslocamento cranial do diafragma e diminuição da área transversal do tórax causando diminuição da CRF. A redução o calibre das vias aéreas, principalmente na região dependente promove a fechamento o fechamento das vias aéreas periféricas e a atelectasia por absorção. O aumento da Esr e da Rsr também podem ser explicados pela diminuição do volume pulmonar. Adaptado de HEDENSTIERNA, 2012. Direitos autorais cedidos por John Wiley and Sons.

### 3.2.1.2 Atelectasia e colapso de vias aéreas periféricas

A deficiência de oxigenação, observada durante a anestesia, ocorre por aumento do “shunt” intrapulmonar e de áreas com relação V/Q baixa, os quais podem ser morfológicamente relacionados com a atelectasia e o fechamento das vias aéreas periféricas (NUNN, 1990; ROTHEN, *et al.*, 1998; HEDENSTIERNA, 2003). Os principais mecanismos da atelectasia no paciente anestesiado são: compressão do tecido

pulmonar, reabsorção de gás, e deficiência de surfactante (DUGGAN, KAVANAGH, 2005). O colapso intermitente das vias aéreas contribui para a formação das áreas de baixo V/Q e na presença de alta FiO<sub>2</sub> favorece a atelectasia por reabsorção (HEDENSTIERNA, 2012).

A presença de atelectasia durante a anestesia está associada ao aumento da Ers, deficiência de oxigenação, aumento da resistência vascular pulmonar e o potencial desenvolvimento de lesão pulmonar aguda (DUGGAN, KAVANAGH, 2005). O aumento da Esr seguido da deficiência de oxigenação é um dos indicativos que a atelectasia é a principal causa do aumento da mistura venosa em indivíduos anestesiados (BENDIXEN, *et al.*, 1963; HEDENSTIERNA, *et al.*, 1989). De fato, a formação de atelectasia, principalmente nas regiões dependentes dos pulmões, é observada pela tomografia computadorizada em aproximadamente 90% dos pacientes humanos anestesiados (BRISMAR, *et al.*, 1985; HEDENSTIERNA, EDMARK, 2010) e ocorre em ventilação espontânea e após bloqueio neuromuscular durante anestesia intravenosa ou inalatória (Figura 3.2) (STRANDBERG, *et al.*, 1986; CARVALHO, *et al.*, 2006). A atelectasia pode corresponder em até 20% do volume pulmonar em anestésias sem intercorrências, mesmo antes do procedimento cirúrgico ter início. Cirurgias abdominais inferiores contribuem minimamente para a formação de atelectasia (1,8% da área pulmonar na imagem tomográfica), porém, ela pode perdurar por alguns dias no período pós-operatório (LINDBERG, *et al.*, 1992). Por outro lado, cirurgias torácicas ou “bypass” cardíaco aumentam muito as áreas de atelectasia, de forma que até 50% dos pulmões podem ficar colapsados por até algumas horas pós-operatórias (TENLING, *et al.*, 1998). Além disso, a formação de atelectasia como causadora de deficiência de oxigenação pode ser confirmada pela sua boa correlação com a quantidade de mistura venosa (Figura 3.3) (TOKICS *et al.*, 1996).

Além da atelectasia, o colapso intermitente das vias aéreas reduz a ventilação para as regiões dependentes do pulmão e contribui para a queda da oxigenação. Devido a anestesia reduzir a CRF é de se esperar que o fechamento das vias aéreas seja mais proeminente no indivíduo anestesiado, pois nesse caso a capacidade de fechamento se encontra mais próximo da CRF (HEDENSTIERNA, 2003). Inicialmente, as regiões de colapso das vias aéreas periféricas passam a ser unidades de baixa V/Q se a perfusão não for reduzida na mesma proporção que a ventilação e podem evoluir para o total colapso das unidades alveolares distais, quando misturas gasosas enriquecidas com O<sub>2</sub> são utilizadas durante a anestesia. De fato, o colapso das vias aéreas periféricas

contribui significativamente para a formação de atelectasia nessas circunstâncias pelo mecanismo de reabsorção gasosa (HEDENSTIERNA, 2003; 2012). A ventilação pulmonar com  $FiO_2$  maiores que 0,6 promove aumento da atelectasia em pacientes anestesiados, sendo mais intensa com  $FiO_2$  de 1.0 que 0.8 (ROTHEN, *et al.*, 1995a). Entretanto, a utilização de PEEP após a indução da anestesia foi capaz de evitar atelectasia em pacientes pré-oxigenados e ventilados com  $O_2$  a 100% (RUSCA, *et al.*, 2003).

A formação de áreas de atelectasia durante a anestesia geral, além de ser uma das principais causas do déficit de oxigenação, pode perdurar pelo período pós-operatório (STRANDBERG, *et al.*, 1986) e contribuir para CPPO como VILI, pneumonia e hipoxemia (HEDENSTIERNA, 2012; TUSMAN, *et al.*, 2012). De fato, a prevalência de CPPO parece ser relativamente alta, principalmente em cirurgias cardíacas e torácicas (FERNANDEZ-PEREZ, *et al.*, 2009), e a atelectasia e o manejo ventilatório intra-operatório aparecem como importante fatores predisponentes (HEDENSTIERNA, 2012; TUSMAN, *et al.*, 2012). Desta forma, o manejo ventilatório durante a anestesia pode ser um fator de gatilho para complicações pulmonares, e protocolos de ventilação protetores parecem ter um papel fundamental para a redução das mesmas (TUSMAN, *et al.*, 2012). Se levarmos em consideração que aproximadamente 15 a 20 milhões de cirurgias eletivas e emergenciais são realizadas sob anestesia geral anualmente em toda a união européia, e que provavelmente chegue próximo dos 100 milhões de procedimentos em todo o mundo (HEDENSTIERNA, 2012), as CPPO apresentam importante impacto econômico, de forma que, protocolos de ventilação desenvolvidos para minimizar a VILI e a conseqüente LPA podem trazer não só benefícios diretos para os pacientes como também econômicos.

Por esses motivos, a dificuldade de oxigenação que podem ser encontradas durante a anestesia, assim como as CPPO são motivos para se reavaliar os padrões de ventilação utilizados na rotina anestesiológica, a fim de se obter uma melhora no presente quadro.

### 3.2.1.3 Estratégias ventilatórias durante a anestesia

Algumas intervenções podem ser realizadas durante a anestesia para prevenir às atelectasias ou reabrir regiões colapsadas do pulmão, entre elas, a utilização de PEEP,

redução da  $FiO_2$ , manutenção do tônus muscular, além de manobras de recrutamento alveolar (MRA)(HEDENSTIERNA, 2003).

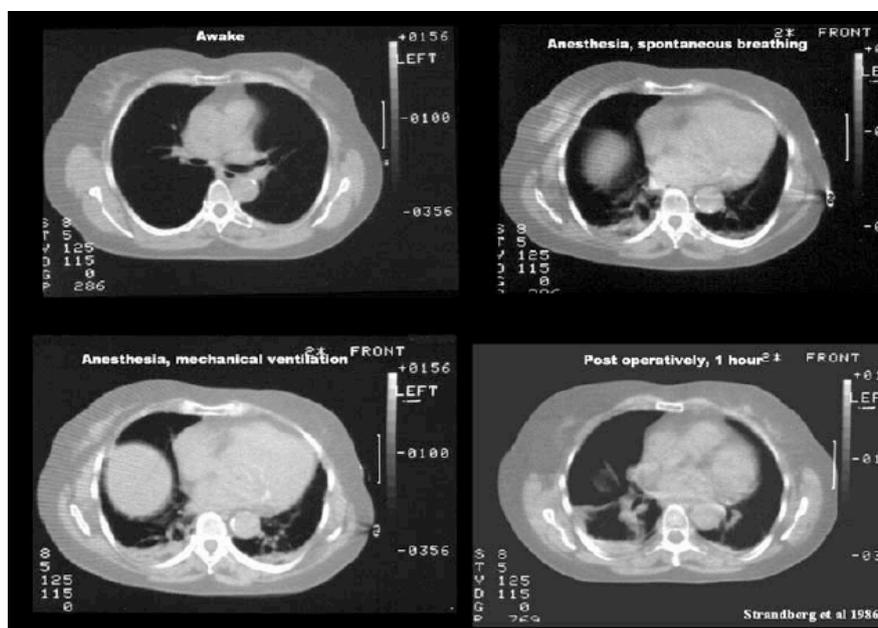


Figura 3.2 – Tomografia computadorizada em um indivíduo acordado (superior esquerdo), anestesiado em ventilação espontânea (superior direito), após bloqueio neuromuscular (inferior esquerdo) e uma hora após a cirurgia (inferior direito). Nota-se o aparecimento de atelectasia nas regiões dependentes após a indução anestésica mesmo em ventilação espontânea, que aumenta um pouco mais após o bloqueio neuromuscular. Além disso, nota-se que a atelectasia perdura por algum tempo no período pós-operatório. As regiões radiopacas que aparecem no campo do pulmão direito se deve ao deslocamento cranial do diafragma e fígado (STRANDBERG, *et al.*, 1986). Direitos autorais cedidos por John Wiley and Sons.

Os benefícios da PEEP durante a anestesia parecem ser contraditórios e dependem de alguns fatores como, o nível de PEEP, a história pulmonar e a  $FiO_2$  (ROTHEN, *et al.*, 1995a; TUSMAN, *et al.*, 1999). Apesar da PEEP intra-operatória melhorar a oxigenação e diminuir as regiões de atelectasia, sua utilização ainda não foi associada a diminuição de mortalidade ou CPPO (IMBERGER, *et al.*, 2010). A aplicação de 10  $cmH_2O$  de PEEP durante a anestesia, resultou em reabertura de regiões atelectasiadas e melhora da oxigenação, efeito esse provavelmente mais relacionado aos aumento da pressão de pico inspiratório ( $P_{PICO}$ ) que da própria PEEP (BRISMAR, *et al.*, 1985; TOKICS, *et al.*, 1987), visto que pressões maiores que a PEEP parecem ser necessárias para reabrir os alvéolos colapsados (ROTHEN, *et al.*, 1993). Entretanto, PELOSI *et al.* (1999) observaram que a a PEEP de 10  $cmH_2O$  resultou em melhora da

Esr e da oxigenação somente em pacientes obesos, sem alteração em pacientes normais. A PEEP não parece ser a solução ideal para reverter a atelectasia pois alguns indivíduos não apresentam melhora na oxigenação com persistência de “shunt”, que pode ser explicada pela redistribuição de sangue para as regiões dependentes quando a pressão intratorácica é aumentada, principalmente em níveis mais altos (WEST, *et al.*, 1964). De fato, a redistribuição do fluxo sanguíneo das áreas bem ventiladas para as áreas não ventiladas dos pulmões foi mostrada pelo uso de PEEP em cães com colapso de um lobo pulmonar (SANCHEZ DE LEON, *et al.*, 1985), como também após manobra de recrutamento alveolar em ovelhas com lesão pulmonar aguda (MUSCH, *et al.*, 2004). A redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar com ausência de melhora na oxigenação durante a anestesia, parece ser minimizada pela utilização de PEEP mais baixa realizada após uma manobra de recrutamento, como demonstrado por TUSMAN *et al.* (1999). Esses autores observaram melhora significativa da oxigenação arterial pela utilização de PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O após uma manobra de recrutamento alveolar (TUSMAN, *et al.*, 1999). A PEEP pode também ser utilizada durante a indução anestésica para diminuir a área de atelectasia e resultar em PaO<sub>2</sub> maiores, mesmo na presença de FiO<sub>2</sub> de 1,0 (RUSCA, *et al.*, 2003).

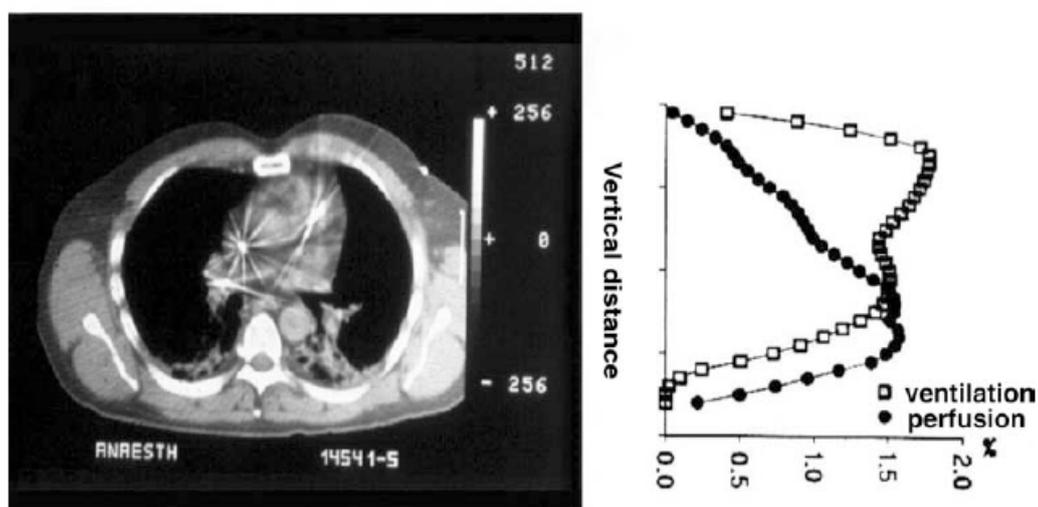


Figura 3.3 – Tomografia computadorizada de um indivíduo anestesiado com atelectasia visível na região dependente de ambos pulmões e a correspondente distribuição vertical da ventilação e da perfusão pulmonar a direita. Nota-se que a ventilação se distribui preferencialmente para as regiões superiores do pulmão, e que a ventilação diminui progressivamente até a sua ausência na parte inferior. A perfusão aumenta na direção inferior com exceção da região mais inferior na qual ocorre uma diminuição (HEDENSTIERNA, EDMARK, 2005). Direitos autorais cedidos por John Wiley and Sons.

O uso de anestésicos que mantenham o tônus da musculatura respiratória, como a cetamina, pode evitar a formação de atelectasia. No entanto, relaxamento muscular é um dos componentes fundamentais da anestesia cirúrgica, o que limita a utilização de tais agentes. Além disso, a atelectasia aparece da mesma forma que com os outros anestésicos se o bloqueio neuromuscular for necessário (TOKICS, *et al.*, 1987).

A redução da  $FiO_2$  na indução e manutenção anestésica tem sido recomendada, a fim de minimizar a atelectasia por reabsorção gasosa (HEDENSTIERNA, 2012). A pré-oxigenação com  $FiO_2$  de 100% é um dos principais causadores de atelectasia durante a indução e manutenção anestésica (ROTHEN, *et al.*, 1995b). Nesse estudo, a  $FiO_2$  de 30% preveniu a formação de atelectasia após a indução anestésica e minimizou a formação de atelectasia durante a anestesia. Em um outro estudo comparando a  $FiO_2$  de 60, 80 e 100%, foi observado que a  $FiO_2$  de 80% durante a indução anestésica causa mínima atelectasia, porém diminui significativamente o tempo para ocorrer desaturação, quando comparado com 100% (EDMARK, *et al.*, 2003). Nesse mesmo estudo, a utilização de 80% ou 100% causou o mesmo grau de atelectasia após 40 minutos, apesar de menos atelectasia nos primeiros minutos de anestesia.

MRA podem ser utilizadas para promover a reabertura de regiões pulmonares colapsadas durante a anestesia e melhorar a distribuição da ventilação e perfusão pulmonar (ROTHEN, *et al.*, 1993; TUSMAN, *et al.*, 2003; UNZUETA, *et al.*, 2012). A realização de manobra de suspiro, ou duplo  $V_T$  tem sido defendido para tal, porém, a atelectasia só é revertida com  $P_{pico}$  altas e sustentadas. A atelectasia não foi reduzida com manobras desse tipo com  $P_{pico}$  de 20  $cmH_2O$ , sendo necessárias  $P_{pico}$  acima de 30  $cmH_2O$  para iniciar o processo de reabertura alveolar (BENDIXEN, *et al.*, 1963; ROTHEN, *et al.*, 1993). Para completa reabertura alveolar é necessário  $P_{pico}$  de 40  $cmH_2O$ , a qual corresponde a máxima inspiração espontânea e por isso muitas vezes chamada de manobra de capacidade vital (ROTHEN, *et al.*, 1993; HEDENSTIERNA, EDMARK, 2005). A grande limitação da manobra de suspiro é que a reabertura alveolar não é dependente só da pressão mas também do tempo que a mesma é mantida (BATES, IRVIN, 2002; ALBERT, *et al.*, 2009). A fim de levar em consideração o fator temporal, o recrutamento alveolar deve ser realizado por pausas inspiratórias com pressão entre 30 e 40  $cmH_2O$ , ou pelo aumento gradativo da PEEP durante a VM, mantendo a pressão inspiratória máxima de 40  $cmH_2O$ . A manobra de pausa inspiratória de 40  $cmH_2O$  mantido por 7 a 8 segundos, mostrou-se eficaz em re-expandir as regiões

pulmonares colapsadas (ROTHEN, *et al.*, 1999), enquanto o aumento da PEEP em degraus de 5 cmH<sub>2</sub>O até 15 cmH<sub>2</sub>O com aumento do V<sub>T</sub> até atingir a pressão de pico de 40 cmH<sub>2</sub>O, mantidos por 10 ciclos respiratórios, pareceu re-expandir os pulmões e melhorar a distribuição da V/Q pulmonar (TUSMAN, *et al.*, 1999; TUSMAN, BOHM, 2010; UNZUETA, *et al.*, 2012). Em ratos com LPA, o recrutamento de 99.8% dos pulmões foi obtido com P<sub>ava</sub> de 40 cmH<sub>2</sub>O mantidos por 40 s, e 84.6% havia sido recrutado com 2 s. Nesse experimento, a capacidade de recrutamento foi bem menor para a P<sub>ava</sub> de 20 cmH<sub>2</sub>O, porém, o recrutamento ocorrido em todas as P<sub>ava</sub> estudadas (20, 30 e 40 cmH<sub>2</sub>O) aos 2 s foi sempre entre 80 e 90% do total recrutado aos 40 s (ALBERT, *et al.*, 2009). As MRAs possuem benefício muito fugaz, se não for seguida de PEEP (TUSMAN, *et al.*, 1999; HALTER, *et al.*, 2003).

A depressão cardiovascular causada pela ventilação por pressão positiva (VPP) está descrita com detalhes na seção seguinte, porém, a PEEP e as MRA estão relacionadas à depressão cardiovascular significativa. A melhora da PaO<sub>2</sub> e diminuição da mistura venosa que ocorre com o aumento da P<sub>ava</sub> pode estar relacionada a criação de áreas de V/Q alto, porém o débito cardíaco pode se encontrar diminuído ao ponto de comprometer a distribuição de oxigênio (DANTZKER, *et al.*, 1980; BEYER, *et al.*, 1982). Curiosamente, a melhora da troca gasosa não foi um bom preditor de recrutamento alveolar quando avaliado por imagens de tomografia computadorizada (CRESSONI, *et al.*, 2008).

Juntos, a atelectasia e o fechamento intermitente das vias aéreas são os principais responsáveis pela deficiência de oxigenação durante a anestesia, e causadores da não-homogeneidade da relação ventilação perfusão pulmonar, demonstrada pela técnica de injeção de múltiplos gases inertes (figura 3.4). O modelo multicompartimental descrito pode ser simplificado em três compartimentos: um compartimento com V/Q normal (A), um compartimento com fechamento intermitente das vias aéreas (B) e um compartimento totalmente colapsado (C) (HEDENSTIERNA, EDMARK, 2005).

### 3.3 EFEITOS CARDIOVASCULARES DA VENTILAÇÃO MECÂNICA

Apesar dos efeitos benéficos na troca gasosa durante a anestesia, a VM apresenta impactos importantes na função cardiovascular, que podem culminar na queda da DO<sub>2</sub>, apesar do aumento da PaO<sub>2</sub> (BEYER, *et al.*, 1982). Por esse motivo, a influência da VM na estabilidade cardiovascular têm sido utilizada cada vez mais no monitoramento da

função hemodinâmica (PINSKY, 2012). A diminuição da função cardiovascular causada pela VPP tem sido historicamente atribuída ao aumento da pressão intratorácica média, que é transmitida ao átrio direito e a reduz sua pressão transmural, e conseqüente o retorno venoso e o débito cardíaco (COURNAND, *et al.*, 1948; FEIHL, BROCCARD, 2009a).

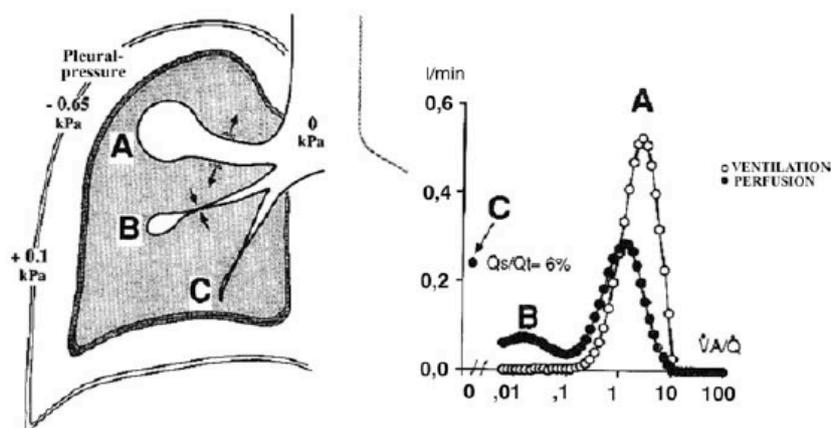


Figura 3.4 – Modelo tri-compartimental de pulmão em um indivíduo anestesiado. Na parte não dependente do pulmão, os alvéolos e vias aéreas estão abertos (zona A). No meio do pulmão, as vias aéreas apresentam fechamento intermitente e impedem a ventilação (zona B). Na região inferior do pulmão os alvéolos estão colapsados (zona C). A correspondente relação ventilação perfusão está demonstrada a direita. A região A apresenta  $V/Q$  alto, enquanto a região B é uma região com  $V/Q$  mais baixo e a região C representa regiões perfundidas sem nenhuma ventilação. Adaptado de (HEDENSTIERNA, EDMARK, 2005). Direitos autorais cedidos por Springer.

As interações cardiorespiratórias podem ser de caráter transitório ou sustentado. As interações transitórias são induzidas pelo ciclo inspiração/expiração ou por manobras ventilatórias, e são primariamente de natureza mecânica. Por outro lado, as interações sustentadas resultam de alterações mais constantes no SR, como por exemplo, a instituição de PEEP durante a VM, e resultam tanto de fatores mecânicos como neurohumorais (FEIHL, BROCCARD, 2009a).

A idéia de que a PEEP reduz o débito cardíaco por transmissão do aumento da pressão intratorácica para o átrio direito, com aumento da pressão do átrio direito e conseqüente diminuição do gradiente de pressão para o retorno venoso, tem sido adotada convencionalmente (FEIHL, BROCCARD, 2009a). No entanto, esse fator parece não ter tanta importância, pelo menos em indivíduos normovolêmicos, nos quais,

o aumento da pressão intramural do átrio direito é acompanhada por um aumento da pressão média de enchimento sistêmico, que tende a manter gradiente de pressão que determina o retorno venoso. Outros determinantes do retorno venoso, como o aumento da resistência ao retorno venoso e da pressão de átrio direito crítica ( $P_{CRIT}$  - que determina o colapso das veias intratorácicas), são afetados pela PEEP, o que indica que a interferência da mesma no retorno venoso é bem mais complexa, e não apenas pelo aumento da pressão do átrio direito (FEIHL, BROCCARD, 2009a). Os efeitos da PEEP no retorno venoso e débito cardíaco varia diretamente com o nível de pressão positiva administrado (BEYER, *et al.*, 1982; SCHREUDER, *et al.*, 1985)

Variações no estado volêmico alteram de forma significativa a resposta do retorno venoso à PEEP (SCHREUDER, *et al.*, 1985). A hipovolemia tende a desequilibrar a movimentação de fluidos no sistema circulatório, reduzindo o aumento da pressão média de enchimento sistêmico compensatório a PEEP, potencializando sua depressão cardiovascular. Em contrapartida, o estado de hipervolemia torna o sistema venoso menos susceptível à compressão, minimizando o efeito da PEEP na resistência ao retorno venoso e na  $P_{CRIT}$  e portanto, no retorno venoso (FEIHL, BROCCARD, 2009a).

