



COMPARAÇÃO ENTRE AS MANOBRAS RÁPIDA E LENTA DE TITULAÇÃO
DA PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO COM BASE NA MÍNIMA
ELASTÂNCIA

Bruno Curty Bergamini

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: Alysson Roncally Silva Carvalho
Antonio Giannella Neto

Rio de Janeiro
Agosto de 2014

COMPARAÇÃO ENTRE AS MANOBRAS RÁPIDA E LENTA DE TITULAÇÃO
DA PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO COM BASE NA MÍNIMA
ELASTÂNCIA

Bruno Curty Bergamini

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. Alysson Roncally Silva Carvalho, D.Sc.

Prof. Alexandre Visintainer Pino, D.Sc.

Prof. Bruno do Valle Pinheiro, D.Sc.

Prof. Eduardo Leite Vieira Costa, D.Sc.

Prof. Marcio Nogueira de Souza, D.Sc.

RIO DE JANEIRO, RJ - BRASIL

AGOSTO DE 2014

Bergamini, Bruno Curty

Comparação entre as manobras rápida e lenta de titulação da pressão positiva ao final da expiração com base na mínima elastância / Bruno Curty Bergamini – Rio de Janeiro: UFRJ/COPPE, 2014.

XXIII, 151 p.: il.; 29,7 cm.

Orientadores: Alysson Roncally Silva Carvalho

Antonio Giannella-Neto

Tese (doutorado) – UFRJ/ COPPE/ Programa de Engenharia Biomédica, 2014.

Referências Bibliográficas: p 100-113.

1. Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. 2. Estratégias Ventilatórias Protetoras. 3. Titulação Decrescente da PEEP. I. Carvalho, Alysson Roncally Silva, *et al.* II. Universidade Federal do Rio de Janeiro, COPPE, Programa de Engenharia Biomédica. III. Título.

DEDICATÓRIA

Aos meus queridos e amados pais, Bruno e Ana Helena, irmãos e irmã, Leonardo, Leandro e Leana, sobrinha, Luana, e noiva, Patrícia Lima, que sempre acreditaram em meus sonhos, me ajudando a torná-los realidades, nunca me deixando fraquejar e/ou desistir.

A todas as pessoas que torceram, acreditaram e estimularam os meus sonhos, ajudando-os a torná-los realidades.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente gostaria de agradecer a todas as pessoas que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização deste momento!!! Muito obrigado à todos vocês!!!!

Em especial, gostaria de agradecer aos meus pais, por se fazerem presentes em todos os momentos, mesmo na distância, por me acolherem nos momentos de sucessos e nas ocasiões de fracasso. Por me ensinarem que somos os únicos responsáveis pelas nossos atos e escolhas, e que somente você pode transformar o fracasso em aprendizado para alcançar o sucesso.

Aos meus irmãos e irmã, pela amizade, companheirismo, respeito e conselhos sinceros, por se fazerem presentes mesmo à distância, me fazendo acreditar que posso ser muito melhor do que eu imaginava.

A minha sobrinha, por ter iluminado nossos caminhos.

A minha namorada, noiva e futura esposa, pela paciência nos momentos difíceis, pelas palavras sinceras, por me fazer sentir acolhido e amparado nos momentos de preocupações e tristezas. Obrigado pela sua compreensão, atenção, confiança e paciência.

Ao meu sogro e sogra, por terem feito da sua casa uma extensão da minha, pelo zelo, carinho, respeito e inúmeros conselhos.

Aos meus familiares que vivenciaram comigo todos os momentos de felicidade e dificuldade, me ajudando a superá-los.

A família da minha noiva por ter me apoiado e comemorado minhs conquistas, com orgulho, carinho e respeito.

Aos professores/orientadores Antonio Giannella Neto e Alysson Roncally Silva Carvalho pela paciência, orientação e apoio no desenvolvimento dos estudos. Indubitavelmente vocês foram pessoas fundamentais para minha formação acadêmica, profissional, moral e ética.

Ao engenheiro Luciano Tahiro Kagami, pelo apoio logístico na manutenção dos equipamentos, pelo respeito e atenção em todos os momentos e ocasiões necessárias.

Ao colegas e amigos do Programa de Engenharia Biomédica, pelo tempo de convivência, pelos momentos de descontrações, brincadeiras e conhecimentos compartilhados durante o período de doutoramento. Em especial, a todos meus amigos do Laboratório de Engenharia Pulmonar (LEP) que estiveram comigo nos momentos mais difíceis desta caminhada, quando os obstáculos pareciam intransponíveis. Vocês,

certamente, foram pessoas sensacionais, que carregarei sempre em meu coração. Obrigado a todos os amigos do LEP!!!!

Aos funcionários/amigos Alexandre Augusto Jacobina e Diniz de Souza Silva, pela amizade, carinho e respeito. Agradeço também pelo suporte logístico e burocrático.

Aos funcionários da Unidade de Terapia Intensiva do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas na cidade do Rio de Janeiro e do Hospital Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Chile na cidade de Santiago do Chile.

Aos professores/amigos, Denise Medeiros, Fernando Bozza, André Japiassu, Jaime Retamal e Guilherme Bugedo pelo carinho, respeito, apoio e contribuição na execução do projeto experimental. Vocês que foram indispensáveis para a realização deste projeto e também para minha formação acadêmica e profissional.

Aos professores do Programa de Engenharia Biomédica pelo conhecimentos e experiências compartilhadas.

Aos amigos do Laboratório de Fisiologia da Respiração do Instituto de Biofísica Carlos Chagas Filho da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Em especial aqueles que me fizeram sentir acolhido e amparado nos momentos de preocupações e dificuldades. Obrigado a todos vocês!!

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

Ao CNPq, CAPES e FAPERJ pelo apoio financeiro.

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

COMPARAÇÃO ENTRE AS MANOBRAS RÁPIDA E LENTA DE TITULAÇÃO DA PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO COM BASE NA MÍNIMA ELASTÂNCIA

Bruno Curty Bergamini

Agosto/2014

Orientadores: Alysson Roncally Silva Carvalho

Antonio Giannella Neto

Programa: Engenharia Biomédica

O presente estudo avaliou a influência do tempo nas estimativa das propriedades mecânicas do sistema respiratório, durante uma estratégia de recrutamento pulmonar (MR) e titulação decrescente da pressão positiva ao final da expiração (PEEP). Após aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa, dezoito pacientes com a síndrome do desconforto respiratório agudo, ventilados em modo volume controlado (VCV) com um volume corrente (V_T) de 6 ml/kg, realizaram de forma aleatória, duas estratégias de titulação decrescente em VCV: 1) PEEP decrescendo de 25 para 9 cmH₂O, em passos de 2 cmH₂O com 180 segundo por passo (titulação lenta) e 2) PEEP decrescendo de forma idêntica à titulação lenta, mas com 30 segundo por passo de PEEP (titulação rápida). Antes de cada titulação, foi realizada uma MR no modo pressão controlada com uma pressão inspiratória de 15 cmH₂O e PEEP aumentando de 25 (5 ciclos) para 30 (5 ciclos) e 35 cmH₂O (20 ciclos). Os principais resultados foram que: 1) A titulação lenta estratificou e identificou os pacientes que necessitaram de altos níveis de PEEP de forma similar à titulação rápida, sendo a PEEP de mínima elastância similar em ambas as estratégias ($11,7 \pm 2,5$ cmH₂O *versus* $11,4 \pm 2,7$ cmH₂O, $p = 0,463$); 2) A inclusão de um componente elástico independente do volume (E_1) não interferiu na capacidade da titulação lenta em identificar os pacientes que necessitaram de altos níveis de PEEP de forma similar à titulação rápida, sendo a PEEP de mínimo E_1 similar em ambas as estratégias ($13,8 \pm 3,6$ cmH₂O *versus* $13,6 \pm 3,6$ cmH₂O, $p = 0,855$). Nossos dados sugerem que a titulação rápida possibilita a identificação da PEEP ótima que minimiza a hiperdistensão e o recrutamento cíclico de forma similar à titulação lenta.

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

COMPARASION BETWEEN TITRATION MANEUVER FAST AND SLOW OF
THE POSITIVE END-EXPIRATORY PRESSURE BASED IN MINIMAL
ELASTANCE

Bruno Curty Bergamini

August/2014

Advisors: Alysson Roncally Silva Carvalho

Antonio Giannella Neto

Department: Biomedical Engineering

This study evaluated the influence of time in estimating mechanical properties of the respiratory system and hemodynamic repercussions, during a lung recruitment strategy (RM) and decremental positive end-expiratory pressure (PEEP) trial maneuver. After approval by the Research Ethics Committee, eighteen patients with acute respiratory distress syndrome, ventilated in volume control mode (VCV) with a tidal volume (VT) of 6 ml/kg, underwent the random two strategies for PEEP trial in VCV: 1) decreasing PEEP from 25 cmH₂O to 9 in steps of 2 cmH₂O and 180 seconds per step (slow titration); and 2) with identical steps and 30 s per step (fast titration). Before each titration, a recruitment maneuver (RM) was performed with pressure controlled mode with inspiration pressure of 15 cmH₂O and PEEP by sequentially increasing to 25 (5 ciclos), 30 (5 ciclos), 35 (20 ciclos) cmH₂O. The main results were: 1) The slow titration identified and stratified patients requiring high PEEP levels similarly of fast titration of PEEP, and PEEP minimum elastance was similar in both PEEP titration (slow *versus* fast titration, $11,7 \pm 2,5$ cmH₂O *versus* $11,4 \pm 2,7$ cmH₂O, $p = 0,463$, respectively); 2) The inclusion of a nonlinear elastic component (E₁) didn't affect the ability of slow titration to identify patients requiring high PEEP levels similarly fast titration of PEEP, and PEEP minimum E₁ was similar in both PEEP titration ($13,8 \pm 3,6$ cmH₂O *versus* $13,6 \pm 3,6$ cmH₂O, $p = 0,855$, respectively). Our data suggest that enable fast titration to identify the optimal PEEP which minimizes overdistension and recruitment cyclic similarly of slow titration.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	XII
LISTA DE TABELA.....	XVIII
LISTA DE DIAGRAMAS	XX
LISTA DE ABREVIATURAS.....	XXII
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. PROBLEMATIZAÇÃO	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1. OBJETIVOS GERAIS.....	3
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	3
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	5
3.1. DEFINIÇÃO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO	5
3.2. ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS DA SÍNDROME DA DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO.....	7
3.3. VENTILAÇÃO MECÂNICA	11
3.4. ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS INDUZIDAS PELA VENTILAÇÃO MECÂNICA E PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO	15
3.5. LESÃO ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA.....	19
4. MECÂNICA RESPIRATÓRIA	20
4.1. PROPRIEDADES ELÁSTICAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO	20
4.2. PROPRIEDADES RESISTIVAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO	24
4.3. MODELAGEM MATEMÁTICA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO.....	27
5. MATERIAIS E MÉTODOS.....	30
5.1. ESTRATÉGIA PARA EXECUÇÃO DO PROJETO	30
5.2. DESENHO DO ESTUDO	30
5.3. PACIENTES	31
5.4. DATAS DE EXECUÇÃO	31
5.5. CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	31
5.6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	32
5.7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
5.8. PROCEDIMENTOS	33
5.8.1. AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO E RISCO DE MORTE	33

5.8.2.	AVALIAÇÃO GASOMÉTRICA ARTERIAL E LACTATO SANGUÍNEO	34
5.8.3.	SEDAÇÃO E BLOQUEIO NEUROMUSCULAR.....	34
5.8.4.	PROTOCOLO VENTILATÓRIO	35
5.8.4.1.	AJUSTE VENTILATÓRIO INICIAL PARA INCLUSÃO.....	36
5.8.4.2.	MANOBRA DE RECRUTAMENTO	37
5.8.4.4.	TITULAÇÃO DECRESCENTE LENTA DA PEEP EM VENTILAÇÃO VOLUME CONTROLADO (VCV)	38
5.8.4.5.	TITULAÇÃO DECRESCENTE RÁPIDA DA PEEP EM VENTILAÇÃO VOLUME CONTROLADO (VCV)	39
5.8.4.6.	AJUSTE VENTILATÓRIO PÓS-RECRUTAMENTO FINAL	40
5.8.5.	INTERVENÇÕES PARA A CORREÇÃO DA INSTABILIDADE HEMODINÂMICA	40
5.8.6.	SISTEMAS PARA MONITORAÇÃO DE SINAIS BIOLÓGICOS	41
5.8.6.2.	APLICATIVO PARA AQUISIÇÃO DE SINAIS.....	42
5.8.6.3.	CALIBRAÇÃO DOS TRANSDUTORES DE PRESSÃO E VAZÃO.....	43
5.8.7.	PROCESSAMENTO DOS SINAIS	44
5.9.	DETERMINAÇÃO DAS PEEP DE MÁXIMA OXIGENAÇÃO (PEEPMÁXPAO ₂) E MÍNIMA ELASTÂNCIA (PEEPMINESR E PEEPMINE1)	46
6.	RESULTADOS	48
6.1.	CARACTERÍSTICAS GERAIS E AVALIAÇÃO DA MECÂNICA VENTILATÓRIA E HEMODINÂMICA DURANTE <i>BASELINE</i>	48
6.2.	AVALIAÇÃO DA MECÂNICA VENTILATÓRIA E HEMODINÂMICA DURANTE A MANOBRA DE RECRUTAMENTO.....	56
6.3.	AVALIAÇÃO DA MECÂNICA VENTILATÓRIA E HEMODINÂMICA DURANTE A MANOBRA DE TITULAÇÃO DECRESCENTE LENTA DA PEEP E TITULAÇÃO DECRESCENTE RÁPIDA DA PEEP	64
7.	DISCUSSÃO	90
8.	LIMITAÇÃO	99
9.	CONCLUSÃO	100
10.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	100
11.	ANEXOS	114
11.1.	ANEXO I: APROVAÇÃO JUNTO AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	114
11.2.	ANEXO II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	115

11.3. ANEXO III: VARIÁVEIS RESPIRATÓRIAS, HEMODINÂMICA E TROCAS GASOSAS, DURANTE A TITULAÇÃO	116
--	-----

LISTA DE FIGURAS

Figura 3.1 – Imagem radiográfica (A) e tomográfica (B) de achados na fase aguda, exsudativa da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA).....	6
Figura 3.2 – Imagem radiográfica (A) e tomográfica (B) de achados na fase fibrótica da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA).....	7
Figura 3.3 – Alvéolo normal (esquerda) e alvéolo na fase aguda da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (direita).....	8
Figura 3.4 – Mecanismos importantes na fase de resolução da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.....	10
Figura 3.5 – Representação esquemática dos efeitos das alterações da capacidade vital pulmonar sobre a resistência vascular pulmonar e das contribuições para o total dado pelos vasos intra e extra-alveolares.....	16
Figura 3.6 – Possíveis efeitos da PEEP na função cardiovascular, apresentada por curvas de retorno venoso e função ventricular propostas por Guyton (1973).....	17
Figura 4.1 – Curva PV do pulmão.....	20
Figura 4.2 – Os efeitos do surfactante em manter a estabilidade alveolar.....	21
Figura 4.3 – Curva pressão-volume para o sistema respiratório, pulmão e parede torácica.....	23
Figura 4.4 – Padrões de Fluxo Laminar (A), Misto (B) e Turbilhonar (C).....	24
Figura 5.1 – Representação esquemática do protocolo experimental.....	35
Figura 5.2 – Representação esquemática da sequência feita nos pacientes para realização do ordem das etapas do protocolo experimental.....	36

Figura 5.3 – Ilustração da Manobra de Recrutamento em modo ventilatório Pressão Controlada (PCV).....	38
Figura 5.4 – Ilustração da Titulação Decrescente Lenta da PEEP com uma Ventilação Controlada a Volume (VCV).....	39
Figura 5.5 – Ilustração da Titulação Decrescente Rápida da PEEP com uma Ventilação Controlada a Volume (VCV).	40
Figura 5.6 – Figura esquemática com a disposição das conexões e dispositivos para medição da pressão de vias aéreas e fluxo.....	42
Figura 5.7 – Tela do monitor do Data Acquisition System (DAS) durante aquisição de sinais de Fluxo (sinal superior) e Paw (sinal inferior).	43
Figura 5.8 – Pressão de vias aéreas (Paw), pressão arterial (PA) e eletrocardiograma (ECG) em função do tempo, durante a manobra de recrutamento e titulação decrescente lenta da PEEP.....	46
Figura 5.9 – No painel superior observa-se a oxigenação em função da PEEP e no inferior a elastância (inferior à direita) e o componente da elastância independente da PEEP (inferior à esquerda) em função da PEEP.	47
Figura 6.1 – Dispersão do Tempo em Ventilação Mecânica antes do desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.....	49
Figura 6.2 – Estratificação da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) no período de avaliação e caracterização do critério gasométrico da síndrome hipoxemia.....	51
Figura 6.3 – Dispersão dos valores médios individuais da Elastância do Sistema Respiratório obtidos nos últimos 20 ciclos respiratórios antes da primeira manobra de recrutamento pulmonar.....	52

Figura 6.4 – Dispersão dos valores médios individuais da Fração da Elastância não linear do Sistema Respiratório ($\%E_2$) obtidos nos últimos 20 ciclos respiratórios antes da primeira manobra de recrutamento pulmonar	53
Figura 6.5 – Dispersão dos valores médios individuais da Pressão de Pico (Ppico) obtidos nos últimos 20 ciclos respiratórios antes da primeira manobra de recrutamento pulmonar.....	53
Figura 6.6 – Dispersão dos valores médios individuais da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) obtidos nos últimos 20 ciclos respiratórios antes da primeira manobra de recrutamento pulmonar.....	54
Figura 6.7 – Comparação do Volume Corrente (V_T) obtido durante a Manobra de Recrutamento prévia à Manobra de Titulação Decrescente Lenta (azul) e Rápida(vermelha) da PEEP.....	58
Figura 6.8 – Comparação da Resistência do Sistema Respiratória (Rrs) obtido durante a Manobra de Recrutamento prévia à Manobra de Titulação Decrescente Lenta (azul) e Rápida (vermelha) da PEEP.....	58
Figura 6.9 – Comparação da Elastância do Sistema Respiratório (Ers) obtida durante a Manobra de Recrutamento prévia à Manobra de Titulação Decrescente Lenta (azul) e Rápida (vermelha) da PEEP.....	59
Figura 6.10 – Comparação da Fração da Elastância não linear do Sistema Respiratório($\%E_2$) obtida durante a Manobra de Recrutamento previa a Manobra de Titulação Decrescente Lenta (azul) e Rápida (vermelha) da PEEP.....	59
Figura 6.11 – Comparação da Frequência Cardíaca (FC) obtida durante a Manobra de Recrutamento previa a Manobra de Titulação Decrescente Lenta (azul) e Rápida (vermelha) da PEEP.....	60

Figura 6.12 – Comparação da Pressão Arterial Média (PAM) obtida durante a Manobra de Recrutamento previa a Manobra de Titulação Decrescente Lenta (azul) e Rápida (vermelha) da PEEP.....	60
Figura 6.13 – Distribuição dos valores individuais do índice pressão parcial arterial de oxigênio e parcial de dióxido de carbono ($PaO_2 + PaCO_2$) obtido no período pós Manobra de Recrutamento.....	62
Figura 6.14 – Valores individuais da variação da fração de <i>shunt</i> predita estimadas durante os períodos Pré_MR e Pós_MR.....	63
Figura 6.15 – Resistência do Sistema Respiratório em função da PEEP nos pacientes 1 a 6, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha).....	65
Figura 6.16 – Resistência do Sistema Respiratório em função da PEEP nos pacientes 7 a 12, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha)....	66
Figura 6.17 – Resistência do Sistema Respiratório em função da PEEP nos pacientes 13 a 18, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha)..	67
Figura 6.18 – Elastância do Sistema Respiratório em função da PEEP nos pacientes 1 a 6, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha).....	68
Figura 6.19 – Elastância do Sistema Respiratório em função da PEEP nos pacientes 7 a 12, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha)....	69
Figura 6.20 – Elastância do Sistema Respiratório em função da PEEP nos pacientes 13 a 18, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha)....	70
Figura 6.21 – <i>Bland-altman</i> da diferença entre os valores da Elastância (Lenta-Rápida), ciclo à ciclo, durante a Manobra de Titulação da PEEP, nos pacientes 10 (painel superior) e 18 (painel inferior).....	71

Figura 6.22 – *Bland-Altman* da diferença entre os valores da PEEP de mínima elastância de todos os pacientes na Manobra de Titulação Decrescente Lenta e Rápida da PEEP.73

Figura 6.23 – Valor médio da elastância do Sistema Respiratório normalizada em função da PEEP do grupo de pacientes ditos recrutáveis, $PEEP_{minErs} > 12$ cmH₂O (pacientes 1, 5, 11, 12, 14,16 e 17), painel superior, e dos pacientes não-recrutáveis (pacientes 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 15 e 18), painel inferior, durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha).....74

Figura 6.24 – Componente da Elastância não linear independente do volume em função da PEEP nos pacientes 1 a 6, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha).....75

Figura 6.25 – Componente da Elastância não linear independente do volume em função da PEEP nos pacientes 7 a 12, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha).....76

Figura 6.26 – Componente da Elastância não linear independente do volume em função da PEEP nos pacientes 13 a 18, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha))......77

Figura 6.27 – *Bland-altman* da diferença entre os valores da PEEP de mínima elastância independente do volume).....78