A função cardíaca direita e esquerda, expressa pela relação entre o débito cardíaco e suas respectivas pressões transmuralis atriais, parece não ser afetada por PEEP de 15 cmH<sub>2</sub>O (MARINI, *et al.*, 1981). Parâmetros como, a função diastólica, pós-carga ventricular e contratilidade miocárdica podem ser substrato para que a PEEP afete o funcionamento da bomba cardíaca e contribua para a queda do débito cardíaco. A insuflação pulmonar com pressão positiva aumenta o enchimento ventricular esquerdo, podendo prejudicar a função diastólica do ventrículo direito pelo mecanismo da interdependência ventricular (MITCHELL, *et al.*, 2005). Esse mecanismo é um dos determinantes da variação da pressão arterial em fase com os ciclos respiratórios e tende a ser mais significante quanto maior for o  $V_T$  (DA SILVA RAMOS, *et al.*, 2011). Provavelmente pela sua característica dinâmica, o  $V_T$  parece ser o parâmetro ventilatório que mais influência a variação do débito cardíaco e da pressão arterial em fase com os ciclos respiratórios (DA SILVA RAMOS, *et al.*, 2011). Em níveis de PEEP altos, a dilatação do VD, causada pelo aumento da resistência vascular pulmonar, pode afetar a função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) (JARDIN, *et al.*, 1981). Altos níveis de PEEP podem resultar em diminuição da pré-carga do VE, pela sua conexão em série com o VD, o qual apresenta redução do seu débito cardíaco devido ao aumento

da sua pós-carga. PEEP de 15 cmH<sub>2</sub>O reduziu o enchimento ventricular esquerdo e o índice cardíaco em pacientes submetidos ao “bypass” cardíaco (TITTLEY, *et al.*, 1985). Apesar disso, a reposição volêmica nesses pacientes normalizou a pré-carga do VE e o índice cardíaco (TITTLEY, *et al.*, 1985).

A pós-carga do ventrículo esquerdo tende a diminuir durante o semi-ciclo inspiratório da VM, enquanto que a do VD tende a aumentar. Este fenômeno favorece o escoamento do VE, podendo ser benéfico na presença de insuficiência ventricular esquerda (FEIHL, BROCCARD, 2009a). O aumento de zonas do tipo 1 e 2 de West nos pulmões está correlacionado com o aumento da pós-carga do VD, e ocorre principalmente por aumento da resistência vascular pulmonar (RVP) decorrente do aumento do volume pulmonar associado a PEEP ou ao V<sub>T</sub> (PERMUTT, *et al.*, 1962). A contratilidade cardíaca parece não ser afetada pelo aumento da pressão intrapleural (JARDIN, *et al.*, 1981; FEIHL, BROCCARD, 2009a). Apesar disso, a PEEP pode diminuir a perfusão miocárdica, mesmo em níveis utilizados clinicamente. Esse efeito da PEEP parece ser mais importante para o VD que para o VE, devido ao potencial de equilíbrio da relação suporte/demanda de O<sub>2</sub> no VD, por aumento da sua pós-carga (FEIHL, BROCCARD, 2009a). De fato, a VM com PEEP pode agravar a disfunção do VD por diminuição de perfusão miocárdica (SCHULMAN, *et al.*, 1992). Entretanto, a fração de ejeção do VD e a RVP em pacientes submetidos a “bypass” cardíaco ventilados com PEEP de 17 cmH<sub>2</sub>O não foi diferente daqueles ventilados com PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O (REIS MIRANDA, *et al.*, 2004).

Os efeitos da PEEP no sistema cardiovascular está apresentado na Figura 3.6 pelas curvas de retorno venoso e função ventricular, e seus respectivos pontos de operação (GUYTON, *et al.*, 1973). O painel A da Figura 3.6 apresenta as relações na presença de função ventricular normal. Na ausência de PEEP, a curva de função ventricular intercepta o retorno venoso um pouco abaixo e a direita do ponto de pressão crítica da curva de retorno venoso (ponto 1). A PEEP causa uma redução no retorno venoso máximo, além de deslocar a curva de função ventricular e a P<sub>CRIT</sub> para a direita (ponto 2). Nessa situação, o ponto de operação se encontra no platô da curva de retorno venoso, o qual denota que o débito cardíaco cai mas também que ele se torna não responsivo ao aumento da função ventricular (ponto 3). A reposição volêmica é fundamental para restabelecer o débito cardíaco (ponto 4), enquanto que a hipovolemia na presença de PEEP leva ao colapso cardiovascular (ponto 4a). O painel B da figura 3.6 apresenta as mesmas relações na presença de disfunção ventricular. O ponto de

operação se encontra no platô da curva de função ventricular tanto sem (ponto 5) como com PEEP (ponto 6), o que significa que o débito cardíaco não aumenta com expansão volêmica (ponto 7). A função ventricular esquerda pode aumentar na presença de PEEP por diminuição da sua pós-carga e conseqüente aumento do débito cardíaco (ponto 8).

Em resumo, a depressão cardiovascular associada à VM, principalmente na presença de PEEP, é decorrente principalmente da queda do retorno venoso, que pode ser agravada na presença de hipovolemia ou disfunção ventricular.

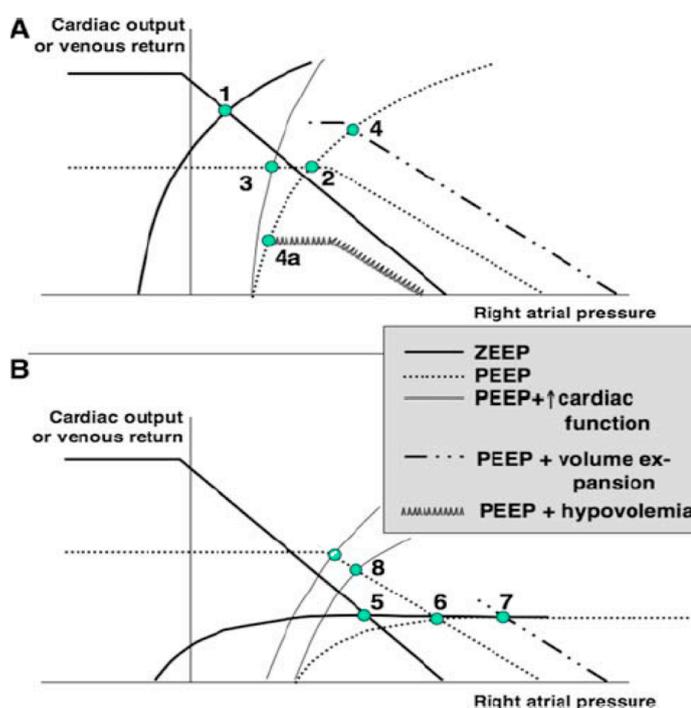


Figura 3.6 Possíveis efeitos da PEEP na função cardiovascular, apresentada por curvas de retorno venoso e função ventricular propostas por Guyton (1973). O gráfico do painel superior (A) apresenta função cardíaca normal, e o inferior (B) função cardíaca deprimida. Modificado de (FEIHL, BROCCARD, 2009b). Números de 1 a 8 explicados ao longo do texto. Direitos autorais cedidos por Springer.

### 3.4 LESÃO PULMONAR INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO (VILI) NO CENÁRIO DA ANESTESIA

Embora a frequência respiratória, o  $V_T$ , a PEEP e a  $FiO_2$  sejam os principais parâmetros ajustados para se obter adequada oxigenação durante a anestesia, esses mesmos fatores podem ser perigosos para o pulmão e favorecer a VILI (SLUTSKY, 1993; DREYFUSS, SAUMON, 1998). Os mecanismos fisiopatológicos da VILI tem

sido cada vez mais estudados no sentido de se buscar medidas para prevenir ou minimizar e identificar a agressão pulmonar promovida pela VM. Entretanto, os achados laboratoriais e clínicos precisam ser avaliados com cuidado, pois, a evolução da VILI depende dos parâmetros ventilatórios, do tempo de ventilação, e da presença ou não de fatores potencializadores (SCHULTZ, *et al.*, 2007; BECK-SCHIMMER, SCHIMMER, 2010).

Alto volume pulmonar associado a HDA (volutrauma) e elevada pressão transpulmonar (barotrauma), além de baixo volume expiratório final, com abertura e fechamento cíclico de unidades pulmonares (atelectotrauma) tem sido os principais fatores responsáveis pela VILI (DOS SANTOS, SLUTSKY, 2000; PUTENSEN, WRIGGE, 2000). A VILI foi por muito tempo sinônimo de barotrauma (DREYFUSS, SAUMON, 1998). Entretanto, o fato que alterações fisiológicas e histológicas mais sutis acontecem durante a VM, as quais podem promover lesão pulmonar, foi reconhecido recentemente e tem sido alvo de grande preocupação durante o suporte ventilatório. Alguns autores definem a VILI como a lesão pulmonar induzida direta e exclusivamente pela VM, enquanto que a lesão pulmonar associada à ventilação (VALI) é aquela que se assemelha à SDRA e que ocorre em indivíduos submetidos à VM, podendo estar relacionada à lesão pulmonar prévia (ANÔNIMO, 1999; PUTENSEN, WRIGGE, 2000). VALI tem sido o termo mais utilizado para o homem, uma vez que, não é eticamente possível demonstrar que a VM por si só possa causar lesão pulmonar (ANÔNIMO, 1999).

Juntos, o volutrauma e o atelectotrauma levam à ativação do processo inflamatório nos pulmões chamado biotrauma (BONETTO, *et al.*, 2005). A VILI é caracterizada pela liberação de mediadores inflamatórios, infiltração de leucócitos, edema intersticial e alveolar, acúmulo de proteínas nos alvéolos, necrose celular e ruptura celular no parênquima pulmonar (DREYFUSS, SAUMON, 1998; DOS SANTOS, SLUTSKY, 2000). O aumento na produção de citocinas, especialmente IL-1 $\beta$ , IL-1, IL-8 e TNF- $\alpha$  parece ter influência não só no início da lesão pulmonar, como também na sua perpetuação (HAITSMA, *et al.*, 2000; HAITSMA, *et al.*, 2003; WILSON, *et al.*, 2003; WILSON, *et al.*, 2005). O aumento da permeabilidade capilar e edema pulmonar, produzido pela HDA, é acompanhado de acúmulo de macrófagos nos alvéolos e de leucócitos no leito vascular pulmonar (WOO, HEDLEY-WHYTE, 1972). Além disso, o recrutamento e ativação de neutrófilos e macrófagos é uma etapa compulsória na evolução da resposta inflamatória pulmonar (KAWANO, *et al.*, 1987;

MARKOS, *et al.*, 1993; IMANAKA, *et al.*, 2001), caracterizada pela produção e liberação local de mediadores inflamatórios (WILSON, *et al.*, 2005; VILLAR, *et al.*, 2009), que dependendo das características da lesão, podem extravasar para a circulação sistêmica (VANEKER, *et al.*, 2007; VILLAR, *et al.*, 2009). Dois mecanismos tem sido proposto para o aumento da liberação de citocinas na VILI. O primeiro acontece devido a lesão direta nas células pulmonares, com conseqüente ruptura de membrana celular, a qual pode acabar promovendo a translocação de citocinas entre o espaço alveolar e a circulação sistêmica. O segundo mecanismo, tem sido chamado de mecanotransdução, e consiste na produção de citocinas resultante do estiramento cíclico de células pulmonares (DOS SANTOS, SLUTSKY, 2000; DREYFUSS, ROUBY, 2004). A proliferação fibrótica pulmonar é um outro componente que altera a biologia pulmonar e parece ocorrer pela ativação inflamatória inicial causada pela VM na tentativa de reparar a lesão tecidual, e tem sido associada a um prognóstico pior em pacientes com SDRA (MARTIN, *et al.*, 1995; MEDURI, 1995; CARUSO, *et al.*, 2003).

Essa recente visão biomolecular da VILI/VALI possui importante relevância clínica porque esse estado pró-inflamatório pode tornar o paciente mais vulnerável a um segundo insulto, como por exemplo em grandes cirurgias (MEDURI, 1995; MEDURI, *et al.*, 1995; MEDURI, *et al.*, 1995; BREGEON, *et al.*, 2002; VANEKER, *et al.*, 2007), além de por si só, a VM poder ser considerada um segundo insulto em pacientes críticos com outras doenças inflamatórias concomitantes (MEDURI, *et al.*, 1995; STUBER, *et al.*, 2002). O conhecimento das alterações inflamatória primárias e secundárias faz com que o tratamento para prevenir a VILI/VALI e sua ação em órgãos a distância não seja baseado somente em mudanças na estratégia ventilatória, mas também na modulação da resposta inflamatória (MEDURI, KANANGAT, 1998; MEDURI, *et al.*, 1998; DOS SANTOS, SLUTSKY, 2000).

O reconhecimento da HDA e da RAC têm importante impacto na elaboração de estratégias ventilatórias consideradas protetoras durante a anestesia, a fim de minimizar a VILI. A VM com baixo  $V_T$ , associada a níveis moderados a altos de PEEP diminui a mortalidade e reduz o tempo de VM em pacientes com SDRA, quando comparada a VM com  $V_T$  moderado e baixos níveis de PEEP (AMATO, *et al.*, 1998; ANÔNIMO, 2000). Apesar disso, os benefícios da VM com  $V_T$  baixo em indivíduos com o pulmão saudável ainda não estão bem definidos e sua utilização na clínica anestésica ainda é questionável (GATTINONI, 2011; HUBMAYR, 2011).

Os ajustes ventilatórios comumente utilizados em indivíduos sem lesão pulmonar prévia durante a anestesia, se baseiam em moderado  $V_T$  sem a utilização de PEEP (HEDENSTIERNA, EDMARK, 2005; BECK-SCHIMMER, SCHIMMER, 2010). A VM com  $V_T$  alto e sem PEEP promove LPA em modelos animais sem lesão pulmonar, com alterações na barreira endotélio capilar e consequente edema pulmonar (WEBB, TIERNEY, 1974; DREYFUSS, SAUMON, 1991; 1993) e liberação de mediadores inflamatórios (HAITSMA, *et al.*, 2003; WILSON, *et al.*, 2003; DE PROST, *et al.*, 2007; VILLAR, *et al.*, 2009). Por outro lado, a VM com  $V_T$  baixo e sem PEEP pode causar lesão pulmonar, por favorecer o atelectrauma nas regiões dependentes dos pulmões, com lesão nas vias aéreas periféricas e ruptura do endotélio microvascular (D'ANGELO, *et al.*, 2002; DUGGAN, *et al.*, 2003). De fato, a ventilação com  $V_T$  moderado e sem PEEP também promove a transcrição genética de proteínas inflamatórias no pulmão (BREGEON, *et al.*, 2002). Em um recente estudo prospectivo multicêntrico, foi observado que  $V_T > 10$  ml/kg foi utilizado em 18% dos pacientes durante VM durante anestesia (Figura 3.7), e mulheres e alto índice de massa corporal foram associados com o uso de  $V_T$  alto; além disso, PEEP foi utilizada somente em 20% dos pacientes e o uso de MRA foi pouco frequente (JABER, *et al.*, 2012).

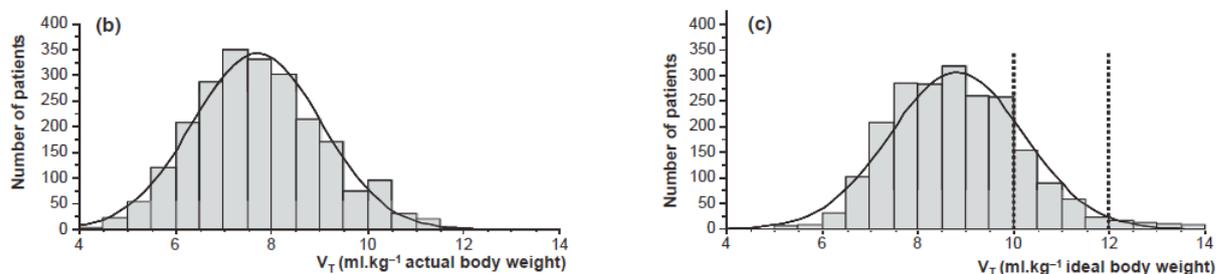


Figura 3.7 Histograma de distribuição do  $V_T$  em ml/kg de peso corporal corrente (b) e peso corporal ideal (c) em 2161 pacientes submetidos a anestesia. Adaptado de JABER, *et al.*, 2012. Direitos autorais cedidos por John Wiley and Sons.

WRIGGE, *et al.* (2000) demonstraram que pacientes cirúrgicos ventilados por uma hora com  $V_T$  de 15 ml/kg e ZEEP não apresentaram aumento na expressão de citocinas sistêmicas. Da mesma forma, pacientes submetido a cirurgias torácicas e abdominais não apresentaram diferença na expressão de IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 e TNF- $\alpha$  quando ventilados com  $V_T$  de 12 a 15 ml/kg sem PEEP ou  $V_T$  de 6 ml/kg com

10 cmH<sub>2</sub>O de PEEP (WRIGGE, *et al.*, 2004). Entretanto, esses resultados não foram confirmados em pacientes submetidos a cirurgia com “bypass” cardíaco nem em esofagectomias, nos quais a ventilação protetora com baixo V<sub>T</sub> e PEEP promoveram menor liberação tanto de mediadores inflamatórios pulmonares como sistêmicos. A estratégia ventilatória protetora em pacientes submetidos a esofagectomia e com um único pulmão ventilado com V<sub>T</sub> de 5ml/kg e PEEP de 5 cmH<sub>2</sub>O acarretou menor expressão de IL-1 $\beta$ , IL-6 e IL-8 que naqueles ventilados sem PEEP e com VT de 9 ml/kg. Além disso, a oxigenação foi melhor durante a estratégia protetora (MICHELET, *et al.*, 2006). Nos pacientes submetidos a cirurgia cardíaca ventilados com 10 a 12 ml/kg de V<sub>T</sub> e PEEP de 2 a 3 cmH<sub>2</sub>O a concentração de mediadores inflamatórios no sangue e no pulmão foi atenuada pela redução do V<sub>T</sub> para 8 ml/kg e PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O (ZUPANCICH, *et al.*, 2005). Além disso, a utilização de baixo V<sub>T</sub> nessa subpopulação de pacientes reduziu a necessidade de suporte ventilatório entre 6 e 8 horas após a extubação, além de reduzir também a necessidade de reintubação (SUNDAR, *et al.*, 2011). As diferenças entre esses resultados podem estar relacionadas aos diferentes procedimentos cirúrgicos, aos diferentes tempos de ventilação e ao material analisado (lavado traqueal x broncoalveolar).

Apesar da PEEP poder apresentar papel protetor durante a VM, mesmo quando aplicada a pulmões sem lesão pulmonar, ainda não existe um critério definitivo de escolha da PEEP. Na presença de lesão pulmonar aguda, a utilização de uma PEEP protetora tem sido recomendada após uma manobra de recrutamento que abra as unidades alveolares colapsadas, pois, em pulmões colapsados ela possui limitado efeito protetor com predominância de seus efeitos negativos. A partir desse princípio, o conceito de “open lung” PEEP foi definido como aquele que previne o colapso alveolar. Alguns autores utilizam a curva pressão-volume para estabelecer a PEEP protetora, porém, a construção de curvas P-V a beira do leito é bastante complexa e de limitada utilização clínica. A ventilação com PEEP 2 cmH<sub>2</sub>O acima do ponto de inflexão inferior da curva P-V, em indivíduos com SDRA causou redução da mortalidade aos 28 dias (AMATO, *et al.*, 1998). Por outro lado, a avaliação dinâmica da mecânica respiratória em titulação decrescente da PEEP parece ser uma ferramenta com aplicação clínica capaz de identificar a “open lung” PEEP (HICKLING, 2001; ALBAICETA, *et al.*, 2004; CARVALHO, *et al.*, 2006; CARVALHO, *et al.*, 2007; SUAREZ-SIPMANN, *et al.*, 2007; CARVALHO, *et al.*, 2008). A escolha da PEEP de menor elastância, em protocolos de titulação descendente, apresentou um melhor compromisso entre o

estresse mecânico e a aeração pulmonar em modelos animais com ou sem lesão pulmonar (CARVALHO, *et al.*, 2007; SUAREZ-SIPMANN, *et al.*, 2007; CARVALHO, *et al.*, 2008). Entretanto, esse critério para escolha da PEEP ainda não foi testado em protocolos de ventilação mais prolongados. Um recente estudo comparando diferentes estratégias de ventilação “open lung” demonstrou que a escolha do degraú de PEEP que produzia  $\text{PaCO}_2 + \text{PaO}_2$  menor que 380 mmHg não foi superior ao protocolo da ARDSnet (ANÔNIMO, 2000).

A associação de PEEP de 10 cmH<sub>2</sub>O a V<sub>T</sub> de 20 ml/kg em ratos agravou a lesão pulmonar com maior expressão de mediadores inflamatórios sistêmicos e pulmonares (VILLAR, *et al.*, 2009). Entretanto, a PEEP de 10 cm H<sub>2</sub>O preveniu a formação de edema em animais ventilados com até 45 cmH<sub>2</sub>O, quando comparado com ausência de PEEP (WEBB, TIERNEY, 1974). Apesar do efeito protetor da PEEP ter sido reportado por outros autores (WEBB, TIERNEY, 1974; DREYFUSS, *et al.*, 1988), se a mesma for utilizada sem redução do V<sub>T</sub>, o excessivo aumento da pressão alveolar pode propiciar a HDA e a VILI/VALI.

Apesar de ser bastante utilizado em pacientes com SDRA, e em teoria ser atraente do ponto de vista de minimizar a atelectasia e o estresse mecânica pulmonar, além de maximizar a oxigenação, o conceito da ventilação “open lung” foi pouco estudado em pacientes anestesiados sem lesão pulmonar prévia. Os benefícios dessa abordagem demonstraram melhorar a oxigenação e a mecânica pulmonar em pacientes idosos submetidos a laparotomia sem diferença na liberação sistêmica de mediadores inflamatórios quando comparado com a ventilação convencional (WEINGARTEN, *et al.*, 2010).

De qualquer forma, a VM é uma condição não fisiológica e sempre vai estar associada a algum grau de alteração na função pulmonar normal. Estudos recentes sugerem que a VM mesmo quando associada a pouco estresse mecânico promove modificação na estrutura da matriz extracelular expondo o parênquima pulmonar à VILI/VALI (MORIONDO, *et al.*, 2007) e que mesmo na presença de integridade alveolar, a VM pode promover a liberação sistêmica e pulmonar de mediadores inflamatórios ainda que de maneira reversível (VANEKER, *et al.*, 2007). Além disso, como descrito anteriormente, a presença de atelectasia durante a anestesia tem sido apontada como um importante fator desencadeante de LPA pós-operatória, particularmente com V<sub>T</sub> > 10 ml/kg, P<sub>plat</sub> > 30 cmH<sub>2</sub>O e ausência de PEEP (TUSMAN, *et al.*, 2012). Em um estudo recente, 10.2% dos pacientes submetidos a cirurgias

eletivas com duração maior que 3 horas desenvolveram CPPO, sendo a LPA a causa mais frequente de insuficiência respiratória pós-operatória (FERNANDEZ-PEREZ, *et al.*, 2009). Nesse estudo, a ocorrência de LPA pós-operatória foi associada a  $P_{PICO}$ , porém sem associação com a PEEP,  $V_T$  ou  $FiO_2$ . A presença de LPA ocorreu em 3 % dos pacientes submetidos a cirurgias eletivas de alto risco, os quais apresentaram maior duração de internação e menor sobrevida pós-operatória (FERNANDEZ-PEREZ, *et al.*, 2009). Insuficiência cardíaca, tabagismo, idade e doenças respiratórias são alguns fatores que apresentam uma associação marcante com CPPO, além da  $SpO_2$  pré-operatória, que foi um dos mais poderosos preditores de CPPO (CANET, *et al.*, 2010).

## 4 MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio de Janeiro (CEUA-CCS, IBCCF 019). Todos os animais receberam cuidados humanitários em concordância com os “Princípios Éticos na Experimentação Animal”, editado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), e com o “Guia de Cuidados e Uso de Animais de Laboratório” formulado pela Academia Nacional de Ciências (EUA).

### 4.1 ANIMAIS

Os experimentos foram realizados no Laboratório de Fisiologia da Respiração do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho (IBCCF) – Centro de Ciências da Saúde (CCS) – Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ), em cooperação com o Laboratório de Engenharia Pulmonar (LEP) do Programa de Engenharia Biomédica (PEB) – COPPE/UFRJ.

Ratos Wistar machos, com peso entre 270 e 420g, oriundos do biotério do CCS, UFRJ, foram utilizados nos experimentos, e mantidos em gaiolas com 5 indivíduos, com acesso livre a água e ração seca (Purina<sup>®</sup>), em ambiente com temperatura e umidade controladas e ciclo dia/noite de 12/12h até a manhã dos experimentos. O número de animais utilizado foi o suficiente para que se obtivesse 6 animais em quatro grupos experimentais. A mortalidade foi registrada para cada grupo experimental ao fim dos experimentos. A Figura 4.1 apresenta os grupos estudados.

### 4.2 PREPARAÇÃO DO MODELO ANIMAL

Os animais foram anestesiados com a administração intraperitoneal de 60 mg/kg de cetamina (Vetanarcol<sup>®</sup>, König Brasil, São Paulo, Brasil) e 3 mg/kg de midazolam (Dormium<sup>®</sup>, União Química Farmacêutica Nacional S/A, São Paulo, Brasil). A veia lateral da cauda foi cateterizada com dispositivo intravenoso 24G (Insyte<sup>®</sup> BD, São Paulo, Brasil), para administração de doses adicionais de cetamina e midazolam, além de solução de gelatina 4% (Gelafundin<sup>®</sup>, B. Braun do Brasil, Rio de Janeiro, Brasil) e noradrenalina (Hyponor<sup>®</sup>, Hypofarma, Minas Gerais, Brasil) durante os experimentos. A manutenção anestésica foi realizada, durante os experimentos, pela infusão contínua

de cetamina (60 mg/kg/h) e midazolam (3 mg/kg/h) por meio de bomba infusora de seringa (DigiPumpSR8<sup>®</sup>, Digidare Animal Health, Florida, EUA). Aliquotas de 15 e 0,5 mg/kg de cetamina e midazolam, respectivamente, foram administradas caso os animais se encontrassem com grau de imobilização insatisfatório durante a instrumentação. A instrumentação foi realizada com os animais em ventilação espontânea em ar ambiente.