Figura 6.28 – Fração da proporção não linear da elastância ($\%E_2$) em função da PEEP nos pacientes 1 a 6, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha)79

Figura 6.29 – Fração da proporção não linear da elastância ($\%E_2$) em função da PEEP nos pacientes 7 a 12, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha)80

Figura 6.30 – Fração da proporção não linear da elastância (%E ₂) em função da PEEP nos pacientes 13 a 18, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha).....	81
Figura 6.31 – Frequência Cardíaca em função da PEEP nos pacientes 1 a 10, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha).....	82
Figura 6.32 – Frequência Cardíaca em função da PEEP nos pacientes 11 a 18, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha).....	83
Figura 6.33 – Pressão Arterial Média em função da PEEP nos pacientes 1 a 10, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha).....	84
Figura 6.34 – Pressão Arterial Média em função da PEEP nos pacientes 11 a 18, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha).....	85
Figura 6.35 – Valores individuais da PaO ₂ em função da PEEP dos paciente 1 a 10, durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta.....	86
Figura 6.36 – Valores individuais da PaO ₂ em função da PEEP dos paciente 11 a 18, durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta.....	87
Figura 6.37 – Comparação entre a PEEP _{minEsr} , PEEP _{minE₁} e PEEP _{maxPaO₂} , durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta da PEEP.....	89
Figura 6.38 – Comparação entre a Fração de Shunt Predito ao nível da PEEP _{minEsr} , PEEP _{minE₁} e PEEP _{maxPaO₂} , durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta da PEEP.....	89
Figura 6.39 – Comparação entre a oxigenação ao nível da PEEP _{minEsr} , PEEP _{minE₁} e PEEP _{maxPaO₂} , durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta da PEEP.....	90
Figura 7.1 - Comparação entre o volume corrente (V _T) durante a titulação lenta da PEEP.....	96

LISTA DE TABELA

Tabela 3.1 – Definição da síndrome do desconforto respiratório agudo.....	5
Tabela 6.1 – Características gerais dos pacientes submetidos ao protocolo experimental após confirmação do diagnóstico da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo....	48
Tabela 6.2 – Desordens clínicas associadas à da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.....	49
Tabela 6.3 – Exame gasométrico para caracterização da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.....	50
Tabela 6.4 – Estratificação da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.....	51
Tabela 6.5 – Valores médios individuais da mecânica respiratória obtidos no período de <i>baseline</i>	52
Tabela 6.6 – Parâmetros da mecânica respiratória no período de <i>baseline</i> após exclusão dos pacientes <i>outliers</i>	54
Tabela 6.7 – Drogas vasoativas em uso durante o protocolo experimental e Valores individuais da hemodinâmica obtidos no <i>baseline</i>	55
Tabela 6.8 – Valores da mecânica respiratória e hemodinâmica obtidos no período da Manobra de Recrutamento (Lenta e Rápida).....	57
Tabela 6.9 – Valores de troca gasosas no período pré e pós Manobra de Recrutamento.....	61
Tabela 6.10 – Valores da fração de <i>shunt</i> predita estimadas nos períodos Pré_MR e Pós_MR.....	63

Tabela 6.11 – Valores individuais da PEEP e da elastância ao nível da PEEP de mínima elastância, durante a titulação lenta e rápida.....	72
Tabela 6.12 – Valores individuais da PEEP e do componente da elastância não-linear independente do volume ao nível da PEEP de mínima, durante a titulação lenta e rápida.....	78
Tabela 6.13 – Valor máximo da PaO ₂ e o respectivo nível de PEEP, durante a titulação lenta.....	88
Tabela 6.14 – Valores da PaO ₂ , fração de <i>shunt</i> predito e PEEP durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta da PEEP obtidos ao nível da PEEP _{minEsr} , PEEP _{minE₁} e PEEP _{maxPaO₂}	88

LISTA DE DIAGRAMAS

Diagrama 5.1 – Representação esquemática dos parâmetros ventilatórios adotados para confirmação do critério gasométrico da SDRA nos pacientes elegíveis ao protocolo ventilatório experimental.....	37
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

%E ₂	Fração da Elastância não Linear do Sistema Respiratório
A/D	Conversor Analógico-Digital
AD	Átrio
BE	Excesso de Base
CCAE	Consenso da Conferência Americana – Europeia
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CRF	Capacidade Residual Funcional
Csr	Complacência do Sistema Respiratório
Curva PV	Curva Pressão-Volume
DAS	Data Acquisition
DC	Débito Cardíaco
E1	Componente da Elastância Independente do Volume
E1_PEEPmin	Valor Mínimo do Componente da Elastância Independente do Volume
ECG	Eletrocardiografia
ENAc	Canal Epitelial de Sódio
Esr	Elastância do Sistema Respiratório
Esr_PEEPmin	Valor Mínimo da Elastância do Sistema Respiratório
FC	Frequência Cardíaca
F _I O ₂	Fração Inspiratória de Oxigênio
FIOCRUZ	Fundação Oswaldo Cruz
FR	Frequência Respiratória
HC	Hiperdistensão Cíclica
HC/PUC	Hospital Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Chile
HCO ₃ ⁻	Íon Bicarbonato
IC	Índice Cardíaco
IL	Interleucinas
IMC	Índice de Massa Corporal
IPEC	Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas
MMQ	Método dos Mínimos Quadrados
MR	Manobra de Recrutamento
PA	Pressão Arterial
PaCO ₂	Pressão arterial de Dióxido de Carbono

PAD	Pressão Arterial Diastólica
PADcrit	Pressão crítica do Átrio Direito
PAF	Fator de Ativação Plaquetária
PAM	Pressão Arterial Média
PaO ₂	Pressão arterial de Oxigênio
PAS	Pressão Arterial Sistólica
Paw	Pressão de Vias
PCI Peso	Corporal Predito
PCV	Ventilação com Pressão Controlada
PEEP	Pressão Positiva ao Final da Expiração
PEEPmáxPaO ₂	PEEP de Máximo valor da Oxigenação arterial
PEEPminE ₁	PEEP de Mínimo Valor da Elastância Independente do Volume
PEEPminEsr	PEEP de Mínimo valor da Elastância do Sistema Respiratório
P _{flex}	Ponto de Inflexão da curva Pressão-Volume do Sistema Respiratório
PMP Pressão	Média de Pulso
Pplat	Pressão de platô
PVC	Pressão Venosa Central
RC	Recrutamento Cíclicos
Rsr	Resistência do Sistema Respiratório
RV	Retorno Venoso
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
SAPS II	<i>Simplified Acute Physiology Score</i>
SDRA	Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo
SOFA	<i>Sequential Organ Failure Assessment Score</i>
SpO ₂	Saturação periférica de Oxigênio
SR	Sistema Respiratório
SvO ₂	Saturação Venosa de Oxigênio
TC	Tomografia Computadorizada
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
VALI	Lesões Mecânicas Associadas à Ventilação Mecânica
VCV	Ventilatório Volume Controlado
VE	Ventrículo Esquerdo

VM	Ventilação Mecânica
VNMI	Ventilação Mecânica Não Invasiva
V_T	Volume Corrente
\dot{V}	Fluxo

1. INTRODUÇÃO

1.1. PROBLEMATIZAÇÃO

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) consiste em um conjunto de sinais e sintomas clínicos relacionados a um processo de lesão pulmonar aguda decorrente de uma variedade de lesões, para os quais o suporte ventilatório é fundamental para reversão da insuficiência respiratória e hipoxemia [1,2]. Todavia, as estratégias ventilatórias comumente empregadas podem, potencialmente, contribuir para danos pulmonares adicionais, ocasionando lesões estruturais importantes no parênquima e no endotélio capilar, retardando ou mesmo impossibilitando a resolução dos distúrbios ventilatórios pré-existentes [3,4]. Tais agressões podem exacerbar um processo inflamatório pulmonar pré-existente seja pela reabertura cíclica de pequenas vias aéreas e unidades alveolares, seja pela hiperdistensão do epitélio alveolar [1,3,5–7].

Em pacientes com SDRA, o ajuste da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) e do volume corrente (V_T) durante o suporte ventilatório artificial devem objetivar a minimização do colapso de pequenas vias aéreas e unidades alveolares evitando, ao mesmo tempo, a hiperdistensão das áreas normalmente aeradas.

Atualmente, os parâmetros ventilatórios usualmente empregados no manejo dos pacientes com SDRA baseiam-se no uso de baixos V_T e níveis de PEEP ajustados de acordo com a oxigenação [8]. Embora baixos níveis de V_T sejam aceitos como o principal fator na redução da mortalidade, ainda não há consenso em relação ao nível mais adequado de PEEP ou quanto ao uso de Manobras de Recrutamento pulmonar (MR) [9–13]. Estudos sugerem que nos pacientes com SDRA o método mais apropriado para se estabelecer o nível ideal de PEEP seria primeiramente recrutar o pulmão e, em seguida, determinar a PEEP mínima necessária para manter o pulmão aberto através da realização da Titulação Decrescente da PEEP [14,15].

Diferentes estratégias ventilatórias têm sido sugeridas para a titulação do nível mais adequado de PEEP após MR. Algumas sugerem que o ajuste da PEEP seja baseado em algum racional fisiológico, como o ajuste da PEEP de acordo com a menor Elastância do Sistema Respiratório (Esr) [16–19], de acordo com a curva Pressão-Volume (curva PV) [9,20–23] ou, ainda, em função da pressão elástica do Sistema Respiratório (SR) [11,12] ou do pulmão [24,25]. Outras estratégias propõem simplesmente o uso de tabelas nas quais a PEEP é titulada em função da pressão arterial

de oxigênio (PaO_2) e da saturação periférica de oxigênio (S_pO_2) para uma dada fração inspiratória de oxigênio ($F_I O_2$) [8,26,27].