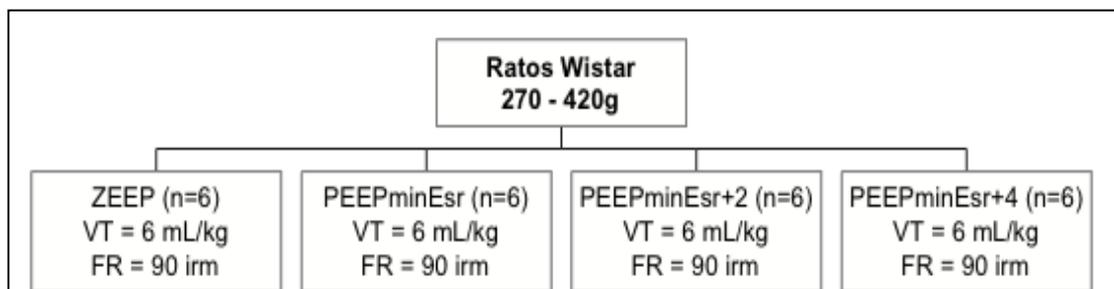


Figura 4.1 Diagrama esquemático dos grupos experimentais do presente estudo. Os animais de cada grupo experimental foram ventilados com volume protetivo (6ml/kg) e diferentes níveis de pressão positiva ao final da expiração (PEEP) ajustados após uma titulação decrescente da PEEP, tomando por referência, a PEEP de mínima elastância do sistema respiratório (PEEPminEsr). VT = volume corrente, FR = frequência respiratória, ZEEP = PEEP igual a zero; PEEPminEsr+2 = 2 cmH<sub>2</sub>O maior que a PEEPminEsr; PEEPminEsr+4 = 4 cmH<sub>2</sub>O maior que a PEEPminEsr.

O tecido subcutâneo da região ventral do pescoço foi infiltrado com 4 mg de lidocaína (Xylestin 2%, Cristália Produtos Farmacêuticos do Brasil, São Paulo, Brasil) para realização da traqueostomia e cateterização da artéria carótida comum direita. Uma cânula foi introduzida na traquéia e fixada com fio de nylon 2-0, para evitar vazamento durante a ventilação dos animais. A ventilação foi mantida espontânea em ar ambiente durante toda a instrumentação.

A artéria carótida comum direita foi dissecada e isolada das outras estruturas cervicais. Um cateter arterial 18G (Arrow International Inc., Carolina do Norte, EUA) foi introduzido aproximadamente 1,0 cm e fixado na carótida para mensuração da pressão arterial sistólica, média (PAM) e diastólica, além de servir para coleta de amostras de sangue para análise hemogasométrica.

Noradrenalina e solução colóide de gelatina 4% foram utilizadas para tratar hipotensão (PAM < 60 mmHg) durante os experimentos. Inicialmente, um bolus de 1 ml de solução colóide foi utilizado e repetido duas vezes em caso de hipotensão. No caso de persistente hipotensão, noradrenalina era iniciada na taxa de 0,1 mcg/kg/min e mantida em até 0,5 mcg/kg/min, se necessário. Caso a PAM persistisse menor que 60 mmHg, mais 1 ml de solução colóide era administrado, podendo ser repetido por mais

duas vezes e a taxa de infusão de noradrenalina aumentada até 2,0 mcg/kg/min. Um volume máximo de 20 ml/kg de solução colóide foi administrado.

O ritmo e a frequência cardíaca (FC) foram monitorados por meio de eletrocardiograma (ECG) na derivação II do plano frontal. A temperatura corporal foi mensurada continuamente por um termômetro (Yellow Springs Instruments Co., Ohio, EUA) introduzido no reto dos animais, e mantida entre 37,5 e 38,5°C por meio de lâmpada incandescente de 60 W.

#### 4.3 PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Após a instrumentação, 0,5 mg/kg de pancurônio (Pancuron, Cristália Produtos Farmacêuticos do Brasil, São Paulo, Brasil) foi administrado pela via intravenosa (IV), seguido de infusão contínua de 0,5 mg/kg/h, para obtenção de relaxamento muscular durante o período de ventilação controlada. A partir desse momento, os animais foram conectados ao ventilador Inspira<sup>®</sup> (Harvard Apparatus, Massachusetts, EUA) e ventilados mecanicamente em modo controlado a volume (VCV), frequência respiratória (FR) de 90 ir/m, volume corrente ( $V_T$ ) de 6,0 ml/kg, 0 cmH<sub>2</sub>O de PEEP,  $F_iO_2$  de 0,21 e relação tempo inspiratório/tempo expiratório ( $T_{ins}:T_{exp}$ ) de 1:2.

Doses adicionais de 0,05 mg/kg de pancurônio foram administradas, caso fosse notada atividade inspiratória tanto na curva de pressão de abertura de vias aéreas ( $P_{ava}$ ) quanto na de F. Para evitar que os animais estivessem inadequadamente anestesiados durante o efeito do pancurônio utilizado no presente modelo experimental, ensaios preliminares foram realizados para ajustar as taxas de infusão de cetamina e midazolam que mantivesse os animais imóveis mediante pinçamento da cauda (DRUMMOND, *et al.*, 1996).

Após 5 minutos de ventilação controlada, uma titulação da PEEP em degraus decrescentes de 1,0 cmH<sub>2</sub>O mantidos por um minuto foi realizada, com início em 6 e fim em 0 cmH<sub>2</sub>O (Figura 4.2). A  $PEEP_{minEsr}$  foi determinada como aquela correspondente ao degrau de PEEP com menor Esr, estimada em tempo real pelo método dos mínimos quadrados recursivos com constante de tempo de 5 s, utilizando a equação do movimento representada pela equação 4.1 (Seção 4.5 Mecânica Respiratória). Em caso de diferença inferior a 5% entre a Esr de dois ou mais degraus subsequentes de PEEP, a  $PEEP_{minEsr}$  foi considerada como a referente ao degrau mais alto.

Uma manobra de recrutamento alveolar com  $P_{\text{plat}}$  de 20 cmH<sub>2</sub>O mantida por 20 segundos foi realizada em todos os grupos, sempre antes e após a titulação. Todas as manobras de recrutamento foram precedidas da administração IV de 1 ml de solução colóide, a fim de minimizar hipotensão; além de aspiração traqueal, para evitar obstrução e queda na qualidade dos sinais de fluxo e  $P_{\text{ava}}$ . Após a segunda MRA, os animais foram submetidos a um dos 4 protocolos de ventilação estudados. Todos os animais foram ventilados por uma hora em modo VCV,  $V_T$  de 6ml/kg, e FR ajustada para manter a normocapnia ( $\text{PaCO}_2$  entre 35-45 mmHg),  $F_i\text{O}_2$  de 0,21 e  $T_{\text{ins}}:T_{\text{exp}}$  de 1:2. A PEEP foi o único parâmetro diferente entre os grupos. Os animais dos grupos ZEEP,  $\text{PEEP}_{\text{minEsr}}$ ,  $\text{PEEP}_{\text{minEsr}+2}$ , e  $\text{PEEP}_{\text{minEsr}+4}$  foram ventilados com PEEP igual a 0 cmH<sub>2</sub>O, PEEP de menor Esr, PEEP 2 cmH<sub>2</sub>O acima da  $\text{PEEP}_{\text{minEsr}}$  e 4 cmH<sub>2</sub>O acima da  $\text{PEEP}_{\text{minEsr}}$ , respectivamente. A PEEP, tanto na MRA como durante o protocolo de ventilação, foi obtida por meio de um tubo conectando a saída de exaustão do ventilador a um selo d'água. A profundidade do tubo dentro do selo d'água era alterada conforme a PEEP desejada.

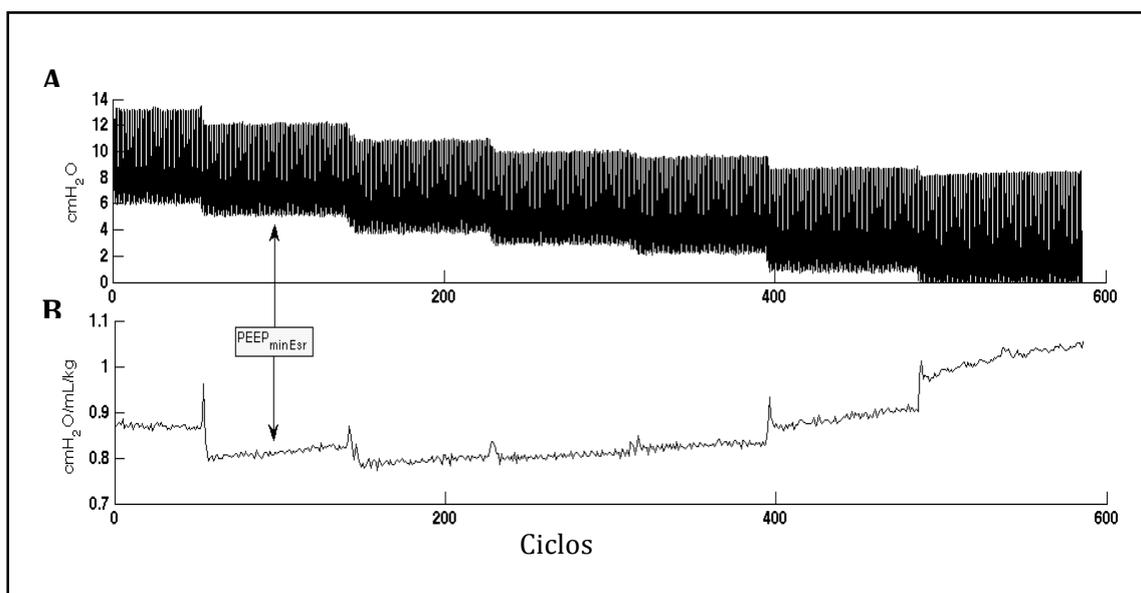


Figura 4.2 Protocolo de titulação da PEEP em um animal representativo. A) Sinal de pressão de abertura de vias aéreas e B) elastância do sistema respiratório (Esr) durante a titulação descendente da PEEP.  $\text{PEEP}_{\text{minEsr}}$  = PEEP de menor Esr.

Amostras de sangue arterial foram coletadas da artéria carótida comum de forma anaeróbia para mensuração imediata (i-STAT, Abbott Laboratories, Illinois, EUA), da

$P_{aO_2}$ ,  $P_{aCO_2}$  e pH, cinco ( $M_5$ ) e 60 minutos ( $M_{60}$ ) após o início do protocolo de ventilação de cada grupo.

Ao final do protocolo experimental os animais foram eutanasiados por exsanguinação durante anestesia geral, por meio de laparotomia e secção da artéria aorta abdominal e veia cava caudal.

#### 4.4 AQUISIÇÃO E PROCESSAMENTO DOS SINAIS

Os sinais de fluxo de vias aéreas,  $P_{ava}$ , pressão arterial e ECG foram adquiridos por um módulo de aquisição de 8 canais (UT-SCA-08, SCIREQ, Quebec, Canadá) acoplado a transdutores. O canal de  $P_{ava}$  utilizou o transdutor A-TG-100 (Scireq Scientific Respiratory Equipments Inc.; Quebec, Canadá), com faixa de trabalho entre -20 e 120 cmH<sub>2</sub>O. O canal do fluxo de vias aéreas utilizou o transdutor diferencial de pressão A-TD-05 (Scireq Scientific Respiratory Equipments Inc.; Quebec, Canadá) com faixa de trabalho entre  $\pm 1$  cmH<sub>2</sub>O. O canal de pressão arterial utilizou o transdutor de pressão UL-PL-400 (Scireq Scientific Respiratory Equipments Inc.; Quebec, Canadá), condicionado para trabalhar entre -30 e 300 mmHg. Todos os sinais de pressão e ECG foram amostrados a 1000 Hz por meio de um conversor analógico-digital de 12 bits (NI USB-6008; National Instruments, Texas, EUA), filtrados em 30 Hz por um filtro passa-baixas, e continuamente colhidos e processados durante os experimentos em um computador pessoal com processador IntelCore2Duo<sup>®</sup>, rodando o sistema operacional WindowsXP<sup>®</sup> (Microsoft; Califórnia, EUA).

O programa de aquisição e processamento dos sinais de mecânica respiratória em tempo real foi o DAS (PINO *et al.*, 2004), escrito em linguagem G em ambiente LabVIEW<sup>®</sup> versão 7.1 (National Instruments; Texas, EUA), o qual suportou a integração de outras sub-rotinas desenvolvidas para calibração (Seção Calibrações). A partir do DAS foi possível escolher os canais de cada sinal, obter e ajustar suas respectivas linhas de base, além de carregar polinômios de calibração de fluxo e pressões previamente determinados contra um instrumento de referência (Timeter RT-200<sup>®</sup>, Allied Healthcare Products Inc, Missouri, EUA) ou com uma coluna d'água calibrada. Além disso, o DAS permitiu a visualização gráfica em tempo real dos sinais colhidos e processados e possibilitou a gravação contínua de um arquivo em formato binário, durante todo o experimento (Figura 4.3).

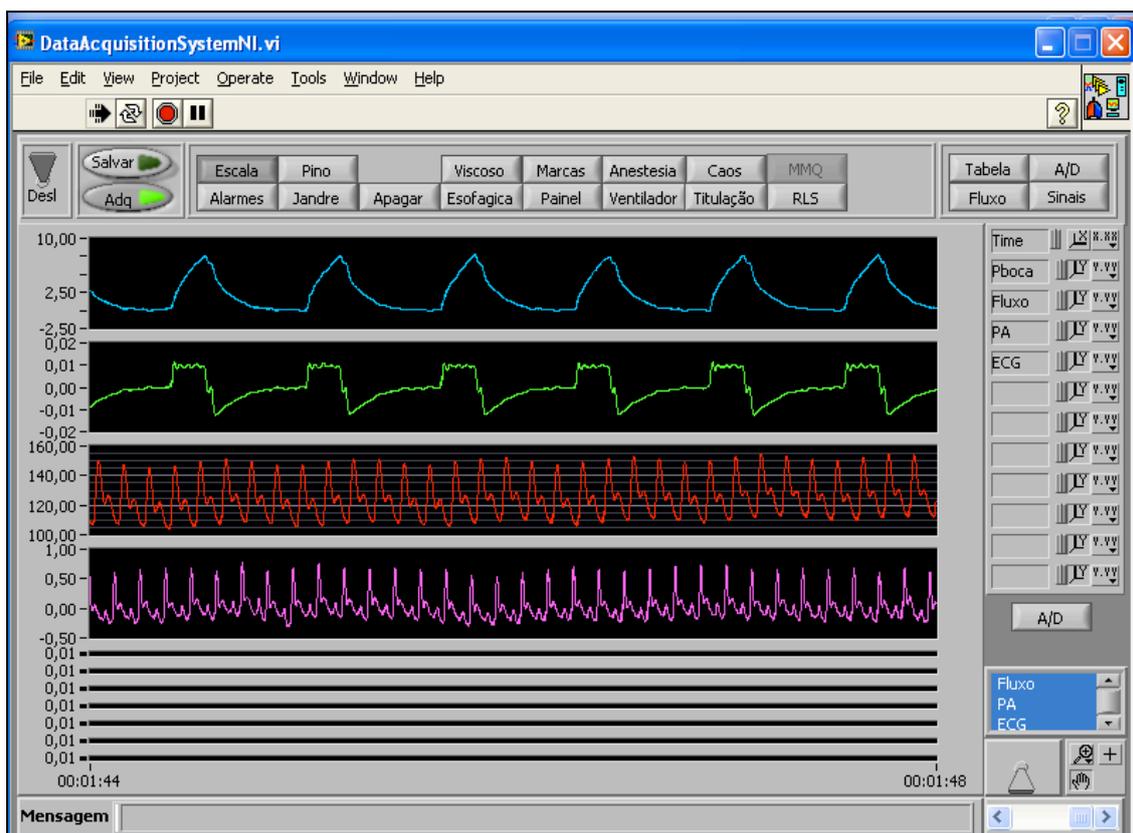


Figura 4.3 Janela de aquisição dos sinais do DAS escrito em linguagem G em ambiente LabVIEW<sup>®</sup> versão 7.1 (National Instruments; Austin, TX, EUA), com o acompanhamento em tempo real dos sinais de  $P_{ava}$ , Fluxo, pressão arterial e eletrocardiograma, de cima para baixo o primeiro, segundo, terceiro e quarto sinal, respectivamente..

## 4.5 MECÂNICA RESPIRATÓRIA

### 4.5.1 Montagem

O fluxo foi medido em um pneumotacógrafo unicapilar (PTU) formado por uma cânula metálica com duas saídas laterais paralelas. A diferença de pressão, proporcional ao fluxo, através do PTU foi captado pelo transdutor diferencial de pressão A-TD-05 (Scireq Scientific Respiratory Equipments Inc.; Quebec, Canadá). O PTU foi posicionado entre o Y do circuito do ventilador e a cânula traqueal.

A  $P_{ava}$  foi mensurada a partir de um ponto entre a cânula traqueal e o PTU por meio de um transdutor diferencial de pressão A-TG-100 (Scireq Scientific Respiratory Equipments Inc.; Montreal, Canadá).

#### 4.5.2 Processamento em tempo real

Durante os experimentos, particularmente durante a titulação descendente da PEEP, a mecânica respiratória foi estimada em tempo real pelo DAS por RLM pelo método dos mínimos quadrados recursivos (MMR) com constante de tempo de 5 s, o qual utilizou o MLU descrito pela equação 4.1, onde EEP é a pressão expiratória final.

$$P(t) = F(t) \cdot R + V(t) \cdot E + EEP \quad (4.1)$$

O sinal do fluxo foi integrado numericamente pelo DAS para o cálculo do volume de cada ciclo respiratório. A E<sub>sr</sub>, visualizada na janela “CardioMonitor” do DAS, foi utilizada para monitoramento da E<sub>sr</sub> e determinação da PEEP<sub>minE<sub>sr</sub></sub> durante a titulação descendente da PEEP. A janela “TestaVentilador” do DAS, a qual mostra o sinal de fluxo e P<sub>ava</sub> a cada ciclo respiratório e seus valores de pico, além dos parâmetros estimados de FR, PEEP, P<sub>pico</sub> e V<sub>T</sub>, foi utilizada para verificar a estimativa do V<sub>T</sub> durante os experimentos (Figura 4.5).

#### 4.5.3 Processamento “offline”

O processamento dos sinais foi realizado “offline” pelo programa MECANICA (PINO *et al.*, 2002) escrito em linguagem MATLAB<sup>®</sup> (The Mathworks Inc., Massachusetts, EUA), o qual possui um conjunto de funções para estimativas da mecânica respiratória. As variáveis estimadas pelo MECANICA são armazenadas na área de trabalho do MATLAB<sup>®</sup> e foram salvas em arquivos específicos e utilizadas posteriormente para confecção de figuras e processamentos adicionais detalhados no decorrer do texto.

Primeiramente, o arquivo binário era importado para o MECANICA e em seguida o sinal de fluxo era submetido à rotina de detecção de ciclos com limiar de volume de 0,5 ml, seguido de ajuste da linha de base com polinômio de terceira ordem. Em seguida, os ciclos foram novamente detectados e o volume calculado pelo método RESET, o qual garante que o volume ao início de cada inspiração seja 0. Além disso, a

pressão motriz foi considerada como a diferença entre a  $P_{ava}$  e a pressão atmosférica. As variáveis armazenadas na área de trabalho foram salvas em um arquivo de mesmo nome, com extensão “.mat”. O arquivo contendo os sinais de todo o experimento foi segmentado em três trechos e salvos em arquivos separados. O primeiro segmento correspondeu ao período de ventilação antes da titulação descendente da PEEP, o segundo à titulação descendente da PEEP, e o terceiro à uma hora de ventilação dos protocolos estudados. Esta segmentação foi realizada pela função “Salvar Trechos” do MECANICA.

Os parâmetros da mecânica respiratória foram estimados pelo modelo com elastância dependente do volume e resistência dependente do fluxo (MUDFV - equação 4.2), para todos os ciclos respiratórios do período de uma hora de ventilação de cada ensaio experimental.

$$P_{AVA}(t) = (K_1 + K_2 \cdot |F(t)|) \cdot F(t) + (E_1 + E_2 \cdot V(t)) \cdot V(t) + EEP \quad (4.2)$$

A estimativa dos parâmetros  $K_1$ ,  $K_2$ ,  $E_1$ ,  $E_2$  e EEP foi realizada pela função MMQ do MECANICA, a qual utilizou a RLM pelo MMQ. A participação do componente não-linear dependente do volume ( $\%E_2$ ), denominado índice de distensão alveolar, foi calculado pela equação 4.3.

$$\%E_2 = (E_2 \cdot V_T) / (E_1 + |E_2| \cdot V_T) \cdot 100 \quad (4.3)$$

Valor nulo de  $\%E_2$  foi considerado indicativo de relação PV linear, correspondente a ESR constante durante a inspiração. Valores de  $\%E_2 > 0\%$  descrevem uma curva PV com concavidade para cima, e acima de 30% sugestiva de HDA. Além disso, valores negativos indicam concavidade para baixo da curva PV, sugestivo de RAC (KANO, *et al.*, 1994). A concavidade para baixo indica redução progressiva da elastância ao longo da inspiração, sugestivo de recrutamento alveolar cíclico; a concavidade para cima indica aumento progressivo da elastância ao longo da inspiração, sugestivo de hiperdistensão alveolar; e na presença de uma reta, indica que a elastância não varia ao durante a inspiração, ocorre um equilíbrio entre recrutamento alveolar cíclico e hiperdistensão (Figura 4.4).

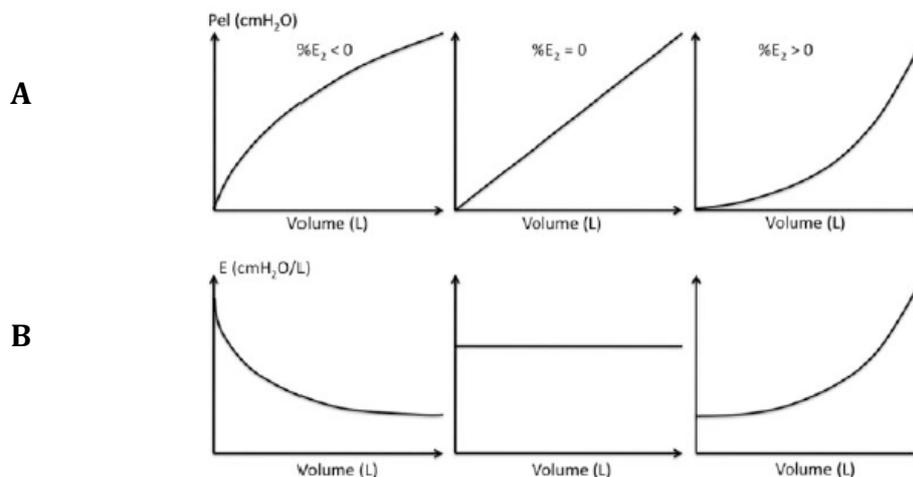


Figura 4.4. A- Representação da curva pressão-volume (PV) dinâmica inspiratória apresentando concavidade para baixo (coluna da esquerda), perfil linear (coluna do meio) e concavidade para cima (coluna da direita). B - A elastância total em relação ao volume está representada em cada condição. Direitos autorais concedidos por Wolters Kluwer Health.

A evolução temporal da  $E_{sr}$  e do  $\%E_2$  foi avaliada a partir do coeficiente angular da função linear descrita por  $E_{sr}(t)$  e  $\%E_2(t)$ , estimadas pelo MMQ, a partir dos sinais de  $E_{sr}$  e  $\%E_2$  obtidos durante os 60 minutos de ventilação de cada grupo experimental (Equações 4.3 e 4.4 respectivamente).

$$E_{sr}(t) = at + b \quad (4.3)$$

$$\%E_2(t) = at + b \quad (4.4),$$

onde  $a$  e  $b$  são os coeficientes angulares e o intercepto das funções horárias de  $E_{sr}$  e  $\%E_2$ .

O arquivo contendo os sinais da titulação foi processado a fim de se obter o valor de  $E_{sr}$  e do  $\%E_2$  em cada degrau de PEEP. A  $E_{sr}$  foi estimada pelo MLU (equação 4.1) e obtida pela média dos 20 ciclos finais do degrau de PEEP. O  $\%E_2$  foi estimado pelo MUDFV (Equação 4.2) e também obtido pela média dos valores dos últimos 20 ciclos do final de cada degrau de PEEP.