Normalmente, as estratégias de ajuste da PEEP em função da Esv realizadas a partir de uma redução progressiva da PEEP após uma MR têm sido aceitas como os métodos mais reprodutíveis em estudos experimentais e em alguns estudos clínicos com SDRA [19,28,29]. Contudo, longos períodos sob elevadas PEEP são necessários para acomodação e redistribuição do volume pulmonar e estabilização das propriedades elásticas, o que pode resultar em importantes comprometimentos cardiovasculares. Neste sentido, recentes estudos experimentais [30,31] sugere que do ponto de vista das propriedades mecânicas do sistema respiratório, a titulação rápida da PEEP (30 s/PEEP) também permite a identificação da PEEP em função da Esv, semelhantemente à titulação lenta da PEEP (5 min/PEEP) com menores repercussões hemodinâmicas, devido ao pequeno período de tempo gasto para a realização da MR e identificação do nível da PEEP. Assim, o presente estudo visa avaliar a influência do tempo sob as estimativa das propriedades mecânicas do sistema respiratório e repercussões hemodinâmicas, durante uma estratégia de MR e titulação decrescente da PEEP (lenta *versus* rápida).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS GERAIS

- a. Este estudo visa propor uma MR e titulação decrescente rápida da PEEP (30 segundos por degrau) para identificação dos pacientes com SDRA que potencialmente se beneficiem da ventilação protetiva com altos níveis de PEEP.
- b. Comparar a manobra de titulação rápida da PEEP com os métodos convencionalmente utilizados para o ajuste da PEEP, avaliando parâmetros da mecânica respiratória.
- c. Estabelecer um protocolo para o ajuste da PEEP a partir de um racional fisiológico individualizado com maior viabilidade clínica.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a. Avaliar e comparar o comportamento das propriedades mecânicas do sistema respiratório, estimados com o Método dos Mínimos Quadrados (MMQ) considerando o modelo unicompartimental homogêneo, após a MR e titulação decrescente rápida da PEEP (30 segundos por degrau) com a MR e titulação decrescente lenta da PEEP (180 segundos por degrau);
- b. Comparar os valores da PEEP de mínima elastância (PEEP_{minEsr}) em ambas as estratégias de titulação da PEEP (Lenta e Rápida);
- c. Avaliar e comparar o comportamento das propriedades mecânicas do sistema respiratório, estimados com o MMQ considerando o modelo unicompartimental volume dependente, após a MR e titulação decrescente rápida da PEEP (30 segundos por degrau) com a MR e titulação decrescente lenta da PEEP (180 segundos por degrau);
- d. Comparar os valores da PEEP de mínima elastância independente do volume (E_1) (PEEP_{minE1}) em ambas as estratégias de titulação da PEEP (Lenta e Rápida);
- e. Avaliar, na titulação decrescente da PEEP (Lenta e Rápida), a fração da elastância volume-dependente do SR (% E_2) para a identificação da hiperdistensão (HC) e recrutamento cíclicos (RC).

- f. Avaliar o comportamento das trocas gasosas durante a titulação lenta da PEEP, identificando o nível de PEEP de máxima oxigenação arterial (PEEP_{máxPaO₂});
- g. Comparar a PEEP_{máxPaO₂} com a PEEP_{minEsr} e PEEP_{minE₁} obtidas na titulação lenta da PEEP;

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. DEFINIÇÃO DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO

Para o contexto histórico das ciências médicas, 50 anos não representam um longo período, mas englobam praticamente todos os importantes eventos que resultaram no conhecimento da fisiopatologia, incidência e tratamento da SDRA [32]. Relevantes avanços científicos na definição, fisiopatologia e tratamento da SDRA ocorreram nas últimas décadas desde sua caracterização em 1967 [1].

A SDRA foi descrita por Ashbaugh *et al.* (1967), ao constatarem que um grupo heterogêneo de pacientes compartilhavam um conjunto de sintomas tais como insuficiência respiratória aguda, hipoxemia refratária a oxigenioterapia, diminuição da complacência pulmonar e evidências radiográficas de infiltrado pulmonar difuso. Anos mais tarde, o termo “Agudo” foi substituído por “Adulto” para diferenciá-la da síndrome do desconforto respiratória infantil, caracterizada pela falta de surfactante pulmonar [33].

Em 1988, foi proposta uma definição expandida para facilitar os estudos e tratamento da SDRA, incluindo aspectos de cronicidade e gravidade da lesão e enfatizando a causa da SDRA. A disfunção fisiológica pulmonar era quantificada através de um sistema de quatro pontos sob o nível de PEEP utilizado na Ventilação Mecânica (VM), gravidade da hipoxemia avaliada pela relação PaO_2/FiO_2 , complacência pulmonar estática e anormalidades (infiltrados) radiográficas [34]. O início clínico da síndrome e a ocorrência da disfunção orgânica não pulmonar também eram utilizados na avaliação [34].

Posteriormente, visando trazer para a comunidade científica uma clareza e uniformidade na definição da SDRA, o Consenso da Conferência Americana – Europeia (CCA/E/1994) [35] propôs um novo critério para definição da SDRA, além da recomendação da utilização do termo lesão pulmonar aguda e da substituição do termo “Adulto” por “Aguda” na definição da SDRA visto que a síndrome não se limita somente a pacientes adultos [35].

Dezoito anos depois, com os objetivos de avaliar, revalidar e resolver as limitações observadas na definição da SDRA proposta pela CCAE, a *European Society of Intensive Care Medicine* com o endosso das *American Thoracic Society* e *Society of*

Critical Care Medicine, propôs a estratificação da SDRA em três subgrupos dependentes da hipoxemia (Leve, Moderada e Grave), a ablação do termo "lesão pulmonar aguda" e a utilização de um nível mínimo de PEEP para avaliação da hipoxemia [35,36] (Tabela 3.1).

Tabela 3.1 – Definição da síndrome do desconforto respiratório agudo.

Referência	Ano	Crítérios / Definições
Petty & Ashbaugh	1971	Instalação rápida de uma grave dispneia, taquipneia, diminuição da complacência pulmonar, cianose refratária a oxigenoterapia, infiltrado alveolar difuso, bilateral, na radiografia torácica, atelectasia, congestão vascular, hemorragia, edema pulmonar e presença de membrana hialina na autópsia.
Murray <i>et al.</i>	1988	Lesão pulmonar indireta ou direta pré-existente, lesão pulmonar leve, moderada ou severa e uma disfunção orgânica não pulmonar.
Bernard <i>et al.</i>	1994	Instalação Aguda, infiltrado bilateral na radiográfica torácica, pressão arterial pulmonar média ≤ 18 mmHg ou ausência de evidências clínicas de hipertensão atrial esquerda e $P_aO_2/F_I O_2 \leq 300$ mmHg (Lesão Pulmonar Aguda) ou $P_aO_2/F_I O_2 \leq 200$ mmHg (Síndrome da Angústia Respiratória Aguda).
The ARDS Definition Task Force	2012	Tempo de acometimento dentro de 7 dias após um insulto clínico conhecido ou novo ou agravamento dos sintomas respiratórios, imagem torácica compatível com uma opacidade bilateral (Raio-X ou Tomográfica Computadorizada -TC) não completamente explicado pela efusão, colapso pulmonar ou lobar ou nódulo, edema pulmonar decorrente de uma falência respiratória não completamente explicada pela falência cardíaca ou sobrecarga de fluidos (ausência de fatores de risco, há necessidade de uma avaliação objetiva para excluir o edema hidrostático), $P_aO_2/F_I O_2 \leq 300$ mmHg com uma PEEP ou CPAP ≥ 5 cmH ₂ O (Lesão pulmonar Leve), $P_aO_2/F_I O_2 \leq 200$ mmHg com uma PEEP ≥ 5 cmH ₂ O (Lesão pulmonar Moderada) ou $P_aO_2/F_I O_2 \leq 100$ mmHg com uma PEEP ≥ 5 cmH ₂ O (Lesão pulmonar Grave).

3.2. ASPECTOS CLÍNICOS E FISIOPATOLÓGICOS DA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO

Os sinais e sintomas clínicos da SDRA podem ser caracterizados e diferenciados em quatro fases clínicas. Na fase inicial, a única manifestação observada é uma discreta alcalose respiratória. Em seguida, há o desenvolvimento de um período de latência, com progressivo surgimento de infiltrado pulmonar difuso e presença de finos estertores pulmonares. Nesta fase, as alterações radiológicas pulmonares são frequentemente similares a um edema pulmonar cardiogênico, exceto pelo coração normal, e os infiltrados tenderem a ser mais periféricos (Figura 3.1) [37,38].

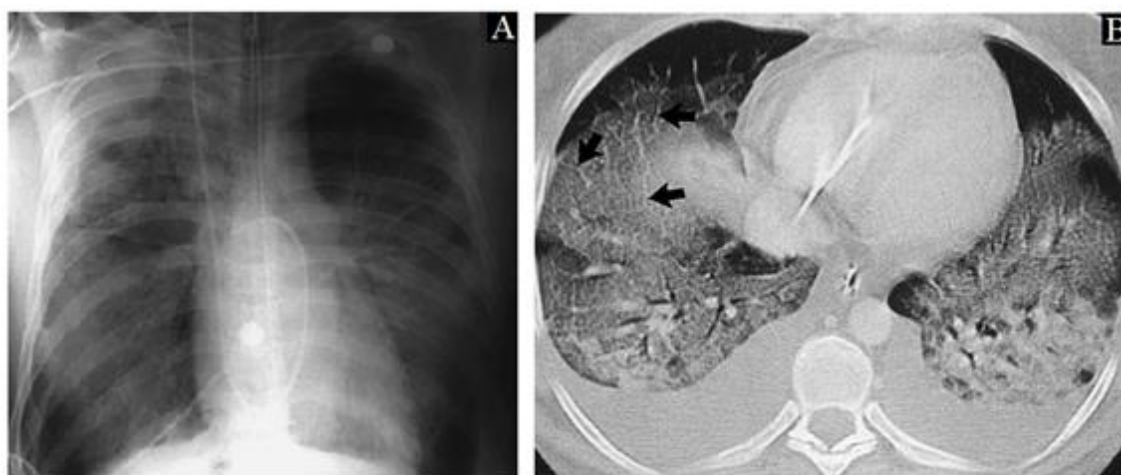


Figura 3.1 – Imagem radiográfica (A) e tomográfica (B) de achados na fase aguda, exsudativa da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). No painel A observa-se uma imagem torácica na incidência ântero-posterior de um paciente com 42 anos de idade, com a SDRA associada à sepse Gram-negativa que estava sob ventilação mecânica. A pressão arterial pulmonar de cunha, medida com um cateter de artéria pulmonar, era de 4 mmHg. No painel B, observa-se, opacidade alveolar bilateral, mais densa nas regiões dependentes e posteriores do pulmão. As setas indicam a presença de um edema pulmonar. Figura autorizada e adaptada de Ware & Matthay [39].

A seguir, há uma falência respiratória aguda com progressiva dispneia, taquipneia, hipoxemia e diminuição da complacência pulmonar e agravamento das anormalidades radiográficas e estertores pulmonares. Os achados radiológicos pulmonares tendem a ser mais pronunciados com um padrão desigual dos infiltrados e consolidações difusas (Figura 3.2). Na fase final, há um agravamento das anormalidades fisiológicas com aumento do *shunt* pulmonar, grave hipoxemia refratária, acidose respiratória e achados radiológicos compatíveis com um padrão pulmonar reticular [37,38].