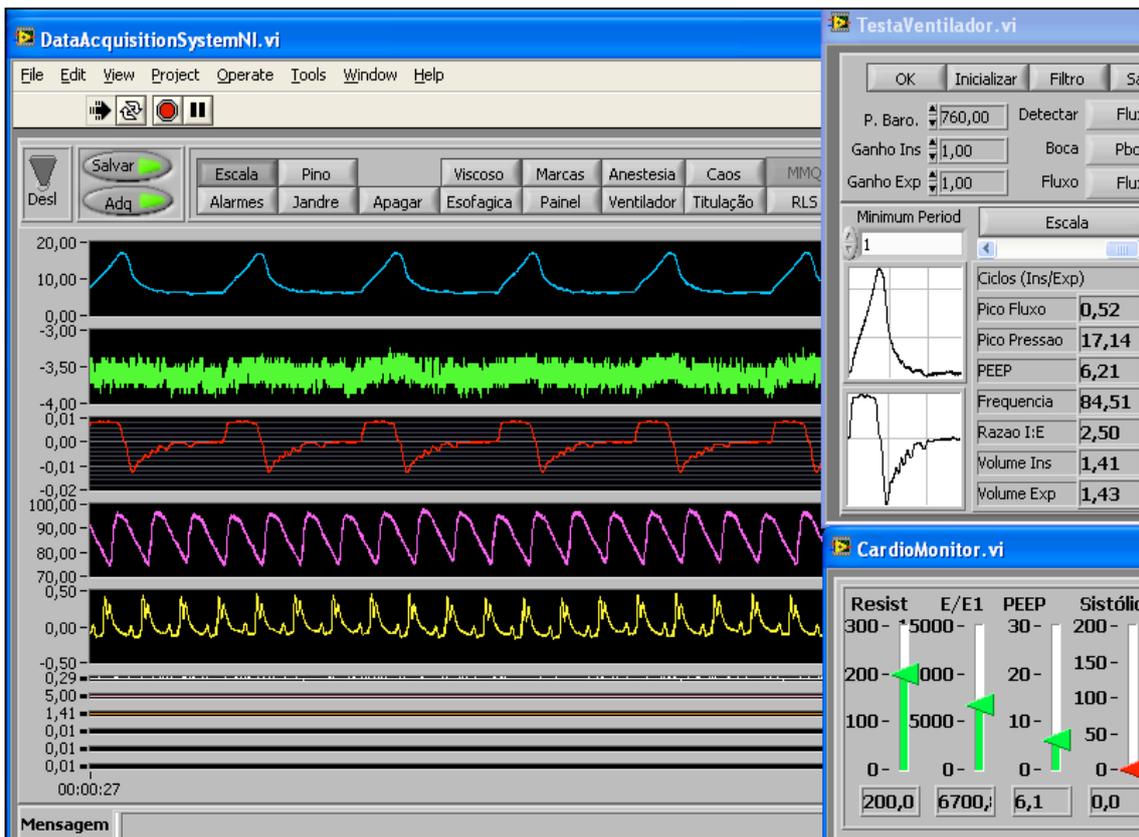


Figura 4.4 Janela do DAS mostrando o acompanhamento dos sinais de  $P_{ava}$ , Fluxo, Pressão arterial e eletrocardiograma, com as duas janelas de monitoramento e processamento da mecânica respiratória em tempo real chamadas Cardiomonitor e TestaVentilador. O parâmetro “E/E1” apresentado na Janela Cardiomonitor é a Esr e “Resist” é a Rsr. A janela TestaVentilador mostra a curva de fluxo e de  $P_{ava}$  ciclo a ciclo e seus respectivos valores de pico, além da frequência respiratória,  $T_{insp}$ : $T_{exp}$ , volume inspirado e expirado.

#### 4.6 CALIBRAÇÕES

Todas as calibrações foram realizadas antes dos experimentos. A calibração da  $P_{ava}$  e da pressão arterial foi realizada com uma sub-rotina do DAS, a qual calculou o coeficiente do polinômio de primeira ordem pelo MMQ, em relação ao sinal referência dado por uma coluna d’água calibrada na faixa entre -10 e 30 cmH<sub>2</sub>O em degraus de 2 cmH<sub>2</sub>O, e por um instrumento de referência (Timeter RT-200<sup>®</sup>, Allied Healthcare Products Inc, St. Louis, EUA) na faixa entre 0 e 300 mmHg em degraus de 20 mmHg, respectivamente para a  $P_{ava}$  e pressão arterial.

A calibração do sinal de fluxo foi feita imediatamente antes do experimento para cada animal como descrito a seguir. Logo após a instrumentação, os animais foram ventilados com o protocolo selecionado e o sinal de fluxo foi colhido durante dois minutos com uma pausa expiratória de 10s ao final. O sinal de fluxo foi imediatamente

processado *offline* por uma sub-rotina escrita em MATLAB<sup>®</sup> que calculou pelo MMQ, os coeficientes do polinômio de terceira ordem que melhor se encaixava ao sinal do fluxo cuja integração numérica fosse o  $V_T$  fornecido pelo ventilador. A partir desse momento, os coeficientes do polinômio de terceiro estimado pelo MMQ foram introduzidos no DAS para aquisição do sinal de fluxo calibrado e processamento em tempo real do  $V_T$  e dos parâmetros estimados pelo MLU.

O analisador i-Stat foi sempre calibrado no início do dia de experimentos com módulo de calibração fornecido pelo fabricante.

#### 4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os valores de  $E_{sr}$  e de  $\%E_2$ , em função do tempo, obtidos ao longo do protocolo experimental foram aplicados a um modelo linear, do qual o intercepto e o coeficiente angular foram extraídos por RLM com o método MMQ como representantes da condição inicial e da evolução temporal, respectivamente, de ambos parâmetros da mecânica respiratória.

A análise estatística dos dados foi realizada pelo programa MATLAB<sup>®</sup> (Mathworks Inc., Massachusetts, EUA). A normalidade dos dados foi verificada pelo teste Shapiro-Wilk. Os dados com distribuição normal foram apresentados como média e desvio padrão, enquanto que os sem aderência à distribuição normal foram apresentados como mediana, primeiro e terceiro quartis.

As comparações entre os grupos foram realizadas com a análise de variância de entrada única ou pelo teste de Kruskal-Wallis para os dados de distribuição Gaussiana (peso,  $R_{sr}$  basal,  $\%E_2$  basal, intercepto da  $E_{sr}$  e  $E_{sr}$  basal), e não Gaussiana (FR,  $PEEP_{\min E_{sr}}$ ,  $\min E_{sr}$  e coeficientes angulares da  $E_{sr}$  e do  $\%E_2$ , intercepto do  $\%E_2$ ), respectivamente. Para comparações entre grupos e entre os momentos M5 e M60, a análise de variância de duas entradas ou o teste de Friedman foi utilizado para os dados com distribuição Gaussiana ( $V_T$ ,  $P_{\text{pico}}$ ,  $P_{\text{média}}$ , PEEP,  $E_{sr}$  e  $PaO_2/FiO_2$ ) e não Gaussiana ( $\%E_2$ ,  $PaCO_2$ , FC, PAM, norepinefrina e colóide) respectivamente.

Em caso de rejeição da hipótese nula na análise de variâncias, três testes de hipótese foram formulados para cada variável a ser comparada como se segue:

$H_1$ : a média (mediana) da variável de interesse no grupo ZEEP é igual a média (mediana) no grupo  $PEEP_{\min E_{sr}}$ .

H<sub>2</sub>: a média (mediana) da variável de interesse no grupo PEEP<sub>minErs+2</sub> é igual a média (mediana) no grupo PEEP<sub>minErs</sub>.

H<sub>3</sub>: a média (mediana) da variável de interesse no grupo PEEP<sub>minErs+4</sub> é igual a média (mediana) no grupo PEEP<sub>minErs</sub>.

A hipótese nula foi avaliada com o teste *t-student* (para variáveis com distribuição Gaussiana) ou teste de Wilcoxon (para variáveis com distribuição não Gaussiana) para amostras independentes e o *P*-valor obtido foi comparado com o alfa-crítico corrigido de acordo com o método de Bonferroni-Holm (HOLM, 1979).

Testamos também a hipótese nula de que a média dos coeficientes angulares da E<sub>s</sub>r e do %E<sub>2</sub> é nula com o teste *t-student* ou Wilcoxon. Neste caso, o nível de significância menor que 5% ( $P < 0,05$ ) foi considerado suficiente para rejeição da hipótese nula. A frequência de distribuição do %E<sub>2</sub> foi apresentada na forma de histograma para cada grupo experimental durante todo o período de ventilação.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 RESULTADOS GERAIS

Os animais do grupo  $PEEP_{\min E_{sr}+4}$  apresentaram peso maior que os do grupo ZEEP e  $PEEP_{\min E_{sr}+2}$  (Tabela 5.1). Em assim sendo, optou-se por normalizar os dados de mecânica respiratória pelo peso para efeitos de comparação entre os grupos.

Tabela 5.1 Peso dos ratos utilizados nos experimentos em gramas (g).

	ZEEP	$PEEP_{\min E_{sr}}$	$PEEP_{\min E_{sr}+2}$	$PEEP_{\min E_{sr}+4}$
Animal 1	310	350	350	390
Animal 2	330	365	330	350
Animal 3	305	390	360	420
Animal 4	305	335	370	290
Animal 5	280	280	320	350
Animal 6	270	330	310	360
Média (dp)	300,0 (21,7)	341,7 (37,2)	340,0 (23,6)	360,0* (43,8)

\* é a diferença significativa quando comparado com os grupos ZEEP e  $PEEP_{\min E_{sr}}$ ; ZEEP é igual a sem PEEP;  $PEEP_{\min E_{sr}}$  igual a PEEP de menor  $E_{sr}$ ;  $PEEP_{\min E_{sr}+2}$  igual a PEEP 2 cmH<sub>2</sub>O maior que a  $PEEP_{\min E_{sr}}$ ;  $PEEP_{\min E_{sr}+4}$  igual a PEEP 4 cmH<sub>2</sub>O maior que a  $PEEP_{\min E_{sr}}$ ; dp igual ao desvio padrão;  $P < 0.05$

### 5.2. MECÂNICA RESPIRATÓRIA

#### 5.2.1 Características gerais

Devido à diferença estatística no peso dos animais entre os grupos, os resultados da mecânica respiratória foram normalizados pela massa corporal de cada animal. A mecânica respiratória dos ratos utilizados nesse estudo apresentou homogeneidade entre os grupos, uma vez que  $E_{sr}$ ,  $R_{sr}$  e  $\%E_2$  basais não apresentaram diferença entre os grupos (Tabela 5.2).

Tabela 5.2 Mecânica respiratória basal nos ratos participantes do presente estudo.

	Rsr (cmH <sub>2</sub> O/ml/s/kg) média (dp)	Esr (cmH <sub>2</sub> O/ml/kg) média (dp)	%E <sub>2</sub> média (dp)
ZEEP	0,07 (0,01)	1,6 (0,2)	-5 (10)
PEEP <sub>minEsr</sub>	0,08 (0,02)	1,7 (0,6)	0 (14)
PEEP <sub>minEsr+2</sub>	0,07 (0,01)	1,5 (0,1)	-11 (9)
PEEP <sub>minEsr+4</sub>	0,07 (0,01)	1,5 (0,2)	-9 (4)

Rsr = resistência de vias aéreas; Esr = Elastância do sistema respiratório; %E<sub>2</sub> = Índice de distensão alveolar. Idem legenda tabela 5.1

A tabela 5.3 apresenta os valores médios de FR, V<sub>T</sub>, pressão máxima de vias aéreas (P<sub>pico</sub>), pressão média de vias aéreas (P<sub>média</sub>) e PEEP, observados durante os cinco minutos iniciais e finais do período de VM.

Tabela 5.3 Volume corrente (V<sub>T</sub>), frequência respiratória (FR), pressão de pico de vias aéreas (P<sub>pico</sub>), pressão média de vias aéreas (P<sub>média</sub>) e pressão positiva ao final da expiração (PEEP) durante os 5 minutos iniciais (M5) e finais (M60) do protocolo de ventilação mecânica utilizado em cada grupo.

	FR (irm) mediana (Q1-Q3)	V <sub>T</sub> (ml/kg) média (dp)		P <sub>pico</sub> (cmH <sub>2</sub> O) média (dp)		P <sub>média</sub> (cmH <sub>2</sub> O) média (dp)		PEEP (cmH <sub>2</sub> O) média (dp)	
		M5	M60	M5	M60	M5	M60	M5	M60
<b>ZEEP</b>	90 (90-90)	5,83 (0,07)	5,64 (0,05)	8,39 <sup>*a</sup> (0,96)	10,12 (0,88)	2,72 <sup>*a</sup> (0,23)	3,09 <sup>a</sup> (0,25)	-0,03 <sup>a</sup> (0,03)	-0,07 <sup>a</sup> (0,05)
<b>PEEP<sub>minEsr</sub></b>	90 (90-90)	5,80 (0,23)	5,64 (0,24)	10,55 <sup>*</sup> (0,42)	11,52 (0,78)	6,80 (0,23)	6,94 (0,24)	4,87 (0,39)	4,76 (0,42)
<b>PEEP<sub>minEsr+2</sub></b>	90 (90-90)	6,19 (0,46)	6,05 (0,43)	12,28 (0,72)	13,15 (0,67)	8,47 <sup>a</sup> (0,59)	8,60 <sup>a</sup> (0,61)	6,62 <sup>a</sup> (0,56)	6,53 <sup>a</sup> (0,58)
<b>PEEP<sub>minEsr+4</sub></b>	90 (90-90)	5,97 (0,07)	5,97 (0,20)	18,89 <sup>a</sup> (1,74)	18,80 <sup>a</sup> (1,52)	11,95 <sup>a</sup> (0,72)	11,89 <sup>a</sup> (0,73)	9,40 <sup>a</sup> (0,58)	9,30 <sup>a</sup> (0,60)

Valores obtidos de 20 ciclos durante os 5 minutos iniciais (M5) e finais (M60); Q1 = primeiro quartil; Q3 = terceiro quartil; \*= significativamente diferente de M60 ( $P<0,05$ ). a = significativamente diferente de PEEP<sub>minEsr</sub> ( $P<0,05$ ). Legenda idem Tabela 5.1.

### 5.2.2 Titulação Descendente da PEEP

A  $PEEP_{\min E_{sr}}$  obtida para cada grupo, durante titulação descendente da PEEP está apresentada na tabela 5.4. A  $PEEP_{\min E_{sr}}$  foi menor nos grupos  $PEEP_{\min E_{sr}+2}$  e ZEEP quando comparado com o grupo  $PEEP_{\min E_{sr}+4}$ . Os valores da mínima  $E_{sr}$  obtidos durante a titulação descendente da PEEP estão expressos na Tabela 5.5, sem diferença entre os grupos. A figura 5.1 apresenta o valor de PEEP utilizado em cada animal e a Tabela 5.5 o valor da  $E_{sr}$  na  $PEEP_{\min E_{sr}}$  em cada animal e em cada grupo experimental. O  $\%E_2$  e a  $E_{sr}$  determinados durante a titulação decrescente da PEEP estão demonstrados nas figuras 5.2 e 5.3.

Tabela 5.4 PEEP associada à menor elastância do sistema respiratório ( $PEEP_{\min E_{sr}}$ ) durante titulação descendente em ratos ventilados mecanicamente com 6,0 ml/kg de volume corrente.

	ZEEP	$PEEP_{\min E_{sr}}$	$PEEP_{\min E_{sr}+2}$	$PEEP_{\min E_{sr}+4}$
Animal 1	4,0	4,0	4,0	4,0
Animal 2	4,0	4,0	4,0	5,0
Animal 3	4,0	4,0	4,0	5,0
Animal 4	4,0	4,0	4,0	5,0
Animal 5	4,0	5,0	3,0	5,0
Animal 6	4,0	5,0	5,0	6,0
Mediana	4,0*	4,0	4,0*	5,0
( $Q_1 - Q_3$ )	(4,0 - 4,0)	(4,0 - 4,8)	(4,0 - 4,0)	(5,0 - 5,0)

\*= diferença significativa em relação ao grupo  $PEEP_{\min E_{sr}+4}$  ( $P < 0,05$ ); Idem legenda da Tabela 5.1

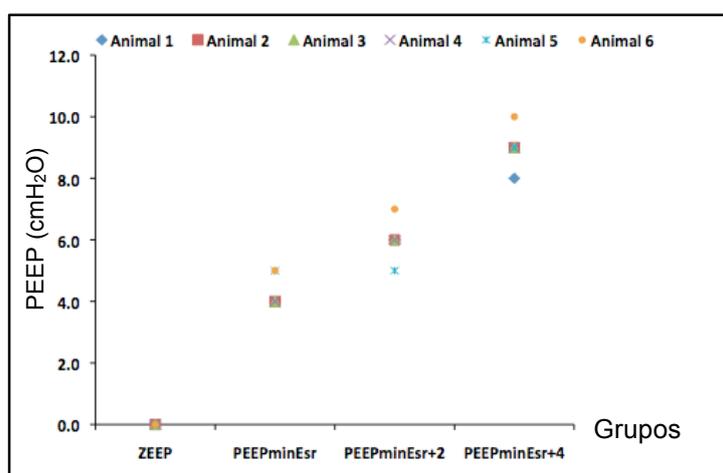


Figura 5.1 PEEP utilizada durante o protocolo de ventilação nos animais de cada grupo experimental.

Tabela 5.5 Elastância mínima do sistema respiratório (minEsr – cmH<sub>2</sub>O/ml/kg) durante titulação descendente.

	ZEEP	PEEP <sub>minEsr</sub>	PEEP <sub>minEsr+2</sub>	PEEP <sub>minEsr+4</sub>
1	0,92	1,21	0,79	0,79
2	1,00	0,98	0,97	0,92
3	1,05	0,94	0,80	0,86
4	1,04	0,81	0,77	0,90
5	0,62	0,80	0,83	1,15
6	0,95	0,74	0,85	1,12
Quartil 1	0,93	0,80	0,79	0,87
Mediana	0,97	0,87	0,82	0,91
Quartil 3	1,03	0,97	0,85	1,07

Idem legenda da Tabela 5.1.

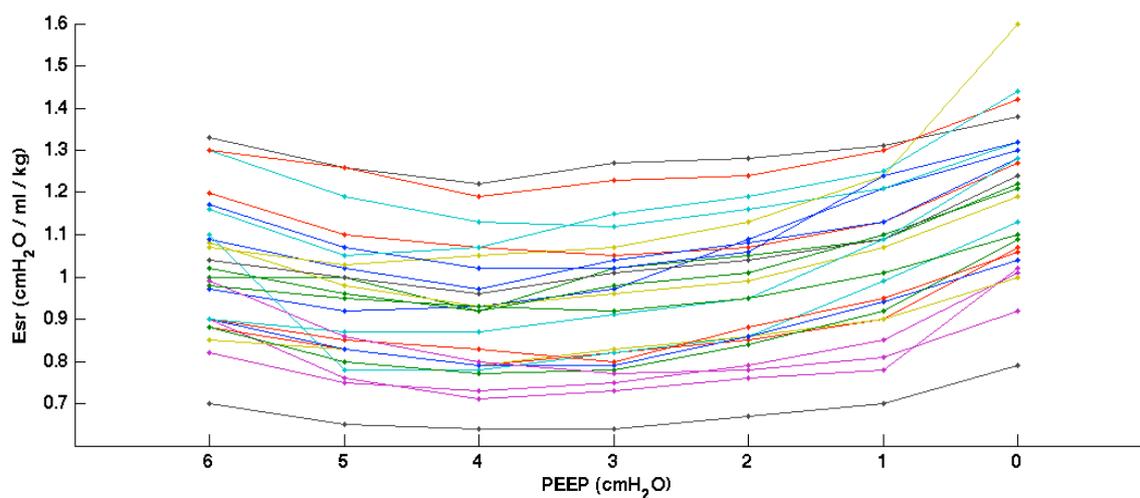


Figura 5.2 Elastância do sistema respiratório (Esr) estimada pelo modelo linear unicompartmental (MLU) ao longo da titulação descendente da PEEP, em ratos anestesiados e ventilados com volume corrente de 6 ml/kg.

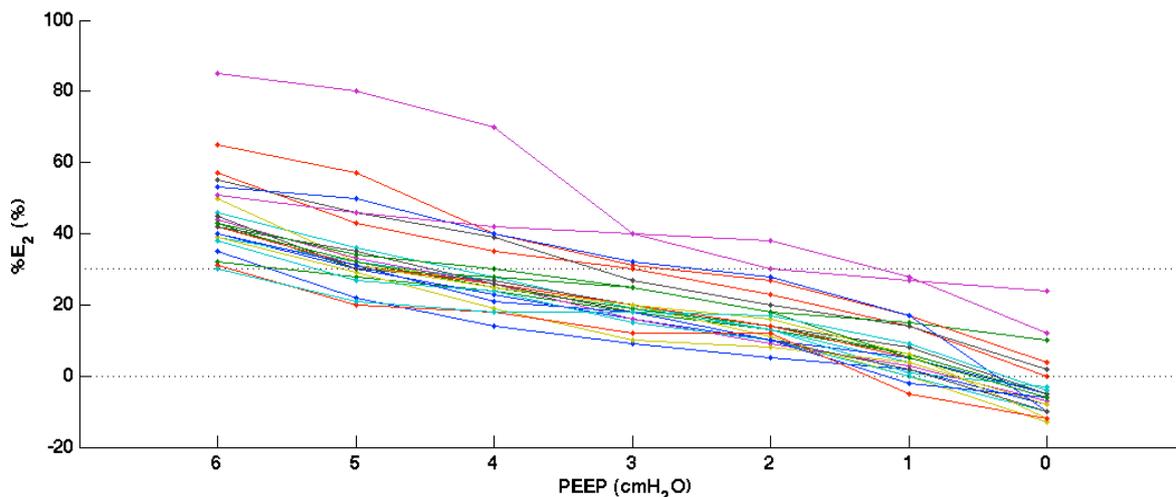


Figura 5.3 Índice de distensão alveolar ( $\%E_2$ ) ao longo da titulação descendente da PEEP, em ratos anestesiados e ventilados com volume corrente de 6 ml/kg.

### 5.2.3 Dinâmica da Elastância do Sistema Respiratório e do Índice de Distensão nos Grupos Experimentais

A evolução da  $E_{sr}$  e do  $\%E_2$  durante o protocolo de VM está representada na Figura 5.4 e 5.6, e na Tabela 5.6. O coeficiente angular da função linear estimada para a  $E_{sr}$  foi diferente de zero em todos os grupos, com exceção do grupo  $PEEP_{\min E_{sr}+4}$  (Figura 5.5). Esta característica também apareceu na comparação da  $E_{sr}$  entre o começo (M5) e o final do protocolo (M60) de ventilação (Tabela 5.6).  $E_{sr}$  em M5 foi menor que em M60 nos grupos ZEEP,  $PEEP_{\min E_{sr}}$ , e  $PEEP_{\min E_{sr}+2}$ . Além disso, a  $E_{sr}$ , tanto no começo, quanto no final do protocolo de ventilação, foi maior nos grupos ZEEP e  $PEEP_{\min E_{sr}+4}$  que no grupo ventilado com a  $PEEP_{\min E_{sr}}$ , fato também demonstrado pelo intercepto da função linear estimada para a  $E_{sr}$  durante o período de ventilação.

O índice de distensão no começo e no final do protocolo experimental foi maior nos animais ventilados com  $PEEP_{\min E_{sr}+2}$  e  $PEEP_{\min E_{sr}+4}$  e menor nos animais sem PEEP quando comparados com o grupo  $PEEP_{\min E_{sr}}$ . O coeficiente angular da função linear estimada para o  $\%E_2$  foi diferente de zero somente no grupo  $PEEP_{\min E_{sr}}$ , com diminuição do  $\%E_2$  durante os 60 minutos de ventilação. O histograma com a distribuição das frequências do  $\%E_2$  em todos os grupos está apresentado na Figura 5.7.

Tabela 5.6 Elastância do sistema respiratório (Esr) e índice de distensão alveolar (%E<sub>2</sub>) no começo e no final do protocolo de ventilação.