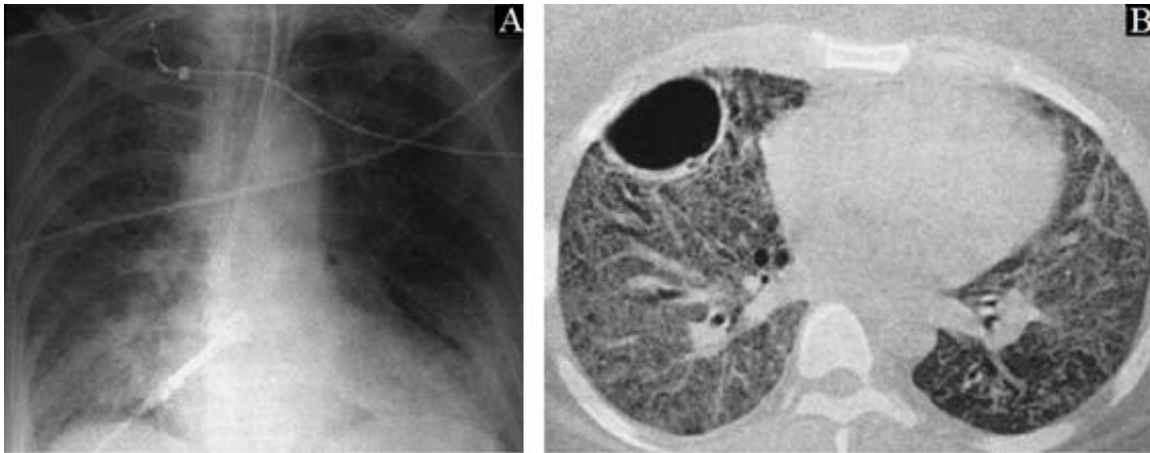


Figura 3.2 – Imagem radiográfica (A) e tomográfica (B) de achados na fase fibrótica da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA). O painel A mostra uma radiografia na incidência ântero-posterior de uma paciente de 60 anos de idade com SDRA em sob ventilação mecânica por 7 dia. Evidencia-se uma opacidade reticular em ambos os pulmões sugestiva do desenvolvimento de fibrose alveolar. No painel B, observa-se opacidade reticular densa difusa em ambos os pulmões com presença de uma bolha no hemitórax anterior direito. Figura autorizada e adaptada de Ware & Matthay [39].

Fisiopatologicamente, três estágios distintos podem se correlacionar com as fases clínicas supramencionadas, cujas alterações fisiopatológicas constituem um padrão de lesão pulmonar com dano alveolar difuso [37,40].

Observa-se, durante a fase inicial ou exsudativa, um influxo de líquido rico em proteína para o interstício e espaço alveolar em decorrência do ingurgitamento da microvasculatura pulmonar e aumento da permeabilidade alveolar capilar [38–43]. Constata-se também uma anormalidade na formação e função do surfactante alveolar, com conseqüente aumento da tensão superficial alveolar, presença de hemorragia pulmonar com influxo de neutrófilos e monócitos ou macrófagos para o interstício pulmonar capazes de responder e ativar o processo inflamatório [39–44].

O epitélio alveolar é revestido pelos pneumócitos I e II, e durante a fase aguda há uma perda da integridade epitelial alveolar devido, principalmente, a morte dos pneumócitos I (células mais sensíveis ao processo inflamatório), bem como das células endoteliais da membrana alvéolo-capilar. Este processo ocasiona o extravasamento de proteínas plasmáticas, fibrinas e fragmentos celulares para a superfície epitelial, formação de membrana hialina na superfície epitelial da membrana alvéolo-capilar, agregação plasmática e formação de microtrombos ricos em fibrinas dentro dos vasos pulmonares (Figura 3.3) [37–39,41,42,44].

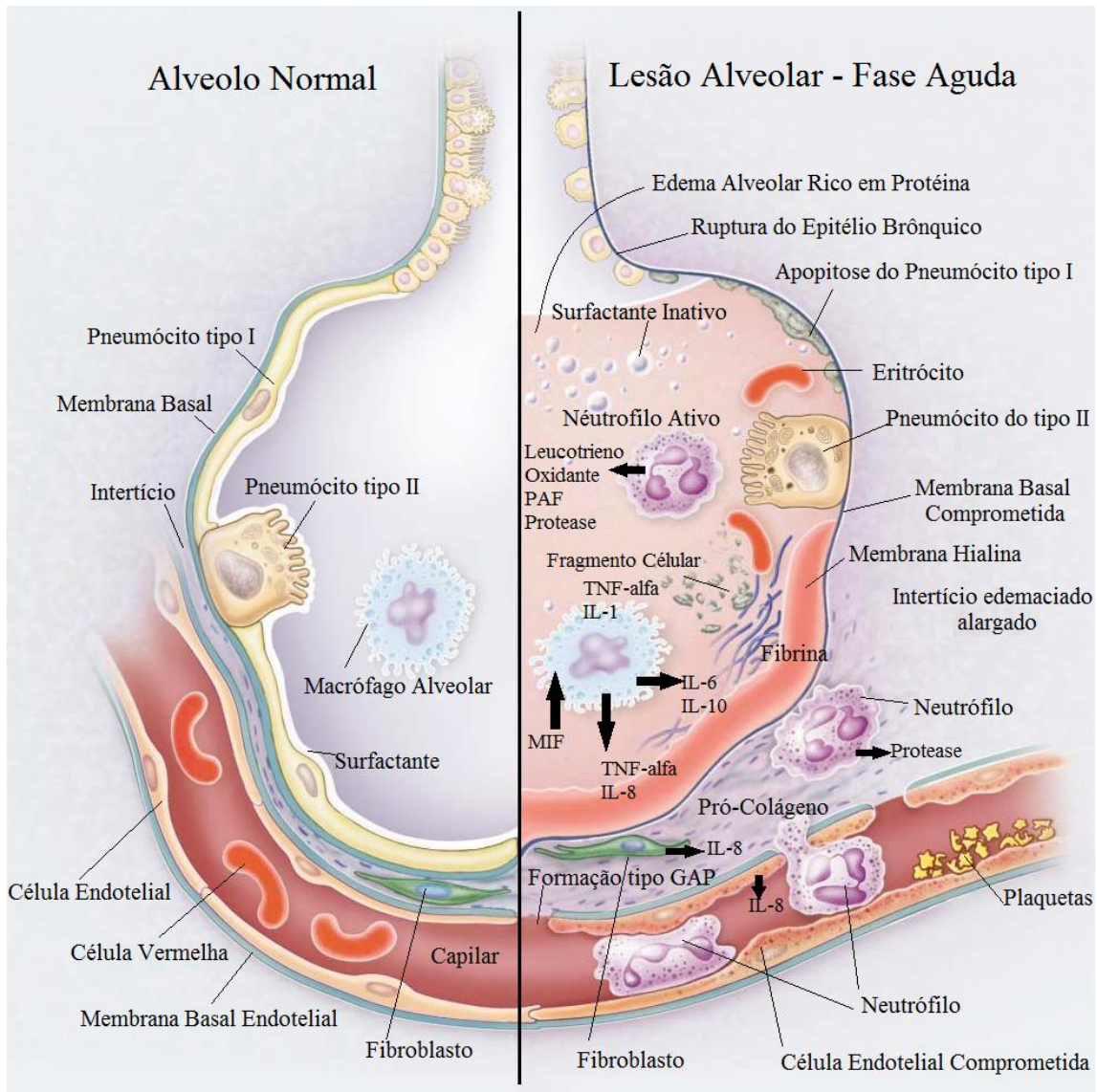


Figura 3.3 – Alvéolo normal (esquerda) e alvéolo na fase aguda da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (direita). Na fase aguda há ruptura das células da membrana alvéolo-capilar, com formação da membrana hialina rica em proteína. Os neutrófilos estão aderidos nas superfícies alveolar, endotelial e intersticial. Há espessamento do interstício com edema rico em proteína advindo do endotélio vascular. Macrófagos alveolares secretando citocinas, interleucinas IL-1, IL-6, IL-8 e IL-10, e fator de necrose tumoral, TNF- α , que agem localmente ativando os neutrófilos. Além destas interleucinas, os macrófagos também secretam outras citocinas capazes de estimular a produção da matriz extracelular pelos fibroblastos. Os neutrófilos podem liberar oxidantes, proteases, leucotrienos e outras moléculas pró-inflamatórias, como fator o de ativação plaquetária (PAF). Vários mediadores antiinflamatórios estão presentes no meio alveolar, inclusive o receptor-IL-1 agonista, receptor antagonista do fator de necrose tumoral, anticorpos contra IL-8 e diversas citocinas. Figura autorizada e adaptada de Ware & Matthay [39].

Após 3 a 10 dias, inicia-se a fase organizacional ou fibroproliferativa, caracterizada por infiltração de fibroblastos no interstício pulmonar e intensificação da infiltração das células inflamatórias no interstício e alvéolos pulmonares. Os pneumócitos II, diferenciados em pneumócitos I, recobrem a superfície epitelial, regenerando parcial ou totalmente a superfície epitelial do alvéolo. Nesta fase não há formação de membrana hialina, mas a deposição de colágeno na membrana alvéolo-capilar com concomitante espessamento da parede alveolar e fagocitose da membrana hialina e células fragmentadas [38,39,42].

A resolução da lesão pulmonar requer uma eficaz e sincrônica reabsorção do edema pulmonar, reparação das barreiras endoteliais e epiteliais alveolares, remoção das células inflamatórias e exsudação dos espaços aéreos distais alveolares [40]. Além disso, o processo resolutivo pode depender de um preciso equilíbrio das interações inflamatórias e sinalizações moleculares [40]. Diante disto, na fase resolutiva, não há simplesmente a liberação dos agentes e fatores geradores e perpetuadores da lesão, mas o reflexo de um programa regulado de remoção dos neutrófilos, remodelamento da matriz pulmonar, resolução do edema alveolar rico em proteína e recuperação da atividade normal das inúmeras vias de sinalização envolvidas na lesão (Figura 3.4) [37,39,40,42,44].

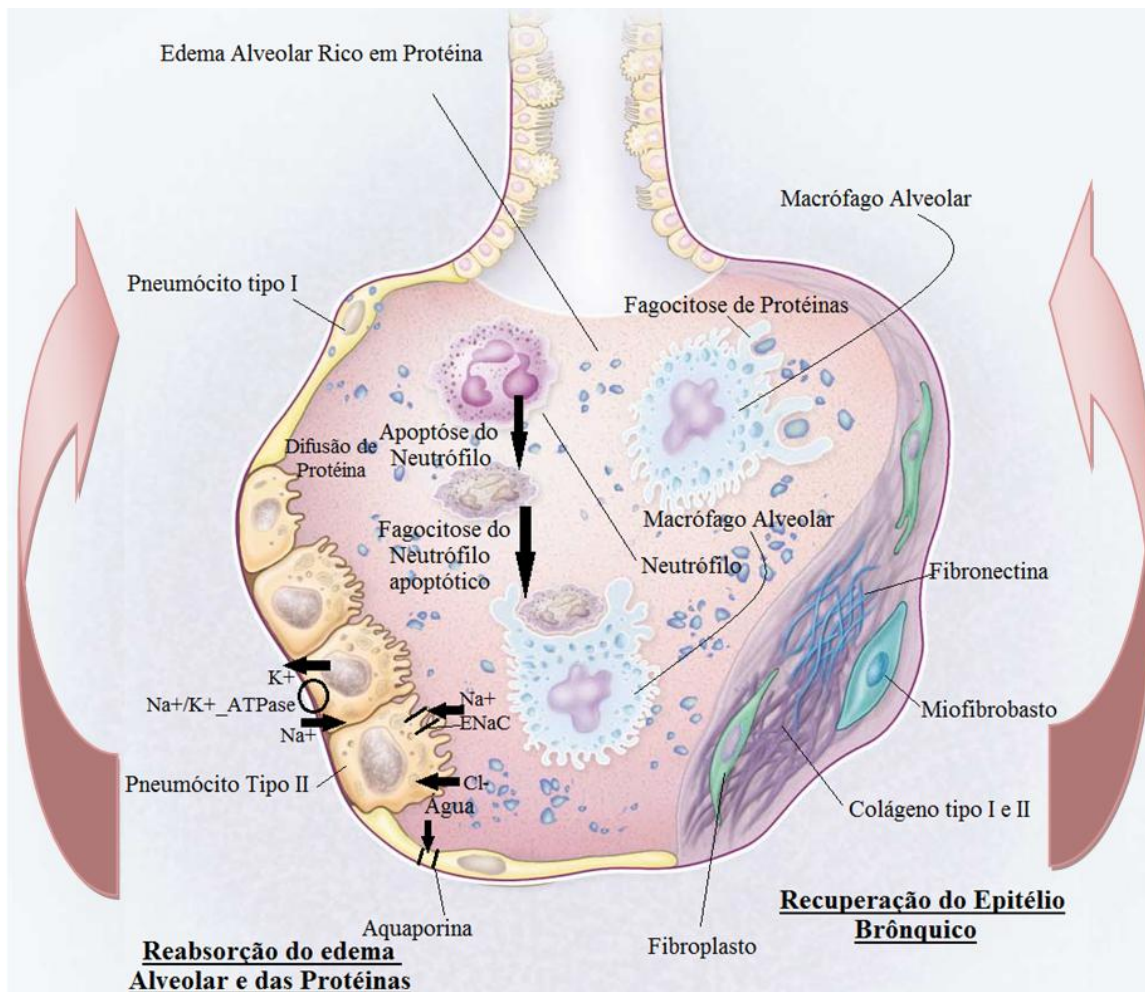


Figura 3.4 – Mecanismos importantes na fase de resolução da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. À esquerda do alvéolo, observa-se que o epitélio alveolar está sendo recomposto a partir da proliferação e diferenciação dos pneumócitos tipo II. Na base alveolar, observa-se a reabsorção do edema alveolar com sódio e o cloreto sendo transportados através da porção apical da membrana dos pneumócitos do tipo II. O sódio é transportado pelo canal epitelial de sódio (ENaC) e através da membrana basolateral dos pneumócitos do tipo II através da bomba de sódio (Na^+/K^+ -ATPase). À direita do alvéolo, observa-se a remodelação gradual e a resolução intra-alveolar e intersticial do tecido de granulação e fibrótico. Figura autorizada e adaptada de Ware & Matthay [39]

3.3. VENTILAÇÃO MECÂNICA

Uma das primeiras concepções de um dispositivo de assistência aos músculos respiratórios no auxílio da respiração foi utilizada por *Theophrastus Paracelsus*, em meados do século XVI, que ventilava e reanimava seus pacientes usando um fole para chaminés acoplado a uma peça bucal. Com os avanços tecnológicos ocorridos no século XX, construíram-se os primeiros aparelhos de Ventilação Mecânica Não Invasiva (VMNI) por pressão negativa, os chamados “Tanques Ventilatórios” [45].

Em 1927, *Philip Drinker* desenvolveu o ventilador mecânico não invasivo *Iron Lung* (Pulmão de aço), fundamental para o tratamento da insuficiência respiratória

durante o surto de poliomielite ocorrido na Europa na década de 50 [45,46]. Em decorrência destes avanços e dos maiores investimentos na VM, a VMNI por pressão positiva surgiu como uma alternativa para pacientes com insuficiência respiratória por doenças neuromusculares [47,48].

Após a instituição das terapias ventilatórias, a taxa de mortalidade dos pacientes com insuficiência respiratória reduziu-se consideravelmente e, atualmente, a VM com pressão positiva representa uma das mais importantes terapias para o suporte de pacientes críticos [46,47,49].

Na SDRA, a lesão pulmonar advém de uma variedade de acometimentos pulmonares ou sistêmicos, e o suporte ventilatório é fundamental para reversão da insuficiência respiratória, hipoxemia e redução do trabalho respiratório [1,2]. Idealmente, nestes pacientes, as estratégias ventilatórias devem minimizar o colapso das vias aéreas inferiores ou unidades alveolares, a hiperdistensão de áreas normalmente aeradas e reduzir o estresse mecânico sobre o endotélio capilar e o epitélio alveolar.

O uso de estratégias ventilatórias que protegem os pulmões têm contribuído potencialmente para redução da morbi-mortalidade nos pacientes com SDRA, minimizando o risco de lesões pulmonares ou sistêmicas ou ambos, secundárias à agressão pulmonar [8,11,21,26,50–52]. Todavia, uma estratégia ventilatória inadequada pode iniciar ou agravar um processo inflamatório pulmonar ou sistêmico ou ambos pré-existente, ampliando os danos pulmonares ou sistêmicos ou ambos, e desencadear uma falência múltipla dos órgãos [3–6].

Uma das primeiras concepções de uma estratégia ventilatória protetora para os pacientes com SDRA foi sugerida por Lachmann [53] no editorial “*Open up the lung and keep the lung open*”, no qual, propõe a MR para abertura das pequenas vias aéreas ou alvéolos previamente colapsados com elevadas pressões inspiratórias, seguida por uma PEEP capaz de prevenir o colapso da via aérea inferior ou unidade alveolar.

Em 1998, Amato *et al.* [21] reportaram um benefício em termos da função pulmonar e da mortalidade, nos pacientes com SDRA, com o uso de uma estratégia ventilatória baseada na avaliação da mecânica pulmonar e no uso de MR juntamente com baixos V_T . Nesta estratégia, após a MR, a PEEP era ajustada ao nível do ponto de inflexão da curva PV do SR (P_{flex}) + 2 cmH₂O e o V_T em 6 mL/kg [21]. Ranieri *et al.* [50], utilizando um protocolo similar ao utilizado por AMATO *et al.* [21] reportaram que os níveis de mediadores inflamatórios pulmonares ou sistêmicos encontravam-se reduzidos após 36 a 48 horas no grupo com baixo V_T e PEEP na P_{flex} + 2 cmH₂O em

relação ao com alto V_T (12 mL/kg) e ajuste de PEEP e $F_{I}O_2$ baseado na necessidade de oxigenação [50]. Interessantemente, a combinação de baixos V_T e níveis de PEEP com $F_{I}O_2$ ajustadas para atingir uma mínima oxigenação adequada, também se mostrou eficaz na redução da mortalidade em um estudo conduzido pelo *ARDSNetwork* [8]. Neste estudo, a instituição de baixo V_T (6 mL/kg) reduziu a mortalidade nos pacientes com SDRA de 40% para 31%, quando comparada com a ventilação com alto V_T (12 mL/kg) [8].

Posteriormente, Villar [22]. reproduziu o estudo de Amato *et al.* [21] sem o uso das MR e com uma diferença de V_T intergrupo de 3 mL/kg (7 *versus* 10 mL/kg) e também reportou uma diferença em termos de mortalidade (53% *versus* 32%) a favor do grupo que utilizou o ajuste da PEEP na *Pflex* + 2 cmH₂O e baixo V_T [22].

Como visto, apesar dos baixos níveis de V_T serem aceitos como principal fator na redução da mortalidade destes pacientes, ainda não há consenso em relação à aplicação da PEEP ou quanto ao uso da MR ou ambos [9–13,21,26].

Visando avaliar os efeitos da PEEP (PEEP alta *versus* PEEP baixa) sobre a mortalidade em pacientes com SDRA, o grupo *ARDSNetwork* [26] publicou um estudo que foi interrompido precocemente, por não observar nenhuma diferença em termos de mortalidade [26]. Posteriormente, MEADE *et al.* [11], utilizando um protocolo similar ao do grupo *ARDSNetwork* [26] também não reportaram quaisquer diferenças significativas na mortalidade no grupo com alta PEEP em relação ao grupo baixa PEEP [11]. A combinação de baixos V_T e níveis de PEEP ajustados para atingir uma mínima distensão pulmonar (PEEP baixa) também não se mostrou eficaz na redução da mortalidade, quando comparado a uma estratégia com baixos V_T e altos níveis de PEEP.

Todavia, no editorial "*Refining Ventilatory Treatment for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome*" Gattinoni & Caironi [54] sugerem que a distribuição aleatória dos níveis de PEEP, em uma população inespecífica de SDRA, não melhora as taxas de mortalidade. Segundo os autores, na SDRA o tecido pulmonar tende a apresentar um padrão heterogêneo de condensação, e somente na presença de significativo edema, colapso e recrutabilidade há um efeito benéfico da utilização de alto nível de PEEP. Curiosamente, em revisão sistemática com meta-análise individual dos mesmos pacientes incluídos nos estudos acima, Briel *et al.* [55] demonstram que altos níveis de PEEP podem ser associados a um prognóstico clínico favorável nos pacientes com SDRA moderada e grave. Os autores afirmam que, embora os três estudos tenham envolvido a participação de 2299 pacientes, randomizados (PEEP alta

versus PEEP baixa), sem quaisquer diferenças significativas na mortalidade (32,9% *versus* 35,2%; $p = 0,25$), nos pacientes com $\text{PaO}_2/\text{F}_\text{I}\text{O}_2 \leq 200$ mmHg, a instituição de altos níveis de PEEP ocasionou significativa redução da mortalidade (34,1 % *versus* 39,1 %; $p = 0,049$) [55].

Na SDRA, o tecido pulmonar tende a apresentar um padrão heterogêneo de condensação e estudos indicam que as MR são capazes de abrir as pequenas vias aéreas e alvéolos colapsados, melhorar a troca gasosa e a mecânica pulmonar [17,28,56–61]. Entretanto, evidências indicam que as heterogeneidades nos pulmões podem contribuir para geração de grandes forças de cisalhamento entre as regiões pulmonares aeradas e não aeradas, e alguns modelos teóricos sugerem pressões transpulmonares maiores do que 100 cmH₂O nestas regiões. Fundamentados nisto, alguns estudos defendem que a VM deveria se basear na restituição da homogeneidade do parênquima. Recentemente Borges *et al.* [59] demonstraram que mais de 95% do pulmão pode ser recrutado em pacientes com SDRA em fase inicial, sem drenos torácicos ou doença pulmonar crônica e que estejam hemodinamicamente estáveis, com o uso de ventilação pressão controlada (PCV) e pressões de picos de até 60 cmH₂O com PEEP inferior à 45 cmH₂O [59]. Dados similares foram reportados por Medoff *et al.* [56] e Suarez-sipmann *et al.* [17].