	Esr (cmH <sub>2</sub> O/ml/kg) média (dp)		%E <sub>2</sub> Mediana (Q1 Q3)	
	M5	M60	M5	M60
<b>ZEEP</b>	1,36 <sup>†,a</sup> (0,24)	2,00 <sup>a</sup> (0,38)	-7 <sup>a</sup> (-9 -5)	-8 <sup>a</sup> (-12 2)
<b>PEEP<sub>minEsr</sub></b>	0,86 <sup>†</sup> (0,08)	1,13 (0,20)	27 <sup>†</sup> (26 33)	22 (16 24)
<b>PEEP<sub>minEsr+2</sub></b>	0,92 <sup>†</sup> (0,06)	1,12 (0,05)	40 <sup>a</sup> (35 45)	41 <sup>a</sup> (33 50)
<b>PEEP<sub>minEsr+4</sub></b>	1,80 <sup>a</sup> (0,28)	1,75 <sup>a</sup> (0,17)	66 <sup>a</sup> (61 72)	66 <sup>a</sup> (60 69)

a = diferença significativa entre o grupo PEEP<sub>minEsr</sub>; † = diferença significante entre M5 e M60. Idem legenda da tabela 5.5

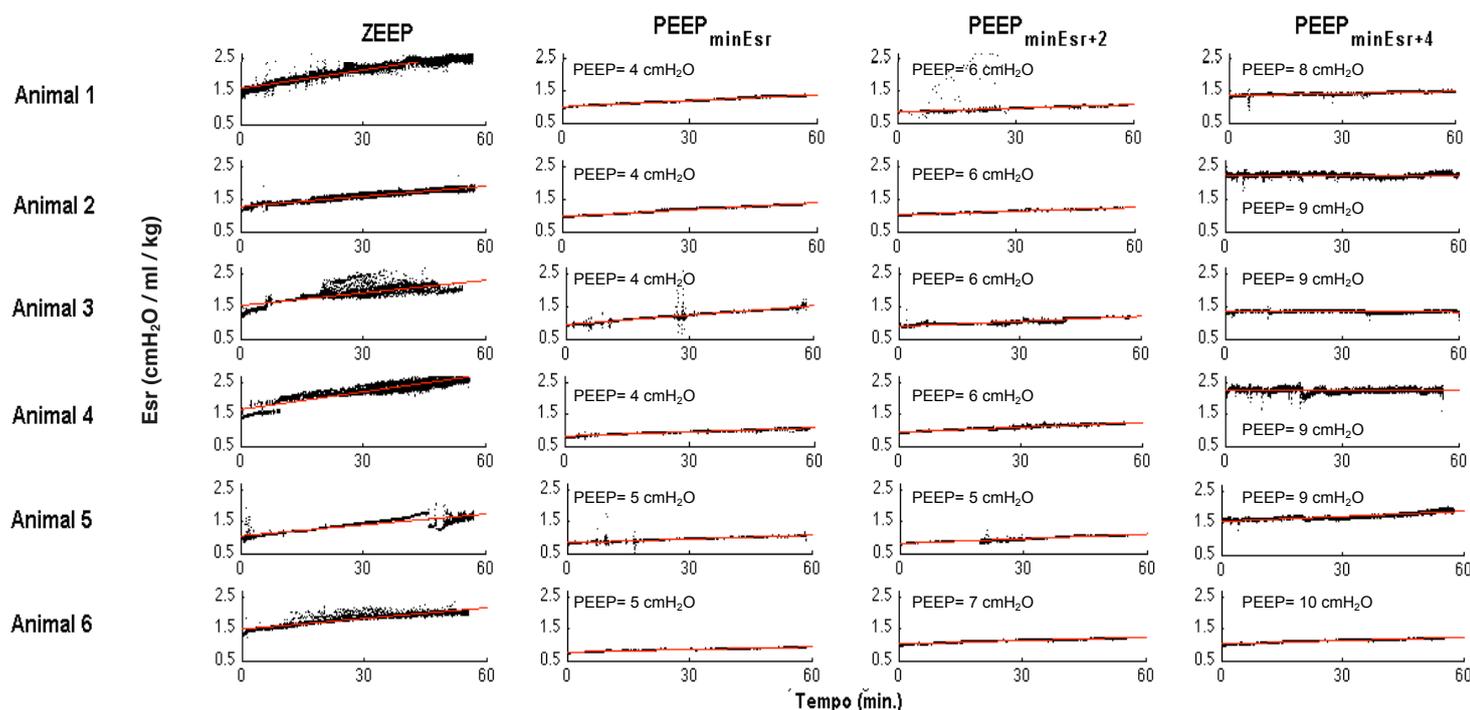


Figura 5.4 Evolução da elastância do sistema respiratório (Esr) durante uma hora de ventilação mecânica com volume corrente protetivo e diferentes níveis de PEEP. A linha vermelha corresponde a função linear estimada para o sinal de Esr.

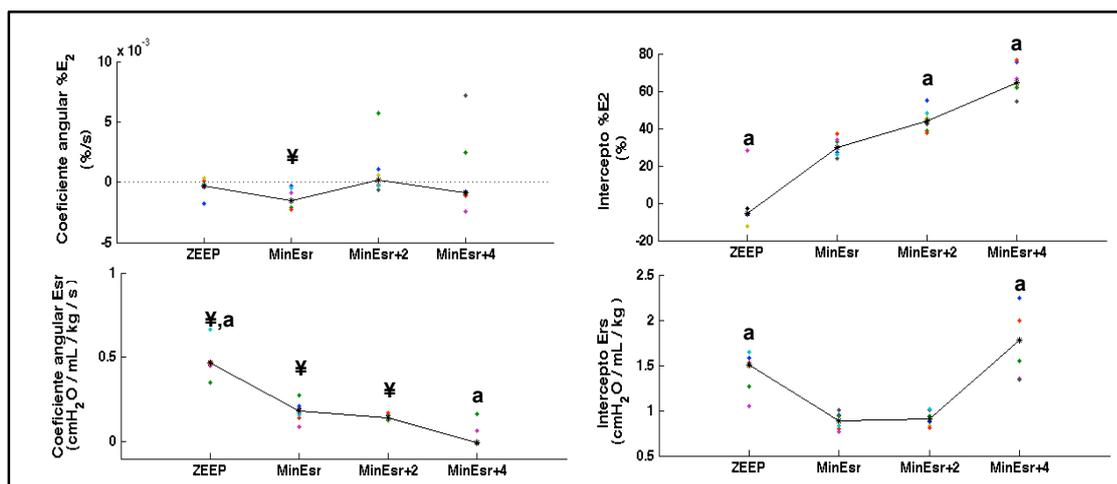


Figura 5.5 Coeficiente angular e coeficiente linear da função linear estimada para a elastância do sistema respiratório (Esr) e o índice de distensão alveolar ( $\%E_2$ ) nos 60 minutos de ventilação mecânica. MinEsr = mínima elastância do sistema respiratório; MinEsr+2 = 2  $cmH_2O$  maior que MinEsr; MinEsr+4 = 4  $cmH_2O$  maior que MinEsr;  $\neq$  = significativamente diferente de zero; a = significativamente diferente de MinEsr.

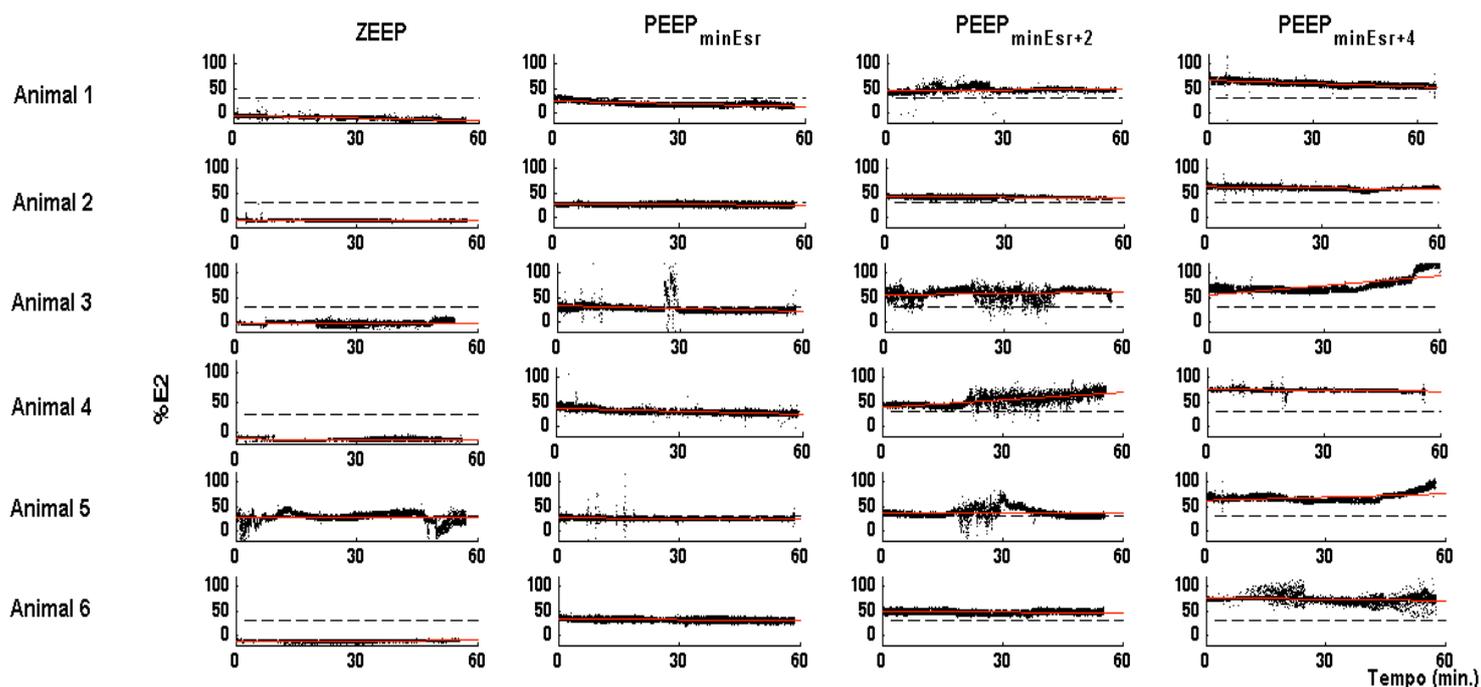


Figura 5.6 Dinâmica do  $\%E_2$  individual de todos os grupos estudados durante uma hora de ventilação com volume protetivo e diferentes níveis de PEEP. A linha vermelha representa a função linear estimada para o  $\%E_2$ .

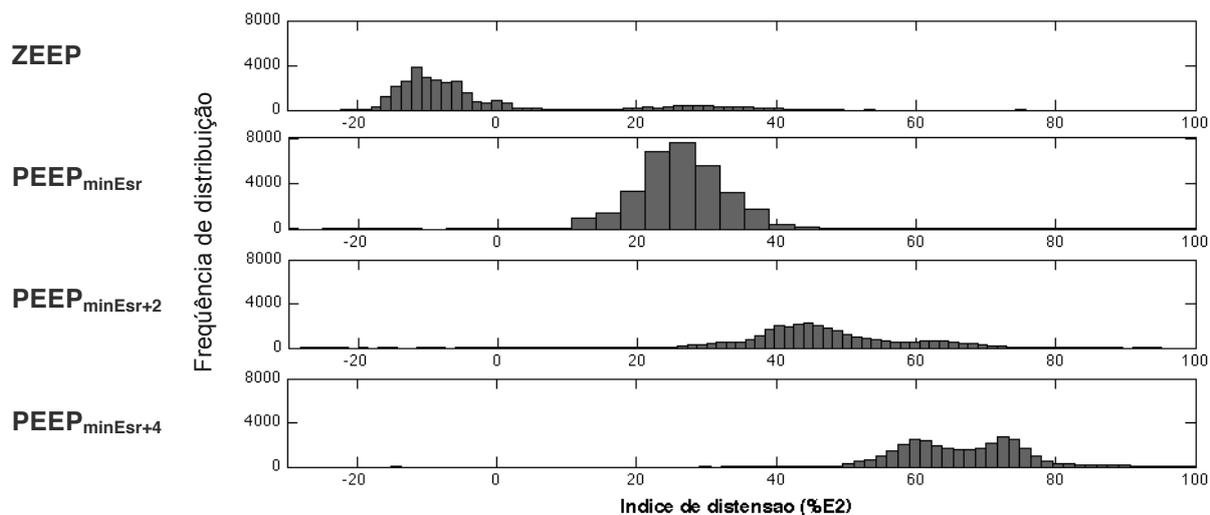


Figura 5.7 Histograma do índice de distensão alveolar (%E<sub>2</sub>) durante os 60 minutos de ventilação mecânica nos quatro grupos estudados. Legenda idem Tabela 5.1

#### 5.4 TROCA GASOSA

Não houve alteração significativa da PaCO<sub>2</sub> ao longo dos 60 minutos de VM em nenhum dos grupos estudados, como também não houve diferença na PaCO<sub>2</sub> entre grupos nem no início nem no final do protocolo de ventilação (Figura 5.8).

A PaO<sub>2</sub> e a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> não foi diferente quando comparado o começo com o final do protocolo de ventilação em nenhum dos grupos. Além disso, não houve diferença na oxigenação do início ou do final do protocolo de ventilação quando comparado entre os grupos. Entretanto, a PaO<sub>2</sub> e a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> tendeu a ser menor no grupo ventilado com maior PEEP e quatro animais desse grupo apresentaram hipoxemia severa (PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg) ao final do período de ventilação (M60) (Figura 5.8).

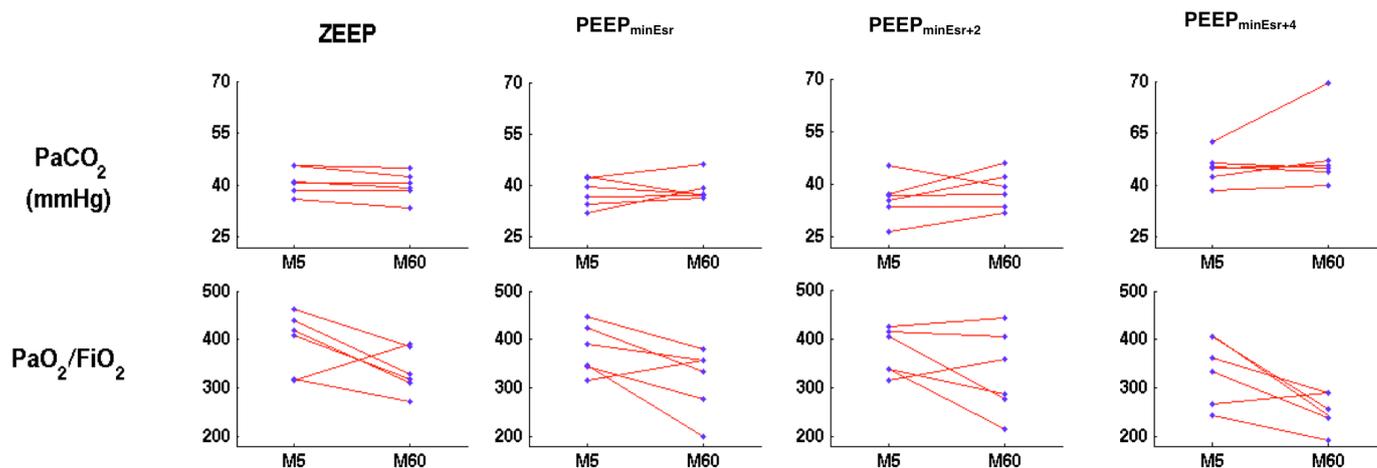


Figura 5.8 Troca gasosa no início e no final do período de ventilação mecânica. M5 significa 5 minutos iniciais do período de ventilação; M60 significa 60 minutos de ventilação mecânica; ZEEP, PEEP<sub>minEsr</sub>, PEEP<sub>minEsr+2</sub> e PEEP<sub>minEsr+4</sub> idem legenda Tabela 5.1

## 5.5 EFEITOS CARDIOVASCULARES

A depressão cardiovascular tendeu a ser maior nos grupos ventilados com PEEP mais elevada (Tabela 5.8). A PAM foi maior nos animais sem PEEP ao início do protocolo de ventilação que no final. De uma forma geral, a depressão cardiovascular tendeu a ser maior nos grupos PEEP<sub>minEsr+2</sub> e PEEP<sub>minEsr+4</sub> que nos grupos ZEEP e PEEP<sub>minEsr</sub>. A PAM foi menor no grupo PEEP<sub>minEsr+2</sub> que no grupo ZEEP. Não houve diferença na quantidade de norepinefrina utilizada para manter a PAM maior que 60 mmHg entre os grupos. No entanto, nenhum animal ventilado sem PEEP recebeu norepinefrina, enquanto que dois animais do grupo PEEP<sub>minEsr</sub> e três animais dos grupos PEEP<sub>minEsr+2</sub> e PEEP<sub>minEsr+4</sub> necessitaram do vasopressor. Os animais ventilados com a PEEP mais alta precisaram de mais solução colóide que os animais ventilados sem PEEP. Além disso, a necessidade de colóide pareceu maior nos grupos de PEEP mais alta (Tabela 5.8).

## 5.6 MORTALIDADE

A mortalidade no grupo PEEP<sub>minEsr+4</sub> foi de 40% enquanto que no grupo PEEP<sub>minEsr+2</sub> foi de 25%. Os grupos PEEP<sub>minEsr</sub> e ZEEP não apresentaram óbito. Os animais que vieram a óbito durante os ensaios não foram incluídos no estudo.

Tabela 5.8 Função cardiovascular representada pela frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM), quantidade de norepinefrina e solução colóide utilizadas para manter a PAM maior que 60 mmHg.

	FC (bpm)		PAM (mmHg)		Norepinefrina (mcg)	Colóide (ml)
	M5	M60	M5	M60		
ZEEP	432 [423 432]	360 [330 381]	159 <sup>†</sup> [146 175]	107 [102 112]	0,0 [0,0 0,0]	2,0 [2,0 2,0]
PEEP <sub>minEsr</sub>	408 [396 429]	384 [384 402]	122 [118 139]	96 [80 123]	0,0 [0,0 1,4]	2,5 [2,0 4,1]
PEEP <sub>minEsr+2</sub>	420 [411 429]	408 [354 453]	78 <sup>a</sup> [60 99]	66 [57 70]	3,6 [0,0 12,6]	3,6 [2,7 4,0]
PEEP <sub>minEsr+4</sub>	372 [351 402]	426 [375 450]	84 [63 102]	79 [56 88]	7,2 [0,0 20,9]	4,0 <sup>a</sup> [3,1 4,9]

† = significamente diferente de M60; a = significamente diferente de ZEEP ( $P < 0,05$ ). Valores expressos como mediana e primeiro e terceiro quartis. Legenda idem figura 5.4.

## 6 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram: 1) a estabilidade alveolar, avaliada a partir da dinâmica temporal da E<sub>sr</sub>, só foi observada com níveis bastante elevados de PEEP (PEEP<sub>minE<sub>sr</sub>+4</sub>); 2) a estabilidade da E<sub>rs</sub> foi obtida às custas da hiperdistensão pulmonar; 3) na PEEP<sub>minE<sub>sr</sub></sub> parece não haver predomínio de hiperdistensão ou RAC e ocorre o melhor compromisso com a hemodinâmica, apesar deste nível de PEEP não ser suficiente para estabilização da E<sub>rs</sub>; 4) níveis de PEEP mais altos que a PEEP<sub>minE<sub>sr</sub></sub> promoveram HDA, com maior depressão cardiovascular, pior troca gasosa e maior mortalidade; 5) a utilização de altos níveis de PEEP com V<sub>T</sub> protetor após manobra de recrutamento não promoveu melhora da oxigenação piorando inclusive a PaCO<sub>2</sub> e 6) o ajuste da PEEP baseada na minimização da E<sub>rs</sub> e monitoração da hiperdistensão alveolar parece factível no cenário da anestesia durante a ventilação com volume protetivo.

### 6.1 MOTIVAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo objetivou avaliar o custo mecânico e hemodinâmico da aplicação de diferentes níveis de PEEP em conjunto com um V<sub>T</sub> protetor durante a anestesia geral em pulmões saudáveis. Para a escolha da PEEP, foi proposto o uso de uma manobra de recrutamento seguida de uma titulação decrescente da PEEP. A partir da PEEP de mínima E<sub>rs</sub>, escolhemos níveis de PEEP maiores ou iguais à PEEP<sub>minE<sub>rs</sub></sub>, onde houve um predomínio de hiperdistensão cíclica acima da PEEP<sub>minE<sub>rs</sub></sub>. Adicionalmente, produzimos uma condição de instabilidade alveolar, com colapso progressivo e um predomínio de recrutamento cíclico inerente ao cenário da anestesia sem o uso de PEEP. Com isto, esperamos testar um método de escolha da PEEP que seja de fácil realização à beira do leito e apresente o compromisso entre a estabilidade alveolar e a função cardiovascular, como uma estratégia ventilatória protetora para ser utilizada em anestesia.

A atelectasia é um fenômeno que ocorre durante a anestesia, mesmo em pacientes sem lesão pulmonar prévia, e junto com o colapso das vias aéreas periféricas, é o principal responsável pela queda de oxigenação e aumento da E<sub>sr</sub> intraoperatória (HEDENSTIERNA, 2003; HEDENSTIERNA, EDMARK, 2010). Além disso, a atelectasia e o fechamento intermitente das vias aéreas periféricas pode predispor os

pulmões ao RAC (CARVALHO, *et al.*, 2006), o qual é deletério para as estruturas pulmonares (MUSCEDERE, *et al.*, 1994), e pode perdurar no período pós-operatório (STRANDBERG, *et al.*, 1986; LINDBERG, *et al.*, 1992), como uma importante causa de CPPO (WARNER, 2000; FERNANDEZ-PEREZ, *et al.*, 2009; HEDENSTIERNA, 2012; TUSMAN, *et al.*, 2012). O uso de PEEP,  $FiO_2$  menor que 80% ou MRAs durante a anestesia, pode minimizar a formação de atelectasia e suas possíveis consequências perioperatórias (HEDENSTIERNA, EDMARK, 2010; TUSMAN, BOHM, 2010; HEDENSTIERNA, 2012; TUSMAN, *et al.*, 2012). Portanto, a proposta de um método de escolha da PEEP que possa prevenir ou minimizar a atelectasia durante a VM na anestesia, pode vir a ser benéfica para o paciente não só durante a anestesia mas também após a mesma, contanto que a função cardiovascular e a troca gasosa não sejam demasiadamente prejudicadas.

## 6.2 ESTIMATIVA DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA DINÂMICA

A análise da mecânica respiratória dinâmica, como a proposta no presente estudo, pode proporcionar o seu monitoramento contínuo, sem interferir com a ventilação do indivíduo (LANTERI, *et al.*, 1995; STENQVIST, 2003). O método de regressão linear múltipla por mínimos quadrados, descrito em 1969 (WALD, *et al.*), foi utilizada no presente estudo para estimar os parâmetros do MUDFV apresentado por JANDRE *et al.* (2008). Este modelo, tem possibilitado a extração de um índice de distensão chamado  $\%E_2$ , que quantifica a não-linearidade da  $E_{sr}$  ao longo do ciclo inspiratório (KANO, *et al.*, 1994; BERSTEN, 1998). Outros índices obtidos da mecânica respiratória dinâmica, como o índice de estresse (RANIERI, *et al.*, 2000; GRASSO, *et al.*, 2004), tem sido propostos com sucesso para identificar RAC e HA, também apresentando boa correlação com os achados de imagem de tomografia computadorizada. A robustez do  $\%E_2$ , quando extraído do MUDFV, permite que o mesmo seja utilizado mesmo em modos ventilatórios que não tenham onda de fluxo constante, sem alteração na sua interpretação (CARVALHO, *et al.*, 2012). Além disso, a inclusão da parcela resistiva dependente do fluxo tende a incluir as não-linearidades da  $P_{res}$  apresentadas pelo tubo endotraqueal (JANDRE, *et al.*, 2008). Esse grau de robustez garante que as estimativas do  $\%E_2$  tenham sido mais imunes a perturbações na onda de fluxo provocadas pelas não-linearidades da  $P_{res}$  apresentadas pela montagem utilizada (estreitos diâmetros) ou presença de secreção nas vias aéreas.

### 6.3 AJUSTE CONVENCIONAL DA VENTILAÇÃO NO CENÁRIO DA ANESTESIA

A ventilação protetiva durante a anestesia ainda carece ser melhor estudada e caracterizada, para que a mesma possa ser colocada em prática na rotina anestésica. Por esse motivo, os ajustes ventilatórios comumente utilizados em indivíduos sem lesão pulmonar prévia durante a anestesia, ainda se baseiam em moderado  $V_T$  com baixos níveis ou mesmo sem PEEP (HEDENSTIERNA, EDMARK, 2005; BECK-SCHIMMER, SCHIMMER, 2010). Um recente estudo prospectivo multicêntrico reportou que 18% dos pacientes submetidos à anestesia são ventilados com  $V_T$  maior que 10 ml/kg, e somente 20% deles são ventilados com PEEP (JABER, *et al.*, 2012).

### 6.4 VOLUME CORRENTE PROTETOR EM ANESTESIA

A utilização de  $V_T$  menor que 6 ml/kg já está estabelecido como protocolo de VM protetivo em pacientes com SDRA, por reduzir a mortalidade, o tempo de VM e a necessidade de terapias de resgate para tratar hipoxemia grave (AMATO, *et al.*, 1998; 2000; PUTENSEN, *et al.*, 2009). Por outro lado, o papel da VM protetora ainda não está bem definido no cenário da anestesia (GATTINONI, 2011; HUBMAYR, 2011; WRIGGE, PELOSI, 2011). A VM com baixo  $V_T$  e PEEP moderada diminuiu a liberação de mediadores inflamatórios pulmonar e sistêmica (ZUPANCICH, *et al.*, 2005; MICHELET, *et al.*, 2006; WOLTHUIS, *et al.*, 2008), além de diminuir a necessidade de VM e reintubação pós-operatória (SUNDAR, *et al.*, 2011). Por outro lado, outros autores não conseguiram verificar tais vantagens com a ventilação protetora (WRIGGE, *et al.*, 2000; WRIGGE, *et al.*, 2004). Na verdade, alguns autores conseguiram observar aumento da expressão de biomarcadores inflamatórios, deterioração da oxigenação e da mecânica respiratória em animais ventilados com  $V_T$  baixo na ausência de PEEP (CARUSO, *et al.*, 2003; HAUBER, *et al.*, 2010). A relevância da estratégia ventilatória com  $V_T$  baixo no desenvolvimento de lesão pulmonar para estar relacionado com fatores inerentes ao paciente, ao procedimento a ser realizado e a anestesia (TUSMAN, *et al.*, 2012). No presente estudo, a ventilação com  $V_T$  de 6 ml/kg foi caracterizada por deterioração da Esv na ausência de PEEP, associada a  $\%E_2$  negativo, sugerindo RAC. Este comportamento da mecânica

respiratória denota que a ventilação com volume corrente protetivo pode acabar favorecendo o aparecimento de atelectasias e possivelmente contribuindo para morbidade ou até mesmo mortalidade de pacientes no período pós-operatório. Esses achados estão de acordo com o conceito de que a VM com  $V_T$  protetivo possui efeitos indesejáveis (PUTENSEN, WRIGGE, 2007; GATTINONI, 2011; WRIGGE, PELOSI, 2011), como por exemplo a tendência à atelectasia e a necessidade de PEEP para garantir a estabilidade alveolar, que serão discutidos mais adiante, e devem ser levados em consideração na individualização da estratégia ventilatória.

## 6.5 CRITÉRIO DE ESCOLHA DA PEEP

Para que a redução do  $V_T$  seja realmente protetora, se faz necessário a implementação de PEEP, do contrário, ela favorece o RAC e pode contribuir para a lesão pulmonar (MUSCEDERE, *et al.*, 1994; HAUBER, *et al.*, 2010), como observado no grupo sem PEEP. Por outro lado, a utilização de PEEP sem redução do  $V_T$  pode acarretar em lesão pulmonar grave e aumento da liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos (VILLAR, *et al.*, 2009).

O conceito de PEEP ideal foi introduzido em 1975 como sendo a PEEP que apresentasse menor estresse mecânico no sistema respiratório, expresso pela menor  $Csr$ , a qual parece estar associada a melhor oxigenação (SUTER, *et al.*, 1975). Apesar do  $V_T$  menor que 6 ml/kg já ser uma comum opção de escolha em pacientes com SDRA, a escolha da PEEP nesses protocolos ainda é motivo de debate (CARVALHO, *et al.*, 2008; CARAMEZ, *et al.*, 2009; GATTINONI, *et al.*, 2010). A situação ainda é mais indefinida quando se trata de ventilação em pacientes com pulmão saudável em anestesia, de forma que, a maioria dos trabalhos escolhem arbitrariamente um valor de PEEP (PELOSI, *et al.*, 1999; WRIGGE, *et al.*, 2000; ZUPANCICH, *et al.*, 2005; MICHELET, *et al.*, 2006; WOLTHUIS, *et al.*, 2008), o que pode tornar difícil a comparação de resultados obtidos em diferentes estudos e pode ser motivo para a diferença nos seus resultados.

O método de escolha da PEEP utilizado no presente estudo foi baseado na  $PEEP_{\min ESR}$ , obtida durante uma titulação descendente da PEEP. A  $PEEP_{\min ESR}$ , obtida por esse método após uma MRA, tem demonstrado um excelente compromisso entre o estresse mecânico e a aeração pulmonar, tanto em modelos de pulmão saudável quanto na presença de SDRA (CARVALHO, *et al.*, 2006; CARVALHO, *et al.*, 2007;

CARVALHO, *et al.*, 2008). A  $PEEP_{\min E_{sr}}$  é sempre menor que a “*open lung*” PEEP (HICKLING, 2001). Por esse motivo, níveis de PEEP maiores que a  $PEEP_{\min E_{sr}}$  foram utilizados no presente estudo. Alguns autores sugerem que a “*open lung*” PEEP é aquela obtida no ponto de inflexão matemático da curva PV, o qual foi maior que a PEEP de menor  $E_{sr}$  em um estudo com ratos saudáveis ou com LPA (CARVALHO, *et al.*, 2012). O ponto de inflexão da curva PV foi determinado em ratos sadios e com LPA, e se situa aproximadamente 4 cmH<sub>2</sub>O acima da  $PEEP_{\min E_{sr}}$  (CARVALHO, *et al.*, 2012), o que demonstra que o nível de PEEP mais alto utilizado no presente estudo, possivelmente incluiu a PEEP no ponto de inflexão matemático (“*open lung*”). De fato, a  $PEEP_{\min E_{sr}+4}$  foi a única que apresentou estabilidade alveolar durante o período de ventilação.

A  $PEEP_{\min E_{sr}}$ , obtida durante a titulação descendente da PEEP, ainda não foi testada para guiar a escolha da PEEP em anestesia, porém em ratos com ou sem LPA ela foi muito próxima aos valores obtidos no presente estudo (CARVALHO, *et al.*, 2012). Apesar das diferenças morfológicas e funcionais, o valor da  $PEEP_{\min E_{sr}}$  obtido nos ratos desse estudo também não foi diferente daquele encontrado para suínos (CARVALHO, *et al.*, 2006; CARVALHO, *et al.*, 2008).

Tanto o monitoramento da distensão alveolar pelo % $E_2$  quanto da  $E_{sr}$  foram úteis para guiar a VM em um modelo suíno de pulmão saudável (CARVALHO, *et al.*, 2008). A avaliação da  $E_{sr}$  associada ao % $E_2$  durante a titulação descendente permitiu identificar o comportamento alveolar predominante durante o ciclo respiratório (HDA ou RAC), causador das alterações da  $E_{sr}$  (Figura 6.1). Portanto, a associação desses dois parâmetros no monitoramento da mecânica respiratória dinâmica parece ser mais vantajosa que somente o valor da  $E_{sr}$ .

## 6.6 AS MANOBRAS DE RECRUTAMENTO ALVEOLAR

Uma MRA foi realizada antes e depois da titulação da PEEP, a fim de manter a homogeneidade do pulmão entre os grupos. ALBERT, *et al.* (2009) observaram que a MRA de  $P_{ava}$  de 30 ou 40 cmH<sub>2</sub>O mantida por 40 s, em ratos com LPA, causava reabertura de praticamente todo o pulmão, e que a maior parte do recrutamento acontecia nos primeiros segundos da manobra. A  $P_{ava}$  utilizada na MRA do presente estudo foi de 20 cmH<sub>2</sub>O mantida por 20s para tentar balancear os efeitos de reexpansão alveolar com a depressão cardiovascular que ocorre durante a MRA, visto que alguns

animais apresentaram colapso cardiovascular com a manobra de 40 cmH<sub>2</sub>O, mesmo com reposição volêmica e administração de norepinefrina. É possível que a MRA utilizada no presente estudo não tenha sido efetiva em promover a abertura total dos alvéolos, no entanto, a influência desse parâmetro foi homogênea no desenho experimental, pois todos os grupos estudados receberam a mesma MRA. Além desse fatores, a realização de MRA antes de PEEP tem sido relacionado com melhor oxigenação e estabilidade alveolar (TUSMAN, *et al.*, 1999), apresentando funcionalmente o conceito de abrir o pulmão e mantê-lo aberto (LACHMANN, 1992).

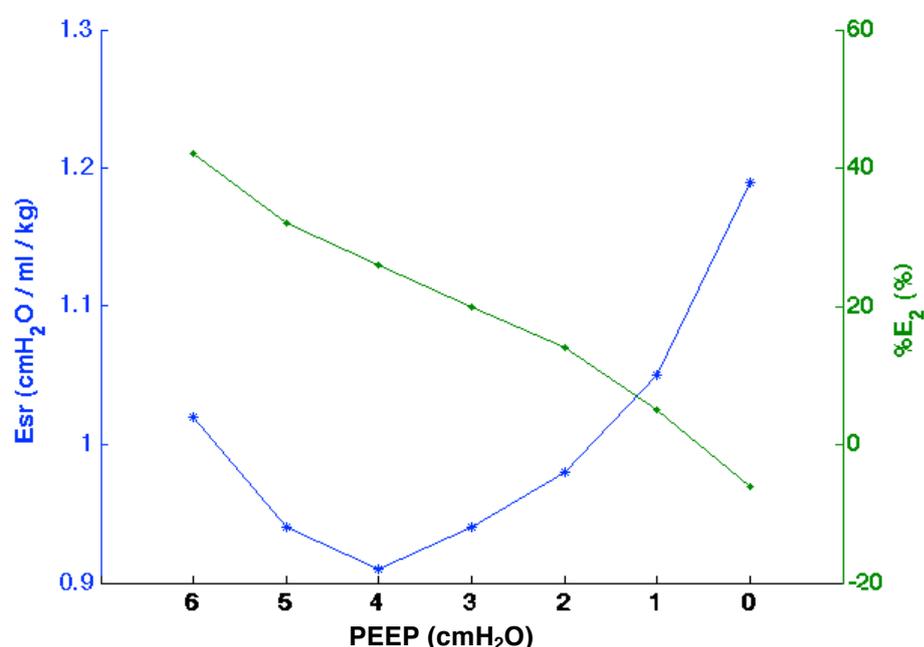


Figura 6.1 Elastância do sistema respiratório (Esr) e índice de distensão alveolar (%E<sub>2</sub>) durante a titulação descendente da PEEP em ratos anestesiados e ventilados mecanicamente com volume corrente de 6 ml/kg. Valores apresentados como mediana para o %E<sub>2</sub> e média para Esr. O desvio padrão e o primeiro e terceiro quartis da Esr e do %E<sub>2</sub> foram omitidos para fim de clareza da figura. Os dados individuais das duas variáveis podem ser apreciados nas Figuras 5.2 e 5.3.

## 6.7 EFEITO DA PEEP NA MECÂNICA RESPIRATÓRIA

A PEEP tem sido proposta para reexpandir as regiões de atelectasia, aumentar a CRF, e melhorar a mecânica respiratória e a oxigenação durante a anestesia (NEUMANN, *et al.*, 1999; TUSMAN, *et al.*, 1999; IMBERGER, *et al.*, 2010), porém, outros autores só observaram esses efeitos em indivíduos obesos (PELOSI, *et al.*, 1999).

O único nível de PEEP que promoveu estabilidade alveolar, caracterizado pela ausência de variação da  $E_{sr}$  ao longo do tempo, foi o grupo  $PEEP_{minEsr+4}$ . Nos animais desse grupo, a estabilidade alveolar foi obtida ao custo de HDA ( $\%E_2 > 30$ ), da mesma forma que a observada em suínos com pulmão lesado ou saudável (CARVALHO, *et al.*, 2006; CARVALHO, *et al.*, 2007).

O estresse mecânico, representado pelo aumento da  $E_{sr}$ , foi maior nos grupos sem PEEP ou  $PEEP_{minEsr+4}$ . A  $E_{sr}$  aos cinco minutos de ventilação foi maior nos grupos ZEEP e no grupo de maior PEEP que no grupo ventilado com a  $PEEP_{minEsr}$ , provavelmente pela formação de atelectasias na ausência de PEEP (MUSCEDERE, *et al.*, 1994) e HDA em PEEP alta (CARVALHO, *et al.*, 2006; CARVALHO, *et al.*, 2007; CARVALHO, *et al.*, 2008; CARVALHO, *et al.*, 2012). Esse comportamento alveolar foi fortemente sugerido pelos valores de  $\%E_2$  obtidos nos grupos estudados. Valores de  $\%E_2$  negativos estão associados com RAC e valores acima de 30% estão relacionados com HA (KANO, *et al.*, 1994; BERSTEN, 1998; CARVALHO, *et al.*, 2008; CARVALHO, *et al.*, 2012). O valor de  $\%E_2$  foi diretamente proporcional à PEEP. O  $\%E_2$  foi negativo na ausência de PEEP indicando predomínio de RAC, e foi maior que 30% nos grupos ventilados com 2 ou 4  $cmH_2O$  mais alto que a  $PEEP_{minEsr}$ , indicando HDA. Estes resultados indicam que a estabilidade alveolar, observada pela ausência de aumento da  $E_{sr}$  durante o tempo de ventilação, aconteceu no grupo de PEEP mais alta ao custo de HDA. Volume pulmonar alto e aumento da pressão transpulmonar são responsáveis por HDA e potenciais causadores de VILI (DOS SANTOS, SLUTSKY, 2000). Em contrapartida, a ausência de PEEP apresentou  $\%E_2$  negativo como indicativo de predominância de RAC. O recrutamento e derecrutamento alveolar repetitivo cria o aumento da força de cisalhamento, que rompe as células endoteliais e epiteliais, e aumenta a permeabilidade da membrana alvéolo-capilar e a liberação de mediadores inflamatórios sistêmicos (GATTINONI, *et al.*, 2010; TUSMAN, *et al.*, 2012).

A VM com a  $PEEP_{minEsr}$  apresentou um equilíbrio entre a HDA e o RAC pois o  $\%E_2$  foi sempre positivo e menor que 30%. A  $PEEP_{minEsr}$  pareceu reunir não só o balanço entre HDA e RAC, quanto o de manter a estabilidade alveolar, e apresenta o potencial de minimizar a VILI em pacientes anestesiado com  $V_T$  de 6 ml/kg. A VILI com conseqüente LPA tem sido apontada com uma das principais causas de CPPO, ocorrendo entre 2 e 6 % de pacientes submetidos a cirurgias torácicas ou não, com forte associação com maior tempo de internação e menor sobrevida (FERNANDEZ-PEREZ, *et al.*, 2009). Nesse contexto, as estratégias ventilatórias protetoras que minimizem a

atelectasia, o RAC e a HDA, como observado com a  $PEEP_{\min E_{sr}}$ , tem o potencial de melhorar a aeração pulmonar tanto durante quanto após o procedimento anestésico, além de poder influenciar no resultado clínico do paciente (HEDENSTIERNA, 2012; TUSMAN, *et al.*, 2012).

Apesar da maior possibilidade de hipoxemia durante os experimentos, a utilização de ar ambiente pode ter contribuído para o aumento lento e progressivo da  $E_{sr}$  no grupo ventilado sem PEEP, ao invés da imediata e mais estável atelectasia observada em indivíduo ventilados com  $FiO_2$  alta, que ocorre por reabsorção gasosa (DANTZKER, *et al.*, 1975; ROTHEN, *et al.*, 1993; ROTHEN, *et al.*, 1995; RUSCA, *et al.*, 2003; EDMARK, *et al.*, 2011). Além disso, a estabilidade alveolar obtida nos diferentes níveis de PEEP estudados pode ser reduzida na presença de  $FiO_2$  maiores, como observado por outros autores em simulações e indivíduos anestesiados (DANTZKER, *et al.*, 1975; ROTHEN, *et al.*, 1995; EDMARK, *et al.*, 2011). Portanto, os resultados do presente trabalho não necessariamente se reproduzem em  $FiO_2$  mais altas.

## 6.8 EFEITO NA TROCA GASOSA

A redistribuição da perfusão pulmonar das regiões ventiladas para as regiões não ventiladas, parece ser um dos mais importantes responsáveis pela queda ou falta de aumento da  $PaO_2$ , e foi demonstrado em modelos animais animais (WEST, *et al.*, 1964; SANCHEZ DE LEON, *et al.*, 1985; NYMAN, HEDENSTIERNA, 1989). Este último efeito parece ter sido o responsável pela ausência de aumento da  $PaO_2$  em todos os níveis de PEEP estudados, e pela tendência à hipoxemia apresentada nos grupos de PEEP mais alta. Além disso, a manobra de recrutamento pode não ter aberto todas as unidades alveolares, deixando substrato de atelectasia disponível para a redistribuição de fluxo pulmonar PEEP-dependente, e conseqüente aumento do “shunt” intrapulmonar (MUSCH, *et al.*, 2004). Mesmo sem melhora da oxigenação, qualquer minimização da atelectasia durante a anestesia pode afetar a formação da mesma no pós-operatório e minimizar as CPPO (HEDENSTIERNA, 2012).

## 6.9 EFEITOS CARDIOVASCULARES

A queda da performance cardiovascular observada nos animais ventilados com 2 ou 4 cmH<sub>2</sub>O maior que a PEEP<sub>minEsr</sub> foi quantificada por maior necessidade de reposição volêmica com solução colóide e noradrenalina para manter a PAM acima de 60 mmHg quando comparada com os animais sem PEEP ou com a PEEP<sub>minEsr</sub>. Além disso, os animais dos grupos de PEEP maior que a PEEP<sub>minEsr</sub> apresentaram momentos de hipotensão significantes (PAM < 50 mmHg). A depressão cardiovascular causada pela VM é proporcional à pressão média de vias aéreas (FEIHL, BROCCARD, 2009a), que foi maior nos animais do presente estudo ventilados com 2 ou 4 cmH<sub>2</sub>O acima da PEEP<sub>minEsr</sub>. A PEEP causa redução da função cardiovascular principalmente por diminuição do retorno venoso, e conseqüentemente do débito cardíaco (FEIHL, BROCCARD, 2009a). Historicamente, a queda do retorno venoso causada pela PEEP tem sido atribuída a transmissão do aumento da pressão intratorácica para o átrio direito, reduzindo o gradiente de pressão entre o átrio direito e a circulação sistêmica. No entanto, outros fatores como o aumento da resistência do retorno venoso e a pressão crítica de enchimento do átrio direito exercem papel no decréscimo do retorno venoso nessas circunstâncias (FEIHL, BROCCARD, 2009a). A administração de solução colóide foi utilizada para reposição volêmica antes de cada MRA para minimizar a depressão cardiovascular decorrente do aumento da pressão intratorácica, pois o mesmo é mais pronunciado na presença de hipovolemia (SCHREUDER, *et al.*, 1985). Além disso, a escolha do colóide ao invés de solução isotônica cristalóide, como reposição volêmica durante a anestesia, deveu-se ao fato da administração de cristalóides estar associada ao potencial desequilíbrio das forças de Starling que regem a distribuição de água entre o meio intravascular e intersticial, especialmente na presença de lesão pulmonar, podendo aumentar a água extracelular pulmonar, e contribuir para a piora da mecânica respiratória e da oxigenação (LEWIS, MARTIN, 2004).

A noradrenalina foi escolhida para tratamento adjuvante da hipotensão por aumentar a pressão média de perfusão sistêmica, favorecendo o gradiente de pressão que mantém o retorno venoso. Adicionalmente, o funcionamento da bomba cardíaca pode ser afetada pela PEEP por aumento da pós-carga do VD e a redução da função diastólica do VE, que ocorre por aumento da resistência vascular pulmonar (JARDIN, *et al.*, 1981) e por deslocamento do septo ventricular para o lado direito durante a inspiração por pressão positiva (MITCHELL, *et al.*, 2005), respectivamente. A

depressão no débito cardíaco causado pela PEEP é proporcional ao aumento da pressão intratorácica (BEYER, *et al.*, 1982; SCHREUDER, *et al.*, 1985), o que justifica a maior tendência a depressão cardiovascular observada nos grupos de PEEP mais alta. Além disso, o fato de PEEP mais altas poderem afetar a função diastólica do VE e aumentar a RVP e conseqüentemente a pós-carga de VD (JARDIN, *et al.*, 1981; FEIHL, BROCCARD, 2009b), podem ter contribuído para a pouca resposta à reposição volêmica e infusão IV de noradrenalina. É importante salientar que a PEEP pode causar diminuição da  $DO_2$  mesmo na presença de  $PaO_2$  aumentada (BEYER, *et al.*, 1982).

A maioria dos fármacos anestésicos causa depressão cardiovascular marcada por queda do débito cardíaco e da PAM (FLECKNELL, 2009). A escolha da cetamina como anestésico geral para este experimento se deu pela sua mínima depressão cardiovascular quando comparada com pentobarbital em ratos (SAHA, *et al.*, 2007). Na verdade a cetamina aumenta o tônus do sistema nervoso simpático, e indiretamente estimula o sistema cardiovascular, apesar de seu efeito direto no miocárdio ser inotrópico negativo (SUZER, *et al.*, 1998; FLECKNELL, 2009). A combinação de cetamina e diazepam apresentou superior performance cardiovascular quando comparada com outras combinações de anestésicos (WIXSON, *et al.*, 1987; SUMITRA, *et al.*, 2004). Os efeitos cardiovasculares e respiratórios do midazolam são comparáveis ao do diazepam, sendo o último mais potente que o primeiro (SUNZEL, *et al.*, 1988). Portanto, a depressão cardiovascular derivada do protocolo anestésico pode ter sido mínima. Além disso, a hipoxemia grave ( $PaO_2 < 60$  mmHg) observada em alguns animais do grupo  $PEEP_{\min ESR+4}$  e  $PEEP_{\min ESR+2}$  pode ter causado diminuição da contratilidade miocárdica e contribuído para o colapso cardiovascular.

## 6.9 MORTALIDADE

A mortalidade observada no presente estudo foi maior do que a observada por outros autores em condições mais adversas (VILLAR, *et al.*, 2009). A causa do óbito dos animais do presente experimento foi sempre o colapso cardiovascular. A combinação da queda do débito cardíaco com a diminuição da oxigenação arterial esteve presente em todos os animais que vieram a óbito. A razão para tal diferença não está muito clara, porém a diferença de protocolo anestésico pode ser uma das causas. VILLAR, *et al.* (2009) utilizaram uma combinação de cetamina e xilazina administrada intraperitonealmente e intermitentemente, enquanto que no presente estudo foi utilizado

cetamina com midazolam por infusão intravenosa contínua. Apesar da combinação de um benzodiazepínico com cetamina apresentar menor efeito na PAM que xilazina com cetamina (WIXSON, *et al.*, 1987; SUMITRA, *et al.*, 2004), não há registro das doses de anestésicos utilizadas ao longo do experimento (VILLAR, *et al.*, 2009). Além disso, o uso de bloqueadores neuromusculares torna muito difícil o monitoramento do plano anestésico durante anestesia injetável intermitente, e permite que planos superficiais de anestesia não sejam detectados (DRUMMOND, *et al.*, 1996). Nesse caso, estimulação simpática pode ocorrer e explicar a menor depressão da PAM encontrada associado a protocolos com repiques de anestésicos gerais. Pode ter mascarado uma superficialização excessiva com consequente estimulação simpática. No presente experimento, a opção de infusão intravenosa contínua foi escolhida para garantir que o animal se encontrava anestesiado durante todo o ensaio experimental, pois também foi utilizado bloqueador neuromuscular. Como consequência disso, uma depressão cardiovascular mais acentuada pode ter ocorrido, que em associação com a PEEP alta causou o colapso cardiovascular.

## 7 CONCLUSÕES

O presente trabalho propôs um método para o ajuste da PEEP baseado no monitoramento da mecânica respiratória durante uma titulação descendente da PEEP, o qual foi capaz de identificar um nível de PEEP que apresentasse um melhor equilíbrio entre os efeitos desejados e indesejados da VM durante a anestesia.

O monitoramento da distensão alveolar pelo  $\%E_2$  derivado do MUDFV em associação com a E<sub>sr</sub> se apresentou como uma ferramenta importante para identificar o comportamento alveolar predominante dentro do ciclo respiratório, responsável pela deterioração da mecânica respiratória

A PEEP de menor E<sub>sr</sub> associado ao  $V_T$  de 6 ml/kg apresentou melhor compromisso entre a hiperdistensão e o recrutamento alveolar cíclico em ratos anestesiados com pulmão saudável. Além disso, a função cardiovascular e as trocas gasosas foram melhor preservadas com essa PEEP que em níveis mais altos. Apesar de não promover a total estabilização alveolar, a PEEP de menor E<sub>sr</sub> pareceu ser a mais apropriada para utilização clínica.

A utilização de PEEP mais alta que o ponto de menor E<sub>sr</sub> promoveu maior estabilidade alveolar, representada pela estabilização temporal da E<sub>sr</sub>, porém as custas de hiperdistensão alveolar, maior depressão cardiovascular, maior necessidade de terapias de suporte cardiovascular e aumento da mortalidade. Por esses motivos, o conceito da VM “open lung” durante a anestesia parece apresentar sérias limitações para sua utilização clínica.

A VM com  $V_T$  protetivo na ausência de PEEP predispõe os pulmões ao deterioramento maior da E<sub>sr</sub> e a predominância de recrutamento alveolar cíclico, e portanto não parece ser uma estratégia adequada para utilização em anestesia.

A titulação descendente da PEEP com monitoramento da mecânica respiratória dinâmica para determinar a PEEP de menor E<sub>sr</sub> pareceu ser um método de critério de escolha aplicável clinicamente no cenário da anestesia, o qual permitiu identificar um nível de PEEP que apresentasse o compromisso entre o recrutamento cíclico e a

hiperdistensão alveolares, a função cardiovascular, e as trocas gasosas.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALBAICETA, G. M., TABOADA, F., PARRA, D., *et al.* "Tomographic study of the inflection points of the pressure-volume curve in acute lung injury". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.170, n.10, p.1066-1072, Nov 15. 2004.
- ALBERT, S. P., DIROCCO, J., ALLEN, G. B., *et al.* "The role of time and pressure on alveolar recruitment". Journal of Applied Physiology, v.106, n.3, p.757-765, Mar. 2009.
- AMATO, M. B., BARBAS, C. S., MEDEIROS, D. M., *et al.* "Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome". New England Journal of Medicine, v.338, n.6, p.347-354, Feb 5. 1998.
- ANÔNIMO. "International consensus conferences in intensive care medicine: Ventilator-associated Lung Injury in ARDS. This official conference report was sponsored by the American Thoracic Society, The European Society of Intensive Care Medicine, and The Societe de Reanimation de Langue Francaise, and was approved by the ATS Board of Directors, July 1999". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.160, n.6, p.2118-2124, Dec. 1999.
- ANÔNIMO. "Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network". New England Journal of Medicine, v.342, n.18, p.1301-1308, May 4. 2000.
- BATES, J. H., IRVIN, C. G. "Time dependence of recruitment and derecruitment in the lung: a theoretical model". Journal of Applied Physiology, v.93, n.2, p.705-713, Aug. 2002.
- BECK-SCHIMMER, B., SCHIMMER, R. C. "Perioperative tidal volume and intra-operative open lung strategy in healthy lungs: where are we going?". Best practice & research. Clinical anaesthesiology, v.24, n.2, p.199-210, Jun. 2010.
- BENDIXEN, H. H., HEDLEY-WHYTE, J., LAVER, M. B. "Impaired Oxygenation in Surgical Patients during General Anesthesia with Controlled Ventilation. A Concept of Atelectasis". New England Journal of Medicine, v.269, p.991-996, Nov 7. 1963.
- BERGMAN, N. A. "Reduction in resting end-expiratory position of the respiratory system with induction of anesthesia and neuromuscular paralysis". Anesthesiology, v.57, n.1, p.14-17, Jul. 1982.