O uso da MR (para abrir o pulmão colapsado) seguido por altos níveis de PEEP (para prevenir o de-recrutamento) é uma das estratégias para maximizar a homogeneidade e, assim, minimizar as forças de cisalhamento no parênquima. Contudo, tal estratégia parece resultar em hiperdistensão de alvéolos normalmente aerados [62–64]. Além disso, o uso de altos níveis de PEEP, necessários para manutenção da aeração alveolar após as MR, também tende a hiperdistender alvéolos previamente aerados [65].

Ao mesmo tempo, alguns estudos argumentam que o método mais apropriado para se estabelecer o nível ideal de PEEP seria primeiramente recrutar o pulmão e, em seguida, determinar a PEEP mínima necessária para manter o pulmão aberto, através da realização da titulação decrescente da PEEP [14,15]. Neste sentido, diferentes estratégias ventilatórias têm sido sugeridas para a titulação do nível mais adequado de PEEP após MR. Algumas sugerem que o ajuste da PEEP seja baseado em algum racional fisiológico, como o ajuste da PEEP de acordo com a menor Elastância do Sistema Respiratório (Esr) [16–19], de acordo com a curva Pressão-Volume (curva PV) [9,20–23] ou, ainda, em função da pressão elástica do Sistema Respiratório (SR) [11,12] ou do pulmão [24,25]. Outras estratégias propõem simplesmente o uso de tabelas nas quais a PEEP é titulada em função da pressão arterial de oxigênio (PaO₂) e da saturação

periférica de oxigênio (S_pO_2) para uma dada fração inspiratória de oxigênio ($F_I O_2$) [8,26,27].

Normalmente, as estratégias de ajuste da PEEP em função da Esr realizadas a partir de uma redução progressiva da PEEP após uma MR têm sido aceitas como os métodos mais reprodutíveis em estudos experimentais e em alguns estudos clínicos com SDRA [19,28,29]. Contudo, longos períodos sob elevadas PEEP são necessários para acomodação e redistribuição do volume pulmonar e estabilização das propriedades elásticas, o que pode resultar em importantes comprometimentos cardiovasculares. Neste sentido, recentes estudos experimentais [30,31] sugerem que do ponto de vista das propriedades mecânicas do sistema respiratório, a titulação rápida da PEEP (30 s/PEEP) também permite a identificação da PEEP em função da Esr, semelhantemente à titulação lenta da PEEP (5 min/PEEP) com menores repercussões hemodinâmicas, devido ao pequeno período de tempo gasto para a realização da MR e identificação do nível da PEEP.

Assim, o presente estudo visa avaliar a influência do tempo sob as estimativa das propriedades mecânicas do sistema respiratório e repercussões hemodinâmicas, durante uma estratégia de MR e titulação decrescente da PEEP (lenta *versus* rápida).

3.4. ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS INDUZIDA PELA VENTILAÇÃO MECÂNICA E PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO

Embora a identificação da PEEP_{minEsr} após MR e titulação da PEEP parecer resguardar o melhor compromisso entre a mecânica respiratória e a distribuição da aeração pulmonar, altos níveis de PEEP podem ocasionar importante comprometimento da função cardiovascular. Por outro lado, baixos níveis de PEEP resultam no colapso alveolar com importante queda da oxigenação arterial. Portanto, torna-se necessária a adequada monitoração da função cardiovascular e trocas gasosas durante as diversas estratégias ventilatórias utilizadas nos pacientes críticos.

Classicamente, o mecanismo pelo qual a PEEP causa uma disfunção cardiovascular e deprime o Débito Cardíaco (DC) é a transmissão da elevada pressão intratorácica média ao Átrio Direito (AD), com conseqüente aumento da pressão intramural atrial e redução do gradiente de pressão para o Retorno Venoso (RV) [66]. Pinsky [67], sugere que todos os efeitos hemodinâmicos da VM com pressão positiva e

PEEP podem ser agrupados em processos que afetam pré-carga, pós-carga e a contratilidade do Ventrículo Esquerdo (VE).

Em uma condição fisiológica normal, estado de equilíbrio, o volume médio de sangue ejetado pelo VE, deve ser, obrigatoriamente, igual ao volume médio de sangue recebido pelo AD. Além disso, sabe-se que o AD é uma estrutura altamente complacente e responsiva as variações na pressão intratorácica [66,68]. Diferentes estudos reportam que altos níveis de PEEP reduzem o RV, sem, contudo, comprometer o gradiente de pressão para o RV, pois promovem concomitante aumento na Pressão do AD (PAD) e da pressão sistêmica média [66,68]. Nesta condição, possivelmente, a redução do RV seja decorrente dos efeitos da PEEP sob a resistência ao RV ou PAD crítica (PAD_{crit} - Pressão do AD que ocasiona o colapso dos vasos venosos intratorácicos) [66,68].

A PEEP pode promover a redução da Resistência Vascular Pulmonar (RVP) ao induzir a diminuição do tônus vasomotor pulmonar aumentado secundário à vasoconstrição hipóxica pulmonar. Assim, o recrutamento de pequenas vias aéreas ou alvéolos colapsados induzido pela PEEP promove um aumento regional da PaO_2 com concomitante redução da vasoconstrição hipóxica pulmonar com consequente diminuição da RVP [68]. Adicionalmente, o aumento do volume pulmonar induzido pela PEEP também pode promover uma redução da RVP através do aumento da capacitância vascular pulmonar [66,68,69]. O deslocamento do volume pulmonar da região do volume residual para a Capacidade Residual Funcional (CRF), ocasiona uma significativa redução da RVP devido aos predomínio dos efeitos vasculares induzidos pelos vasos extra-alveolares. O progressivo aumento do volume pulmonar na direção da Capacidade Pulmonar Total (CPT) causa uma significativa elevação da RVP devido ao predomínio dos eventos induzidos pelos vasos intra-alveolares (Figura 3.5) [69–71].

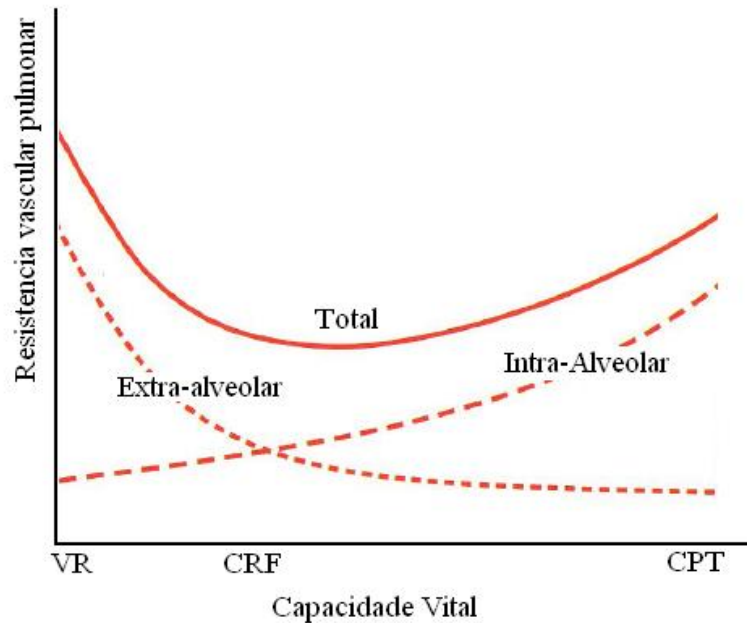


Figura 3.5 – Representação esquemática dos efeitos das alterações da capacidade vital pulmonar sobre a resistência vascular pulmonar e das contribuições para o total dado pelos vasos intra e extra-alveolares. VR, volume residual; CRF, Capacidade Residual Funcional; CPT, Capacidade Pulmonar Total. Figura autorizada e adaptada de Berne & Levy [72].

As alterações induzidas pela PEEP na pós-carga do VD são transmitidas para o VE devido à disposição em série dos ventrículos. Adicionalmente a este acoplamento passivo do ventrículo direito e esquerdo, a PEEP pode ter um efeito mecânico direto sobre o enchimento do VE e, portanto, sobre a pré-carga do VE. Além disso, o enchimento diastólico de uma câmara ventricular cardíaca tem direta influência sobre a geometria e rigidez da outra câmara ventricular (interdependência ventricular diastólica direta) [66,69].

Durante a inspiração, em respiração espontânea, o volume diastólico do VD transitoriamente desloca o septo interventricular para o VE, reduzindo o volume diastólico final do VE [66,68]. Entretanto durante a VM e PEEP, o volume diastólico final do VD pode diminuir e conseqüentemente aumentar o volume diastólico final do VE (73). Além disso, a pressão intratorácica pode alterar globalmente a cavidade do VE devido a não uniformidade das mudanças de pressões na superfície cardíaca [66]. Contudo, em situações extremas de hiperinflação há um comprometimento da função diastólica do VE em decorrência da súbita elevação da pós-carga do VD devido ao aumento da RVP [74].

Ao contrário dos efeitos adversos sobre o VD, o aumento da pressão intratorácica pode reduzir a pós-carga do VE, devido ao aumento do gradiente de pressão dos vasos intra e extratorácicos, o que favorece o escoamento do sangue para os vasos

extratorácicos (diminuição da pressão transmural ao final da sístole do VE [66,68]. Entretanto, esta possível redução da pós-carga do VE não necessariamente resulta em um aumento do DC.

Como visto, os efeitos da PEEP sobre o DC são modulados por uma variedade de fatores, os quais podem ser facilitados pela compreensão das interações da função cardíaca e do retorno venoso [75]. Observa-se na Figura 3.6 as relações das interações da função cardíaca e do retorno venoso na presença de função ventricular normal. Em uma situação normal, na ausência da PEEP, o intercepto das curvas do retorno venoso e da função ventricular (Ponto 1) ocorre abaixo e à direita do ponto de pressão crítica (P_{crit}) da curva de retorno venoso. A instituição da PEEP ocasiona uma redução da curva do retorno venoso e o deslocamento da função ventricular e da P_{crit} para à direita (Ponto 2). Nesta situação, o intercepto ocorre no platô da curva de retorno venoso, mostrando que não somente o débito cardíaco reduz, como também se torna insensível às mudanças na função cardíaca (Ponto 3), contudo, após reposição volêmica há incremento do débito cardíaco (Ponto 4). A combinação da hipovolemia e PEEP leva ao colapso cardiovascular (Ponto 4a).