- BERSTEN, A. D. "Measurement of overinflation by multiple linear regression analysis in patients with acute lung injury". European Respiratory Journal, v.12, n.3, p.526-532, Sep. 1998.
- BEYER, J., BECKENLECHNER, P., MESSMER, K. "The influence of PEEP ventilation on organ blood flow and peripheral oxygen delivery". Intensive Care Medicine, v.8, n.2, p.75-80, Mar. 1982.
- BIESOLD, D., KUROSAWA, M., SATO, A., *et al.* "Hypoxia and hypercapnia increase the sympathoadrenal medullary functions in anesthetized, artificially ventilated rats". The Japanese journal of physiology, v.39, n.4, p.511-522. 1989.
- BINDSLEV, L., HEDENSTIERNA, G., SANTESSON, J., *et al.* "Ventilation-perfusion distribution during inhalation anaesthesia. Effects of spontaneous breathing, mechanical ventilation and positive end-expiratory pressure". Acta Anaesthesiologica Scandinavica, v.25, n.4, p.360-371, Aug. 1981.
- BONETTO, C., TERRAGNI, P., RANIERI, V. M. "Does high tidal volume generate ALI/ARDS in healthy lungs?". Intensive Care Medicine, v.31, n.7, p.893-895, Jul. 2005.
- BREGEON, F., ROCH, A., DELPIERRE, S., *et al.* "Conventional mechanical ventilation of healthy lungs induced pro-inflammatory cytokine gene transcription". Respiratory Physiology and Neurobiology, v.132, n.2, p.191-203, Aug 30. 2002.
- BRISMAR, B., HEDENSTIERNA, G., LUNDQUIST, H., *et al.* "Pulmonary densities during anesthesia with muscular relaxation--a proposal of atelectasis". Anesthesiology, v.62, n.4, p.422-428, Apr. 1985.
- CANET, J., GALLART, L., GOMAR, C., *et al.* "Prediction of postoperative pulmonary complications in a population-based surgical cohort". Anesthesiology, v.113, n.6, p.1338-1350, Dec. 2010.
- CARAMEZ, M. P., KACMAREK, R. M., HELMY, M., *et al.* "A comparison of methods to identify open-lung PEEP". Intensive Care Medicine, v.35, n.4, p.740-747, Apr. 2009.
- CARUSO, P., MEIRELES, S. I., REIS, L. F., *et al.* "Low tidal volume ventilation induces proinflammatory and profibrogenic response in lungs of rats". Intensive Care Medicine, v.29, n.10, p.1808-1811, Oct. 2003.

- CARVALHO, A. R., JANDRE, F. C., PINO, A. V., *et al.* "Positive end-expiratory pressure at minimal respiratory elastance represents the best compromise between mechanical stress and lung aeration in oleic acid induced lung injury". Critical Care, v.11, n.4, p.R86. 2007.
- CARVALHO, A. R., JANDRE, F. C., PINO, A. V., *et al.* "Effects of descending positive end-expiratory pressure on lung mechanics and aeration in healthy anaesthetized piglets". Critical Care, v.10, n.4, p.R122. 2006.
- CARVALHO, A. R., PACHECO, S. A., DE SOUZA ROCHA, P. V., *et al.* "Detection of Tidal Recruitment/Overdistension in Lung-Healthy Mechanically Ventilated Patients Under General Anesthesia". Anesthesia and Analgesia, Apr 27. 2012.
- CARVALHO, A. R., SPIETH, P. M., PELOSI, P., *et al.* "Ability of dynamic airway pressure curve profile and elastance for positive end-expiratory pressure titration". Intensive Care Medicine, v.34, n.12, p.2291-2299, Dec. 2008.
- COURNAND, A., MOTLEY, H. L., ET AL. "Physiological studies of the effects of intermittent positive pressure breathing on cardiac output in man". The American Journal of Physiology, v.152, n.1, p.162-174, Jan 1. 1948.
- CRESSONI, M., CAIRONI, P., POLLI, F., *et al.* "Anatomical and functional intrapulmonary shunt in acute respiratory distress syndrome". Critical Care Medicine, v.36, n.3, p.669-675, Mar. 2008.
- CROTTI, S., MASCHERONI, D., CAIRONI, P., *et al.* "Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: a clinical study". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.164, n.1, p.131-140, Jul 1. 2001.
- D'ANGELO, E., PECCHIARI, M., BARAGGIA, P., *et al.* "Low-volume ventilation causes peripheral airway injury and increased airway resistance in normal rabbits". Journal of Applied Physiology, v.92, n.3, p.949-956, Mar. 2002.
- DA SILVA RAMOS, F. J., DE OLIVEIRA, E. M., PARK, M., *et al.* "Heart-lung interactions with different ventilatory settings during acute lung injury and hypovolaemia: an experimental study". British Journal of Anaesthesia, v.106, n.3, p.394-402, Mar. 2011.
- DANTZKER, D. R., LYNCH, J. P., WEG, J. G. "Depression of cardiac output is a mechanism of shunt reduction in the therapy of acute respiratory failure". Chest, v.77, n.5, p.636-642, May. 1980.

- DE PROST, N., ROUX, D., DREYFUSS, D., *et al.* "Alveolar edema dispersion and alveolar protein permeability during high volume ventilation: effect of positive end-expiratory pressure". Intensive Care Medicine, v.33, n.4, p.711-717, Apr. 2007.
- DE TROYER, A., KELLY, S., MACKLEM, P.T., ZIN, W. "Mechanics of intercostal space and action of external and internal intercostal muscles". Journao of Clinical Investigations, v.75, n.3, Mar. 1985.
- DOS SANTOS, C., C., SLUTSKY, A. S. "Invited review: mechanisms of ventilator-induced lung injury: a perspective". Journal of Applied Physiology, v.89, n.4, p.1645-1655, Oct. 2000.
- DREYFUSS, D., ROUBY, J. J. "Mechanical ventilation-induced lung release of cytokines: a key for the future or pandora's box?". Anesthesiology, v.101, n.1, p.1-3, Jul. 2004.
- DREYFUSS, D., SAUMON, G. "What is the mechanism of pulmonary edema during high volume ventilation?". American Review of Respiratory Disease, v.143, n.5 Pt 1, p.1198-1200, May. 1991.
- DREYFUSS, D., SAUMON, G. "Role of tidal volume, FRC, and end-inspiratory volume in the development of pulmonary edema following mechanical ventilation". American Review of Respiratory Disease, v.148, n.5, p.1194-1203, Nov. 1993.
- DREYFUSS, D., SAUMON, G. "Ventilator-induced lung injury: lessons from experimental studies". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.157, n.1, p.294-323, Jan. 1998.
- DRUMMOND, J. C., TODD, M. M., SAIDMAN, L. J. "Use of neuromuscular blocking drugs in scientific investigations involving animal subjects. The benefit of the doubt goes to the animal". Anesthesiology, v.85, n.4, p.697-699, Oct. 1996.
- DUGGAN, M., KAVANAGH, B. P. "Pulmonary atelectasis: a pathogenic perioperative entity". Anesthesiology, v.102, n.4, p.838-854, Apr. 2005.
- DUGGAN, M., MCCAUL, C. L., MCNAMARA, P. J., *et al.* "Atelectasis causes vascular leak and lethal right ventricular failure in uninjured rat lungs". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.167, n.12, p.1633-1640, Jun 15. 2003.

- EDIBAM, 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 Respiratory and Critical Care Medicine, v.167, n.5, p.702-707, Mar 1. 2003.
- EDMARK, L., KOSTOVA-AHERDAN, K., ENLUND, M., *et al.* "Optimal oxygen concentration during induction of general anesthesia". Anesthesiology, v.98, n.1, p.28-33, Jan. 2003.
- FEIHL, F., BROCCARD, A. F. "Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part I: basic concepts". Intensive Care Medicine, v.35, n.1, p.45-54, Jan. 2009a.
- FEIHL, F., BROCCARD, A. F. "Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care". Intensive Care Medicine, v.35, n.2, p.198-205, Feb. 2009b.
- FERNANDEZ-PEREZ, E. R., SPRUNG, J., AFESSA, B., *et al.* "Intraoperative ventilator settings and acute lung injury after elective surgery: a nested case control study". Thorax, v.64, n.2, p.121-127, Feb. 2009.
- FLECKNELL, P. A. Laboratory Animal Anaesthesia. Amsterdam ; Boston ; London: Elsevier/Academic Press. 2009. xxiv, 300 p. p.
- GAJIC, O., DARA, S. I., MENDEZ, J. L., *et al.* "Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation". Critical Care Medicine, v.32, n.9, p.1817-1824, Sep. 2004.
- GATTINONI, L. "Counterpoint: Is low tidal volume mechanical ventilation preferred for all patients on ventilation? No". Chest, v.140, n.1, p.11-13; discussion 14-15, Jul. 2011.
- GATTINONI, L., CARLESSO, E., BRAZZI, L., *et al.* "Positive end-expiratory pressure". Current Opinion in Critical Care, v.16, n.1, p.39-44, Feb. 2010a.
- GATTINONI, L., CHIUMELLO, D., CARLESSO, E., *et al.* "Bench-to-bedside review: chest wall elastance in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome patients". Critical Care, v.8, n.5, p.350-355, Oct. 2004.
- GATTINONI, L., PELOSI, P., SUTER, P. M., *et al.* "Acute respiratory distress syndrome caused by pulmonary and extrapulmonary disease. Different syndromes?". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine,

v.158, n.1, p.3-11, Jul. 1998.

GATTINONI, L., PROTTI, A., CAIRONI, P., *et al.* "Ventilator-induced lung injury: the anatomical and physiological framework". Critical Care Medicine, v.38, n.10 Suppl, p.S539-548, Oct. 2010b.

GOMES, R. F., SHEN, X., RAMCHANDANI, R., *et al.* "Comparative respiratory system mechanics in rodents". Journal of Applied Physiology, v.89, n.3, p.908-916, Sep. 2000.

GRASSO, S., TERRAGNI, P., MASCIA, L., *et al.* "Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury". Critical Care Medicine, v.32, n.4, p.1018-1027, Apr. 2004.

GUYTON, A. C., JONES, C. E., COLEMAN, T. G. Circulatory Physiology: Cardiac Output and its Regulation. Philadelphia: Saunders. 1973. vii, 556 p. p.

HAITSMA, J. J., UHLIG, S., GOGGEL, R., *et al.* "Ventilator-induced lung injury leads to loss of alveolar and systemic compartmentalization of tumor necrosis factor-alpha". Intensive Care Medicine, v.26, n.10, p.1515-1522, Oct. 2000.

HAITSMA, J. J., UHLIG, S., VERBRUGGE, S. J., *et al.* "Injurious ventilation strategies cause systemic release of IL-6 and MIP-2 in rats in vivo". Clinical Physiology and Functional Imaging, v.23, n.6, p.349-353, Nov. 2003.

HALL, L. W., GILLESPIE, J. R., TYLER, W. S. "Alveolar-arterial oxygen tension differences in anaesthetized horses". British Journal of Anaesthesia, v.40, n.8, p.560-568, Aug. 1968.

HALTER, J. M., STEINBERG, J. M., SCHILLER, H. J., *et al.* "Positive end-expiratory pressure after a recruitment maneuver prevents both alveolar collapse and recruitment/derecruitment". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.167, n.12, p.1620-1626, Jun 15. 2003.

HAUBER, H. P., KARP, D., GOLDMANN, T., *et al.* "Effect of low tidal volume ventilation on lung function and inflammation in mice". BMC Pulmonary Medicine, v.10, p.21. 2010.

HEDENSTIERNA, G. "Alveolar collapse and closure of airways: regular effects of anaesthesia". Clinical Physiology and Functional Imaging, v.23, n.3, p.123-129, May. 2003.

- HEDENSTIERNA, G. "Oxygen and anesthesia: what lung do we deliver to the post-operative ward?". Acta Anaesthesiologica Scandinavica, v.56, n.6, p.675-685, Jul. 2012.
- HEDENSTIERNA, G., EDMARK, L. "The effects of anesthesia and muscle paralysis on the respiratory system". Intensive Care Medicine, v.31, n.10, p.1327-1335, Oct. 2005.
- HEDENSTIERNA, G., EDMARK, L. "Mechanisms of atelectasis in the perioperative period". Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology, v.24, n.2, p.157-169, Jun. 2010.
- HEDENSTIERNA, G., LUNDQUIST, H., LUNDH, B., *et al.* "Pulmonary densities during anaesthesia. An experimental study on lung morphology and gas exchange". European Respiratory Journal, v.2, n.6, p.528-535, Jun. 1989.
- HEDENSTIERNA, G., STRANDBERG, A., BRISMAR, B., *et al.* "Functional residual capacity, thoracoabdominal dimensions, and central blood volume during general anesthesia with muscle paralysis and mechanical ventilation". Anesthesiology, v.62, n.3, p.247-254, Mar. 1985.
- HEDENSTIERNA, G., TOKICS, L., STRANDBERG, A., *et al.* "Correlation of gas exchange impairment to development of atelectasis during anaesthesia and muscle paralysis". Acta Anaesthesiologica Scandinavica, v.30, n.2, p.183-191, Feb. 1986.
- HESS, D. R., BIGATELLO, L. M. "The chest wall in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome". Curr Opin Critical Care, v.14, n.1, p.94-102, Feb. 2008.
- HICKLING, K. G. "Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.163, n.1, p.69-78, Jan. 2001.
- HUBMAYR, R. D. "Point: Is low tidal volume mechanical ventilation preferred for all patients on ventilation? Yes". Chest, v.140, n.1, p.9-11, Jul. 2011.
- IMANAKA, H., SHIMAOKA, M., MATSUURA, N., *et al.* "Ventilator-induced lung injury is associated with neutrophil infiltration, macrophage activation, and TGF-beta 1 mRNA upregulation in rat lungs". Anesthesia and Analgesia, v.92,

n.2, p.428-436, Feb. 2001.

IMBERGER, G., MCILROY, D., PACE, N. L., *et al.* "Positive end-expiratory pressure (PEEP) during anaesthesia for the prevention of mortality and postoperative pulmonary complications". Cochrane Database of Systematic Reviews, n.9, p.CD007922. 2010.

IRVIN, C. G., BATES, J. H. "Measuring the lung function in the mouse: the challenge of size". Respiration Research, v.4, p.4. 2003.

JABER, S., COISEL, Y., CHANQUES, G., *et al.* "A multicentre observational study of intra-operative ventilatory management during general anaesthesia: tidal volumes and relation to body weight". Anaesthesia, Jun 18. 2012.

JANDRE, F. C., MODESTO, F. C., CARVALHO, A. R., *et al.* "The endotracheal tube biases the estimates of pulmonary recruitment and overdistension". Medical & Biological Engineering & Computing, v.46, n.1, p.69-73, Jan. 2008.

JANDRE, F. C., PINO, A. V., LACORTE, I., *et al.* "A closed-loop mechanical ventilation controller with explicit objective functions". IEEE Transactions of Biomedical Engineering, v.51, n.5, p.823-831, May. 2004.

JARDIN, F., FARCOT, J. C., BOISANTE, L., *et al.* "Influence of positive end-expiratory pressure on left ventricular performance". The New England journal of medicine, v.304, n.7, p.387-392, Feb 12. 1981.

JONSON, B., RICHARD, J. C., STRAUS, C., *et al.* "Pressure-volume curves and compliance in acute lung injury: evidence of recruitment above the lower inflection point". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.159, n.4 Pt 1, p.1172-1178, Apr. 1999.

KADITIS, A. G., MOTOYAMA, E. K., ZIN, W., *et al.* "The effect of lung expansion and positive end-expiratory pressure on respiratory mechanics in anesthetized children". Anesthesia and Analgesia, v.106, n.3, p.775-785, table of contents, Mar. 2008.

KANO, S., LANTERI, C. J., DUNCAN, A. W., *et al.* "Influence of nonlinearities on estimates of respiratory mechanics using multilinear regression analysis". Journal of Applied Physiology, v.77, n.3, p.1185-1197, Sep. 1994.

KAWANO, T., MORI, S., CYBULSKY, M., *et al.* "Effect of granulocyte depletion in a ventilated surfactant-depleted lung". Journal of Applied Physiology, v.62, n.1,

p.27-33, Jan. 1987.

- KESSLER, V., GUTTMANN, J., NEWTH, C. J. "Dynamic respiratory system mechanics in infants during pressure and volume controlled ventilation". The European Respiratory Journal, v.17, n.1, p.115-121, Jan. 2001.
- KONDO, T., KUMAGAI, M., TAKEI, F., *et al.* "A pharmacologic study on CO<sub>2</sub> responsiveness of intracranial pressure in rats with chronic hypercapnia". Chest, v.115, n.5, p.1402-1406, May. 1999.
- KOTERBA, A. M., KOSCH, P. C., BEECH, J., *et al.* "Breathing strategy of the adult horse (*Equus caballus*) at rest". Journal of Applied Physiology, v.64, n.1, p.337-346, Jan. 1988.
- LACHMANN, B. "Open up the lung and keep the lung open". Intensive Care Medicine, v.18, n.6, p.319-321. 1992.
- LANTERI, C. J., KANO, S., NICOLAI, T., *et al.* "Measurement of dynamic respiratory mechanics in neonatal and pediatric intensive care: the multiple linear regression technique". Pediatric Pulmonology, v.19, n.1, p.29-45, Jan. 1995.
- LEE, K. J., HERNANDEZ, G., GORDON, J. B. "Hypercapnic acidosis and compensated hypercapnia in control and pulmonary hypertensive piglets". Pediatric Pulmonology, v.36, n.2, p.94-101, Aug. 2003.
- LEWIS, C. A., MARTIN, G. S. "Understanding and managing fluid balance in patients with acute lung injury". Current Opinion in Critical Care, v.10, n.1, p.13-17, Feb. 2004.
- LINDBERG, P., GUNNARSSON, L., TOKICS, L., *et al.* "Atelectasis and lung function in the postoperative period". Acta Anaesthesiologica Scandinavica, v.36, n.6, p.546-553, Aug. 1992.
- MAGGIORE, S. M., JONSON, B., RICHARD, J. C., *et al.* "Alveolar derecruitment at decremental positive end-expiratory pressure levels in acute lung injury: comparison with the lower inflection point, oxygenation, and compliance". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.164, n.5, p.795-801, Sep 1. 2001.
- MARINI, J. J., CULVER, B. H., BUTLER, J. "Effect of positive end-expiratory pressure on canine ventricular function curves". Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise physiology, v.51, n.6, p.1367-1374, Dec. 1981.

- MARKOS, J., DOERSCHUK, C. M., ENGLISH, D., *et al.* "Effect of positive end-expiratory pressure on leukocyte transit in rabbit lungs". Journal of Applied Physiology, v.74, n.6, p.2627-2633, Jun. 1993.
- MARTIN, C., PAPAZIAN, L., PAYAN, M. J., *et al.* "Pulmonary fibrosis correlates with outcome in adult respiratory distress syndrome. A study in mechanically ventilated patients". Chest, v.107, n.1, p.196-200, Jan. 1995.
- MEAD, J. "Measurement of inertia of the lungs at increased ambient pressure". Journal of Applied Physiology, v.9, n.2, p.208-212, Sep. 1956.
- MEAD, J., TAKISHIMA, T., LEITH, D. "Stress distribution in lungs: a model of pulmonary elasticity". Journal of Applied Physiology, v.28, n.5, p.596-608, May. 1970.
- MEDURI, G. U. "Pulmonary fibroproliferation and death in patients with late ARDS". Chest, v.107, n.1, p.5-6, Jan. 1995.
- MEDURI, G. U., HEADLEY, S., KOHLER, G., *et al.* "Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time". Chest, v.107, n.4, p.1062-1073, Apr. 1995a.
- MEDURI, G. U., KANANGAT, S. "Glucocorticoid treatment of sepsis and acute respiratory distress syndrome: time for a critical reappraisal". Critical Care Medicine, v.26, n.4, p.630-633, Apr. 1998.
- MEDURI, G. U., KOHLER, G., HEADLEY, S., *et al.* "Inflammatory cytokines in the BAL of patients with ARDS. Persistent elevation over time predicts poor outcome". Chest, v.108, n.5, p.1303-1314, Nov. 1995b.
- MEDURI, G. U., TOLLEY, E. A., CHINN, A., *et al.* "Procollagen types I and III aminoterminal propeptide levels during acute respiratory distress syndrome and in response to methylprednisolone treatment". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.158, n.5 Pt 1, p.1432-1441, Nov. 1998.
- MICHELET, P., D'JOURNO, X. B., ROCH, A., *et al.* "Protective ventilation influences systemic inflammation after esophagectomy: a randomized controlled study". Anesthesiology, v.105, n.5, p.911-919, Nov. 2006.
- MITCHELL, J. R., SAS, R., ZUEGE, D. J., *et al.* "Ventricular interaction during

mechanical ventilation in closed-chest anesthetized dogs". The Canadian Journal of Cardiology, v.21, n.1, p.73-81, Jan. 2005a.

MITCHELL, J. R., WHITELAW, W. A., SAS, R., *et al.* "RV filling modulates LV function by direct ventricular interaction during mechanical ventilation". American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, v.289, n.2, p.H549-557, Aug. 2005b.

MIZUKOSHI, Y., SHIBATA, K., YOSHIDA, M. "Left ventricular contractility is reduced by hypercapnic acidosis and thoracolumbar epidural anesthesia in rabbits". Canadian Journal of Anaesthesia, v.48, n.6, p.557-562, Jun. 2001.

MORIONDO, A., PELOSI, P., PASSI, A., *et al.* "Proteoglycan fragmentation and respiratory mechanics in mechanically ventilated healthy rats". Journal of Applied Physiology, v.103, n.3, p.747-756, Sep. 2007.

MUSCEDERE, J. G., MULLEN, J. B., GAN, K., *et al.* "Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.149, n.5, p.1327-1334, May. 1994.

MUSCH, G., HARRIS, R. S., VIDAL MELO, M. F., *et al.* "Mechanism by which a sustained inflation can worsen oxygenation in acute lung injury". Anesthesiology, v.100, n.2, p.323-330, Feb. 2004.

NEVE, V., DE LA ROQUE, E. D., LECLERC, F., *et al.* "Ventilator-induced overdistension in children: dynamic versus low-flow inflation volume-pressure curves". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.162, n.1, p.139-147, Jul. 2000.

NUNN, J. F. "Effects of anaesthesia on respiration". British Journal of Anaesthesia, v.65, n.1, p.54-62, Jul. 1990.

NUNN, J. F. Nunn's applied respiratory physiology. Oxford ; Boston: Butterworth-Heinemann. 1993. xviii, 658 p. p.

NYMAN, G., FUNKQUIST, B., KVART, C., *et al.* "Atelectasis causes gas exchange impairment in the anaesthetised horse". Equine Veterinary Journal, v.22, n.5, p.317-324, Sep. 1990.

NYMAN, G., HEDENSTIERNA, G. "Ventilation-perfusion relationships in the anaesthetised horse". Equine Veterinary Journal, v.21, n.4, p.274-281, Jul. 1989.

- PELOSI, P., GOLDNER, M., MCKIBBEN, A., *et al.* "Recruitment and derecruitment during acute respiratory failure: an experimental study". American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, v.164, n.1, p.122-130, Jul 1. 2001.
- PELOSI, P., RAVAGNAN, I., GIURATI, G., *et al.* "Positive end-expiratory pressure improves respiratory function in obese but not in normal subjects during anesthesia and paralysis". Anesthesiology, v.91, n.5, p.1221-1231, Nov. 1999.
- PERMUTT, S., BROMBERGER-BARNEA, B., BANE, H. N. "Alveolar pressure, pulmonary venous pressure, and the vascular waterfall". Medicina Thoracalis, v.19, p.239-260. 1962.
- PINO, A. V., CARVALHO, A. R., LIMA, F., *et al.* "Controle automático da ventilação mecânica para minimizar a lesão pulmonar induzida pela ventilação". Revista Brasileira de Engenharia Biomédica, v.20, n.2-3, p.89-95. 2004.
- PINSKY, M. R. "Heart lung interactions during mechanical ventilation". Current Opinion in Critical Care, v.18, n.3, p.256-260, Jun. 2012.
- PRANGE, H. D. "Laplace's law and the alveolus: a misconception of anatomy and a misapplication of physics". Advances in Physiology Education, v.27, n.1-4, p.34-40, Dec. 2003.
- PUTENSEN, C., THEUERKAUF, N., ZINSERLING, J., *et al.* "Meta-analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury". Annals of Internal Medicine, v.151, n.8, p.566-576, Oct 20. 2009.
- PUTENSEN, C., WRIGGE, H. "Ventilator-associated systemic inflammation in acute lung injury". Intensive Care Medicine, v.26, n.10, p.1411-1413, Oct. 2000.
- PUTENSEN, C., WRIGGE, H. "Tidal volumes in patients with normal lungs: one for all or the less, the better?". Anesthesiology, v.106, n.6, p.1085-1087, Jun. 2007.
- RAHN, H., OTIS, A. B., *et al.* "The pressure-volume diagram of the thorax and lung". The American Journal of Physiology, v.146, n.2, p.161-178. 1946.
- RANIERI, V. M., ZHANG, H., MASCIA, L., *et al.* "Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model". Anesthesiology, v.93, n.5, p.1320-1328, Nov. 2000.
- REIS MIRANDA, D., GOMMERS, D., STRUIJS, A., *et al.* "The open lung concept:

effects on right ventricular afterload after cardiac surgery". British Journal of Anaesthesia, v.93, n.3, p.327-332, Sep. 2004.

ROHRER, F. "Der StrSmunffswiderstand in den menschlichen Atemwegen und tier Einfluss der unregelmfissigen Verzweigung Bronchialsystems auf den Atmungsverlauf in verschiedenen Lungenbezirken.". Pflugers Archives: European Journal of Physiology, v.162, n.5-6, p.225-299. 1915.

ROTHEN, H. U., NEUMANN, P., BERGLUND, J. E., *et al.* "Dynamics of re-expansion of atelectasis during general anaesthesia". British Journal of Anaesthesia, v.82, n.4, p.551-556, Apr. 1999.

ROTHEN, H. U., SPORRE, B., ENGBERG, G., *et al.* "Re-expansion of atelectasis during general anaesthesia: a computed tomography study". British Journal of Anaesthesia, v.71, n.6, p.788-795, Dec. 1993.

ROTHEN, H. U., SPORRE, B., ENGBERG, G., *et al.* "Airway closure, atelectasis and gas exchange during general anaesthesia". British Journal of Anaesthesia, v.81, n.5, p.681-686, Nov. 1998.

ROTHEN, H. U., SPORRE, B., ENGBERG, G., *et al.* "Influence of gas composition on recurrence of atelectasis after a reexpansion maneuver during general anaesthesia". Anesthesiology, v.82, n.4, p.832-842, Apr. 1995a.

ROTHEN, H. U., SPORRE, B., ENGBERG, G., *et al.* "Prevention of atelectasis during general anaesthesia". Lancet, v.345, n.8962, p.1387-1391, Jun 3. 1995b.

RUSCA, M., PROIETTI, S., SCHNYDER, P., *et al.* "Prevention of atelectasis formation during induction of general anaesthesia". Anesthesia and Analgesia, v.97, n.6, p.1835-1839, Dec. 2003.

SAHA, D. C., SAHA, A. C., MALIK, G., *et al.* "Comparison of cardiovascular effects of tiletamine-zolazepam, pentobarbital, and ketamine-xylazine in male rats". Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS, v.46, n.2, p.74-80, Mar. 2007.

SANCHEZ DE LEON, R., ORCHARD, C., SYKES, K., *et al.* "Positive end-expiratory pressure may decrease arterial oxygen tension in the presence of a collapsed lung region". Critical Care Medicine, v.13, n.5, p.392-394, May. 1985.

SCHILLER, H. J., STEINBERG, J., HALTER, J., *et al.* "Alveolar inflation during generation of a quasi-static pressure/volume curve in the acutely injured lung".

Critical Care Medicine, v.31, n.4, p.1126-1133, Apr. 2003.

SCHREUDER, J. J., JANSEN, J. R., VERSPRILLE, A. "Hemodynamic effects of PEEP applied as a ramp in normo-, hyper-, and hypovolemia". Journal of Applied Physiology, v.59, n.4, p.1178-1184, Oct. 1985.

SCHULMAN, D. S., BIONDI, J. W., ZOHGHI, S., *et al.* "Left ventricular diastolic function during positive end-expiratory pressure. Impact of right ventricular ischemia and ventricular interaction". American Review of Respiratory Disease, v.145, n.3, p.515-521, Mar. 1992.

SCHULTZ, M. J., HAITSMAN, J. J., SLUTSKY, A. S., *et al.* "What tidal volumes should be used in patients without acute lung injury?". Anesthesiology, v.106, n.6, p.1226-1231, Jun. 2007.

SCHUMANN, S., VIMLATI, L., KAWATI, R., *et al.* "Analysis of dynamic intratidal compliance in a lung collapse model". Anesthesiology, v.114, n.5, p.1111-1117, May. 2011.

SLUTSKY, A. S. "Mechanical ventilation. American College of Chest Physicians' Consensus Conference". Chest, v.104, n.6, p.1833-1859, Dec. 1993.

SORENSEN, P. R., ROBINSON, N. E. "Postural effects on lung volumes and asynchronous ventilation in anesthetized horses". Journal of Applied Physiology: Respiratory, Environmental and Exercise Physiology, v.48, n.1, p.97-103, Jan. 1980.

STAHL, C. A., MOLLER, K., SCHUMANN, S., *et al.* "Dynamic versus static respiratory mechanics in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome". Critical Care Medicine, v.34, n.8, p.2090-2098, Aug. 2006.

STENQVIST, O. "Practical assessment of respiratory mechanics". British Journal of Anaesthesia, v.91, n.1, p.92-105, Jul. 2003.

STRANDBERG, A., TOKICS, L., BRISMAR, B., *et al.* "Atelectasis during anaesthesia and in the postoperative period". Acta Anaesthesiologica Scandinavica, v.30, n.2, p.154-158, Feb. 1986.

STRÖM, C., Inventor; SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT – Munique, Dinamarca, Assignee; Method for assessing pulmonary stress and breathing apparatus employing the method. United States Patent US-6533730-B2. 2003 Mar 18.

- STUBER, F., WRIGGE, H., SCHROEDER, S., *et al.* "Kinetic and reversibility of mechanical ventilation-associated pulmonary and systemic inflammatory response in patients with acute lung injury". Intensive Care Medicine, v.28, n.7, p.834-841, Jul. 2002.
- SUAREZ-SIPMANN, F., BOHM, S. H., TUSMAN, G., *et al.* "Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study". Critical Care Medicine, v.35, n.1, p.214-221, Jan. 2007.
- SULLIVAN, M., PALIOTTA, J., SAKLAD, M. "Endotracheal tube as a factor in measurement of respiratory mechanics". Journal of Applied Physiology, v.41, n.4, p.590-592, Oct. 1976.
- SUMITRA, M., MANIKANDAN, P., RAO, K. V., *et al.* "Cardiorespiratory effects of diazepam-ketamine, xylazine-ketamine and thiopentone anesthesia in male Wistar rats--a comparative analysis". Life Sciences, v.75, n.15, p.1887-1896, Aug 27. 2004.
- SUNDAR, S., NOVACK, V., JERVIS, K., *et al.* "Influence of low tidal volume ventilation on time to extubation in cardiac surgical patients". Anesthesiology, v.114, n.5, p.1102-1110, May. 2011.
- SUNZEL, M., PAALZOW, L., BERGGREN, L., *et al.* "Respiratory and cardiovascular effects in relation to plasma levels of midazolam and diazepam". British Journal of Clinical Pharmacology, v.25, n.5, p.561-569, May. 1988.
- SUTER, P. M., FAIRLEY, B., ISENBERG, M. D. "Optimum end-expiratory airway pressure in patients with acute pulmonary failure". New England Journal of Medicine, v.292, n.6, p.284-289, Feb 6. 1975.
- SUZER, O., SUZER, A., AYKAC, Z., *et al.* "Direct cardiac effects in isolated perfused rat hearts measured at increasing concentrations of morphine, alfentanil, fentanyl, ketamine, etomidate, thiopentone, midazolam and propofol". European Journal of Anaesthesiology, v.15, n.4, p.480-485, Jul. 1998.
- TENLING, A., HACHENBERG, T., TYDEN, H., *et al.* "Atelectasis and gas exchange after cardiac surgery". Anesthesiology, v.89, n.2, p.371-378, Aug. 1998.
- TITTLE, J. G., FREMES, S. E., WEISEL, R. D., *et al.* "Hemodynamic and myocardial metabolic consequences of PEEP". Chest, v.88, n.4, p.496-502, Oct. 1985.

- TOKICS, L., HEDENSTIERNA, G., STRANDBERG, A., *et al.* "Lung collapse and gas exchange during general anesthesia: effects of spontaneous breathing, muscle paralysis, and positive end-expiratory pressure". Anesthesiology, v.66, n.2, p.157-167, Feb. 1987a.
- TOKICS, L., HEDENSTIERNA, G., SVENSSON, L., *et al.* "V/Q distribution and correlation to atelectasis in anesthetized paralyzed humans". Journal of Applied Physiology, v.81, n.4, p.1822-1833, Oct. 1996.
- TOKICS, L., STRANDBERG, A., BRISMAR, B., *et al.* "Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anaesthesia". Acta Anaesthesiologica Scandinavica, v.31, n.8, p.684-692, Nov. 1987b.
- TUSMAN, G., BOHM, S. H. "Prevention and reversal of lung collapse during the intra-operative period". Best Practice & Research. Clinical Anaesthesiology, v.24, n.2, p.183-197, Jun. 2010.
- TUSMAN, G., BOHM, S. H., TEMPRA, A., *et al.* "Effects of recruitment maneuver on atelectasis in anesthetized children". Anesthesiology, v.98, n.1, p.14-22, Jan. 2003.
- TUSMAN, G., BOHM, S. H., VAZQUEZ DE ANDA, G. F., *et al.* "'Alveolar recruitment strategy' improves arterial oxygenation during general anaesthesia". British Journal of Anaesthesia, v.82, n.1, p.8-13, Jan. 1999.
- TUSMAN, G., BOHM, S. H., WARNER, D. O., *et al.* "Atelectasis and perioperative pulmonary complications in high-risk patients". Current Opinion in Anaesthesiology, v.25, n.1, p.1-10, Feb. 2012.
- UNZUETA, C., TUSMAN, G., SUAREZ-SIPMANN, F., *et al.* "Alveolar recruitment improves ventilation during thoracic surgery: a randomized controlled trial". British Journal of Anaesthesia, v.108, n.3, p.517-524, Mar. 2012.
- V. NEERGAARD, K. "Neue Auffassungen *uber* einen Grundbegriff der Atemmechanik". Research in Experimental Medicine, v.66, n.1, p.373-394. 1929.
- VANEKER, M., HALBERTSMA, F. J., VAN EGMOND, J., *et al.* "Mechanical ventilation in healthy mice induces reversible pulmonary and systemic cytokine elevation with preserved alveolar integrity: an in vivo model using clinical relevant ventilation settings". Anesthesiology, v.107, n.3, p.419-426, Sep. 2007.

- VILLAR, J., HERRERA-ABREU, M. T., VALLADARES, F., *et al.* "Experimental ventilator-induced lung injury: exacerbation by positive end-expiratory pressure". Anesthesiology, v.110, n.6, p.1341-1347, Jun. 2009.
- VON UNGERN-STERNBERG, B. S., HAMMER, J., SCHIBLER, A., *et al.* "Decrease of functional residual capacity and ventilation homogeneity after neuromuscular blockade in anesthetized young infants and preschool children". Anesthesiology, v.105, n.4, p.670-675, Oct. 2006.
- WAHBA, R. W. "Perioperative functional residual capacity". Canadian Journal of Anaesthesia, v.38, n.3, p.384-400, Apr. 1991.
- WALD, A., JASON, D., MURPHY, T. W., *et al.* "A computers system for respiratory parameters". Computational Biomedical Research, v.2, n.5, p.411-429, Oct. 1969.
- WARNER, D. O. "Preventing postoperative pulmonary complications: the role of the anesthesiologist". Anesthesiology, v.92, n.5, p.1467-1472, May. 2000.
- WEBB, H. H., TIERNEY, D. F. "Experimental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures. Protection by positive end-expiratory pressure". American Review of Respiratory Disease, v.110, n.5, p.556-565, Nov. 1974.
- WEINGARTEN, T. N., WHALEN, F. X., WARNER, D. O., *et al.* "Comparison of two ventilatory strategies in elderly patients undergoing major abdominal surgery". British Journal of Anaesthesia, v.104, n.1, p.16-22, Jan. 2010.
- WEST, J. B. Respiratory Physiology-- The Essentials. Baltimore: Williams & Wilkins. 1995. xii, 193 p. p.
- WEST, J. B., DOLLERY, C. T., NAIMARK, A. "Distribution of Blood Flow in Isolated Lung; Relation to Vascular and Alveolar Pressures". Journal of Applied Physiology, v.19, p.713-724, Jul. 1964.
- WILSON, M. R., CHOUDHURY, S., GODDARD, M. E., *et al.* "High tidal volume upregulates intrapulmonary cytokines in an in vivo mouse model of ventilator-induced lung injury". Journal of Applied Physiology, v.95, n.4, p.1385-1393, Oct. 2003.
- WILSON, M. R., CHOUDHURY, S., TAKATA, M. "Pulmonary inflammation induced by high-stretch ventilation is mediated by tumor necrosis factor signaling in

mice". American Journal of Physiology Lung Cellular Molecular Physiology, v.288, n.4, p.L599-607, Apr. 2005.

- WIXSON, S. K., WHITE, W. J., HUGHES, H. C., JR., *et al.* "The effects of pentobarbital, fentanyl-droperidol, ketamine-xylazine and ketamine-diazepam on arterial blood pH, blood gases, mean arterial blood pressure and heart rate in adult male rats". Laboratory Animal Science, v.37, n.6, p.736-742, Dec. 1987.
- WOLTHUIS, E. K., CHOI, G., DESSING, M. C., *et al.* "Mechanical ventilation with lower tidal volumes and positive end-expiratory pressure prevents pulmonary inflammation in patients without preexisting lung injury". Anesthesiology, v.108, n.1, p.46-54, Jan. 2008.
- WOO, S. W., HEDLEY-WHYTE, J. "Macrophage accumulation and pulmonary edema due to thoracotomy and lung over inflation". Journal of Applied Physiology, v.33, n.1, p.14-21, Jul. 1972.
- WRIGGE, H., PELOSI, P. "Tidal volume in patients with normal lungs during general anesthesia: lower the better?". Anesthesiology, v.114, n.5, p.1011-1013, May. 2011.
- WRIGGE, H., UHLIG, U., ZINSERLING, J., *et al.* "The effects of different ventilatory settings on pulmonary and systemic inflammatory responses during major surgery". Anesthesia and Analgesia, v.98, n.3, p.775-781, Mar. 2004.
- WRIGGE, H., ZINSERLING, J., STUBER, F., *et al.* "Effects of mechanical ventilation on release of cytokines into systemic circulation in patients with normal pulmonary function". Anesthesiology, v.93, n.6, p.1413-1417, Dec. 2000.
- ZIN, W. A. Elastic and resistive properties of the respiratory system. In: U. Lucangelo, Pelosi, P., Zin, W. A., Aliverti, A. (Ed.). Respiratory System and Artificial Ventilation. New York: Springer, 2008. Elastic and resistive properties of the respiratory system, p.15-26
- ZUPANCICH, E., PAPARELLA, D., TURANI, F., *et al.* "Mechanical ventilation affects inflammatory mediators in patients undergoing cardiopulmonary bypass for cardiac surgery: a randomized clinical trial". Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery, v.130, n.2, p.378-383, Aug. 2005.

## APÊNDICES

## PARÂMETROS ESTIMADOS PELO MODELO UNICOMPARTIMENTAL COM FLUXO E VOLUME DEPENDENTES (MUDFV)

A Tabela 1 apresenta o primeiro quartil, a mediana e o terceiro quartil dos parâmetros do MUDFV obtidos em 20 ciclos consecutivos dos cinco minutos iniciais (M5) e finais (M60) do protocolo de ventilação.

O componente volume-independente da E<sub>r</sub> (E<sub>1</sub>) dos animais ventilados sem PEEP foi maior no final do período de ventilação que no início. E<sub>1</sub> foi maior no grupo sem PEEP e menor nos grupos com PEEP acima de PEEP<sub>minEsr</sub>, quando comparado com a PEEP<sub>minEsr</sub>, em ambos os momentos estudados (M5 e M60). Já o componente volume-dependente, E<sub>2</sub>, apresentou comportamento inverso ao de E<sub>1</sub>. Em ambos os casos, a relação foi proporcional a pressão expiratória final, com E<sub>1</sub> e E<sub>2</sub> variando inversamente e diretamente, respectivamente. A dinâmica dos componentes linear e não-linear da E<sub>r</sub> estão apresentados na Figura 2.

A parcela fluxo-independente da R<sub>sr</sub> (K<sub>1</sub>) foi maior no grupo de PEEP<sub>minEsr</sub> que em ZEEP e PEEP<sub>minEsr+4</sub> que nos demais grupos tanto no início como no final dos experimentos, enquanto que a parcela não linear (K<sub>2</sub>) foi maior nos animais sem PEEP que naqueles ventilados com a PEEP<sub>minEsr</sub>.

A figura 1 exemplifica o sinal de fluxo e de P<sub>ava</sub> de um animal de cada grupo com o sinal estimado do MUDFV, seus respectivos coeficiente de determinação (r<sup>2</sup>) e resíduos.

Não houve diferença no coeficiente de determinação (r<sup>2</sup>) e variância dos resíduos (S<sup>2</sup>) dentro ou entre os grupos experimentais.

Tabela 1 Parâmetros do modelo unicompartimental com resistência (Rsr) elastância (Esr) não-lineares, estimados a partir de 20 ciclos dos 5 minutos iniciais (M5) e finais (M60) do protocolo experimental de ventilação mecânica.

		K <sub>1</sub>		K <sub>2</sub>		E <sub>1</sub>		E <sub>2</sub>		r <sup>2</sup>		S <sup>2</sup>	
		M5	M60	M5	M60	M5	M60	M5	M60	M5	M60	M5	M60
ZEEP	Q1	0,063	0,057	-0,512	-0,705	1,414	1,824	-0,029	-0,054	0,993	0,991	0,054	0,070
	Med	0,064 <sup>a</sup>	0,070 <sup>a</sup>	-0,260 <sup>a</sup>	-0,108 <sup>a</sup>	1,537 <sup>a</sup> †	1,898 <sup>a</sup>	-0,019 <sup>a</sup>	-0,029 <sup>a</sup>	0,994	0,995	0,061	0,078
	Q3	0,071	0,078	0,144	0,327	1,674	2,102	-0,012	-0,023	0,994	0,995	0,084	0,165
PEEP <sub>minEsr</sub>	Q1	0,045	0,045	0,385	0,507	0,605	0,786	0,038	0,035	0,990	0,992	0,029	0,035
	Med	0,049	0,047	0,680	0,619	0,706	0,941	0,041	0,042	0,992	0,993	0,041	0,051
	Q3	0,052	0,049	1,071	0,660	0,816	1,119	0,046	0,048	0,992	0,993	0,050	0,054
PEEP <sub>minEsr+2</sub>	Q1	0,034	0,029	0,769	0,846	0,518	0,566	0,051	0,063	0,990	0,991	0,031	0,034
	Med	0,037	0,037	1,033	1,648	0,542 <sup>a</sup>	0,619 <sup>a</sup>	0,057 <sup>a</sup>	0,071 <sup>a</sup>	0,993	0,993	0,034	0,037
	Q3	0,039	0,041	1,685	3,643	0,596	0,729	0,067	0,096	0,993	0,993	0,050	0,064
PEEP <sub>minEsr+4</sub>	Q1	0,030	0,024	0,259	-0,530	0,449	0,512	0,143	0,149	0,994	0,987	0,044	0,042
	Med	0,033	0,025	0,524 <sup>a</sup>	0,586	0,496 <sup>a</sup>	0,564 <sup>a</sup>	0,167 <sup>a</sup>	0,167 <sup>a</sup>	0,995	0,993	0,053	0,071
	Q3	0,042	0,050	1,459	1,009	0,626	0,617	0,199	0,199	0,996	0,997	0,079	0,129

r<sup>2</sup>=coeficiente de determinação; S<sup>2</sup>=variância dos resíduos; Q1=primeiro quartil; Med=mediana; Q3=terceiro quartil; K<sub>1</sub>=cmH<sub>2</sub>O/ml/s/kg; K<sub>2</sub>=cmH<sub>2</sub>O/mL<sup>2</sup>/s<sup>2</sup>/kg; E<sub>1</sub>=cmH<sub>2</sub>O/ml/kg; E<sub>2</sub>=cmH<sub>2</sub>O/mL<sup>2</sup>/kg; M5 e M60 idem tabela 5.4. <sup>a</sup> = diferença significativa entre PEEP<sub>minEsr</sub>; † = diferença significativa entre M60; (P<0,05); Legenda idem Tabela 5.1

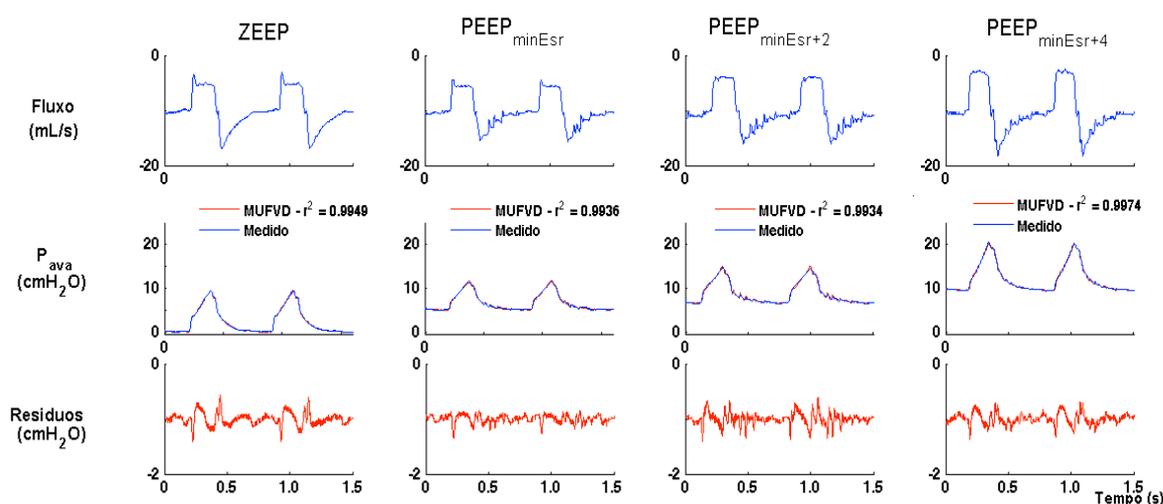


Figura 1 Sinal de fluxo e pressão de vias aéreas medidos (azul) em um animal representativo de cada grupo; e sinal oriundo do modelo unicompartimental com resistência e elastância não-lineares (MUDFV) com seus respectivos coeficiente de determinação (r<sup>2</sup>) e resíduos (gráfico inferior). P<sub>ava</sub> = pressão de abertura de vias aéreas; Legenda idem Tabela 5.1.

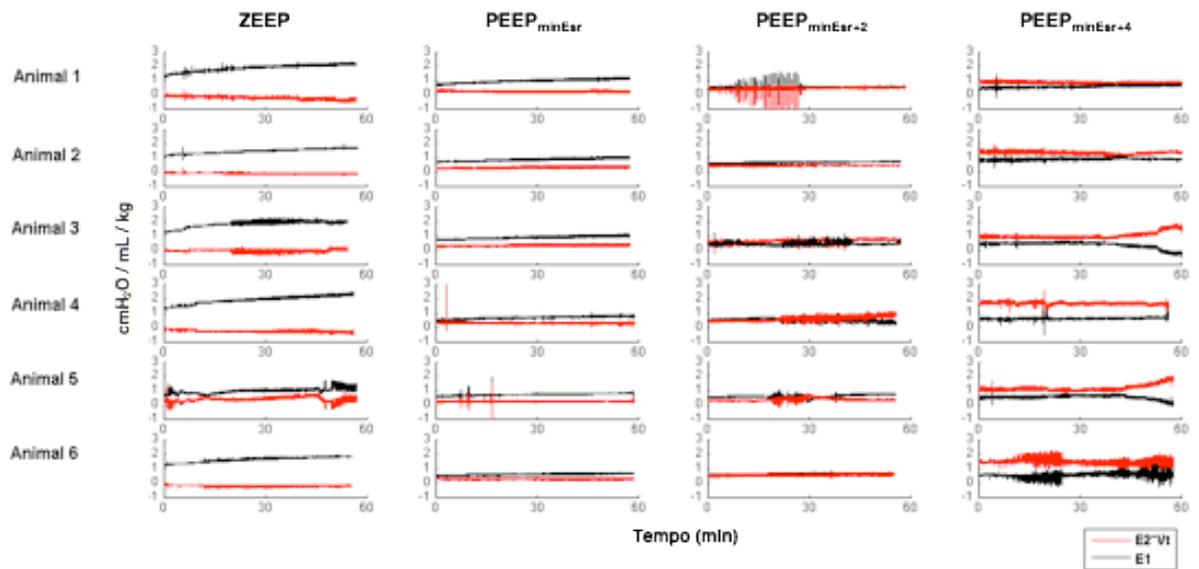


Figura 2 Evolução temporal individual do componente linear e não linear da elastância do sistema respiratório estimada a partir do modelo unicompartmental com elastância e resistência não-linear (Equação 4.2) em cada grupo experimental. A linha vermelha indica o componente não linear ( $E_2 \cdot V_T$ ) e a linha preta indica  $E_1$ . Legenda idem Tabela 5.1.