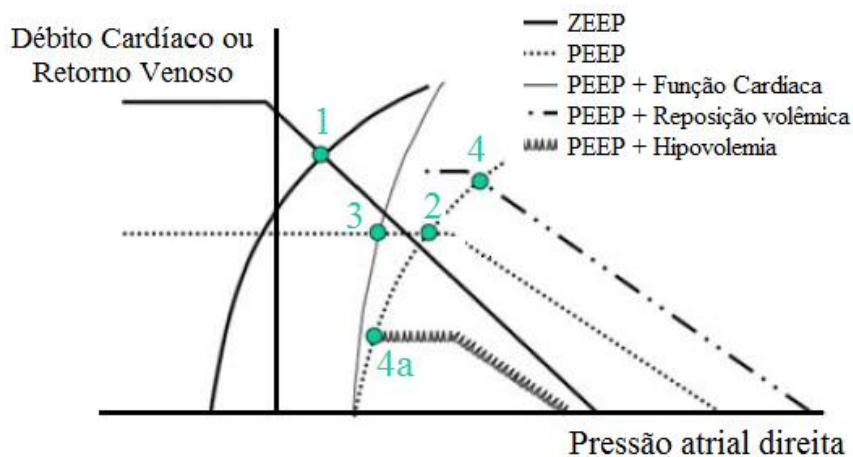


Figura 3.6 – Possíveis efeitos da PEEP na função cardiovascular, apresentada por curvas de retorno venoso e função ventricular propostas por Guyton (1973). O gráfico apresenta função cardíaca normal. Figura autorizada e adaptada de Feihl, Broccard [66].

As alterações cardiovasculares nos pacientes com SDRA resultam da combinação dos fatores fisiopatológicos e dos efeitos da ventilação mecânica [65,68,75,76].

Sabe-se que o pulmão na SDRA é caracterizado por significativo aumento difuso da permeabilidade alveolar com conseqüente formação de edema pulmonar, que comprime os alvéolos e os vasos pulmonares, principalmente nas regiões pulmonares dependentes [37,39,65]. Além disso, observam-se alterações nas células endoteliais e a

formação de microtrombos vasculares que favorecem o aumento da RVP e da pressão arterial pulmonar, com consequente aumento da pós-carga do VD [65,68,75].

Estudos mostram que, nesta população, altos níveis de PEEP também estão associados a uma progressiva deterioração da função cardíaca, aumento da RVP e da pressão arterial pulmonar. Malbouisson *et al.* [77] reportaram que mesmo após a limitação da pressão de platô ($P_{\text{plat}} \leq 30 \text{ cmH}_2\text{O}$), altos níveis de PEEP elevaram a RVP e reduziram o DC [77]. Gernoth *et al.* [29]. Por meio do ecocardiograma transesofágico, estes autores observaram significativo aumento da área do VD e consequente desvio inter-septal à esquerda com redução da área do VE durante uma estratégia ventilatória protetora com altos níveis de PEEP [29]. Interessantemente, Simith *et al* estudos reportam que tanto altos níveis de PEEP quanto a ausência dela (ZEEP) estão associados a uma significativa disfunção do VD. Gernoth *et al.* [29], afirmam que ajuste da PEEP em função da Crs ocasiona significativa melhora da função do VD sem expressiva alteração da função cardíaca esquerda. Assim, é provável que ao titular-se a PEEP, o recrutamento induzido pela PEEP tenha reduzida a RVP e por consequência diminuída a pós-carga do VD. Estes efeitos induzidos pela PEEP provavelmente decorrem da combinação dos efeitos quimiotáxicos associados à reversão parcial da vasoconstrição hipóxica e mecânicos sobre a RVP, os quais resultaram na melhora da função do VD [65,68,75].

3.5. LESÃO ASSOCIADA À VENTILAÇÃO MECÂNICA

A SDRA tem múltiplas etiologias e pode ser a primeira manifestação de uma síndrome inflamatória sistêmica. Embora a maioria das anormalidades fisiológicas iniciais tenha origem no pulmão, boa parte das mortes decorre de uma falência múltipla dos órgãos e não da insuficiência respiratória [51,52,78,79].

Recentes pesquisas laboratoriais e estudos clínicos apontam que a estratégia ventilatória influencia no prognóstico dos pacientes com SDRA e que o uso de estratégias ventilatórias protetoras pulmonares tem contribuído potencialmente para redução da morbi-mortalidade [8,9,21,22,50,80,81].

Investigações sobre as possíveis interações causa-efeito dos ajustes ventilatórios inadequados e das variáveis biológicas capazes de provocar as lesões induzidas pela VM concluíram que há quatro possíveis mecanismos fisiológicos desencadeadores das lesões mecânicas associada à VM (VALI): 1) a hiperdistensão de septos alveolares, em

consequência da hiperinsuflação regional, promovendo uma modificação na forma e nas dimensões das células e tecidos expostos a este estresse local; 2) o recrutamento e o colapso cíclico de vias aéreas e alvéolos instáveis, que promovem uma abrasão no epitélio destas estruturas pelas altas tensões de superfície; 3) a inativação do surfactante com formação de micelas; e 4) a interdependência dos septos alveolares que criam altas tensões sobre os septos nas interfaces entre alvéolos com propriedades mecânicas distintas [52,82,83].

Tais agressões mecânicas podem gerar ou exacerbar um processo inflamatório pulmonar pré-existente, levando à ocorrência de lesões ao nível de endotélio capilar com alterações permanentes de sua permeabilidade, formação de edema pulmonar e liberação de mediadores inflamatórios capazes de atuar local ou sistemicamente [1,3–7].

4. MECÂNICA RESPIRATÓRIA

A VM é uma das mais importantes terapias para o suporte de pacientes críticos e a adequada monitoração contínua das propriedades mecânicas do sistema respiratório é imprescindível para avaliação da função pulmonar, e para o correto ajuste dos parâmetros da ventilação artificial, a fim de se evitarem danos pulmonares adicionais. [1,3,4,6,49,84,85].

4.1. PROPRIEDADES ELÁSTICAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Complacência significa maleabilidade, "facilidade" de estiramento ou insuflação. O recíproco da complacência (Elastância) refere-se à rigidez ou a tendência para resistir à distensão e a retornar à configuração original quando a força de distensão é removida [69–71,86]. A complacência do Sistema Respiratório (Crs) é calculada pela razão entre a variação no volume pulmonar (ΔV) pela variação na pressão do sistema respiratório (ΔP):

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

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

onde C_{rs} e E_{rs} são, respectivamente, complacência e elastância do Sistema Respiratório.

O perfil da curva PV dos pulmões é não-linear. Para elevados volumes pulmonares os elementos elásticos aproximam-se de seu limite de distensibilidade e assim, para uma dada variação de pressão, observa-se cada vez menos variação no volume pulmonar (Figura 4.1 – a). Se a medida estática da pressão é feita durante a insuflação ou desinsuflação pulmonar, a curva PV tem uma diferente configuração, indicando que o recolhimento elástico pulmonar depende também da história de volume pulmonar (Figura 4.1.– b) [69–71,86].

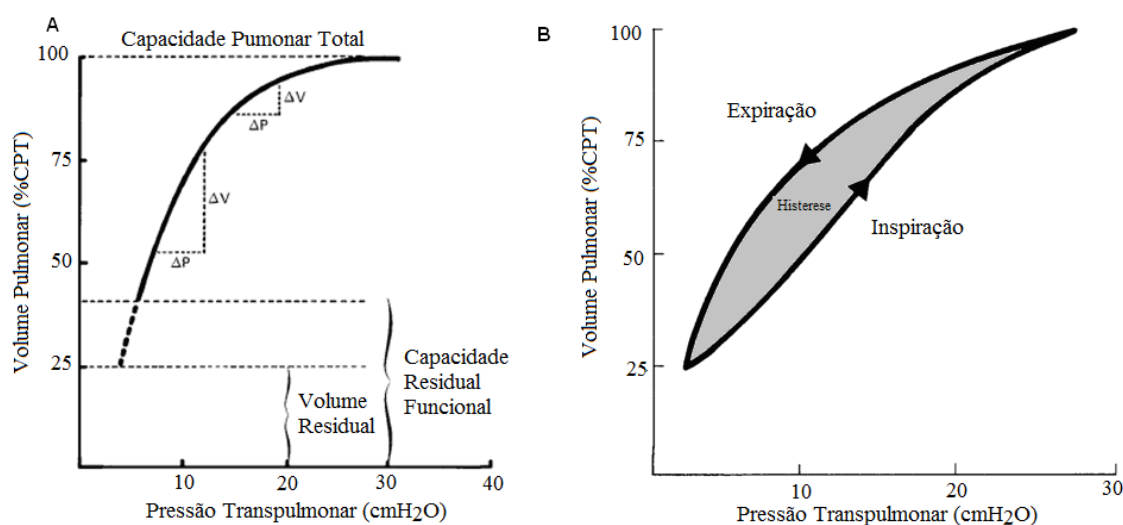


Figura 4.1 – Curva Pressão – Volume. A- Curva PV do pulmão. A pressão de recolhimento elástico do pulmão é de aproximadamente 5 cmH₂O para a CRF e 30 cmH₂O para a CPT. A complacência é maior para baixos volumes do que para altos volumes. B- Curva Pressão – Volume durante a inspiração e expiração com presença do fenômeno da histerese. Figura autorizada e adaptada de Fishman, Elias [69].

As diferenças nos padrões das curvas PV durante a inspiração e a expiração são resultantes da histerese, que, no pulmão, deve-se às forças de superfície, às propriedades dos tecidos de revestimento das superfícies alveolares e às propriedades elásticas teciduais. Um fator adicional refere-se ao colapso das pequenas vias aéreas para baixos volumes, que permanecem colapsadas até que uma pressão crítica de abertura seja ultrapassada. Portanto, o comportamento elástico pulmonar depende das propriedades físicas do tecido pulmonar e da tensão de superfície alveolar [69–71,86]. Além dos pneumócitos tipo I, principal célula de revestimento interno da superfície alveolar, os alvéolos também são revestidos, internamente, pelos pneumócitos tipo II que secretam o surfactante que forma uma fina camada líquida de material osmofílico. A tensão superficial na interface ar-líquido dos alvéolos, além das propriedades elásticas do

parênquima, contribui significativamente para o recolhimento elástico dos pulmões e age para diminuir a complacência pulmonar. As forças de coesão entre as moléculas dos surfactantes são mais fortes do que aquelas entre o surfactante e gás alveolar, causando uma contração alveolar para menores áreas superficiais. A tensão de superfície gerada pela coesão das moléculas de surfactante é maior durante a inspiração do que na expiração. Assim, considerando os alvéolos como uma esfera, a lei de Laplace pode ser utilizada para explicar este fenômeno (Figura 4.2) [69–71,86].

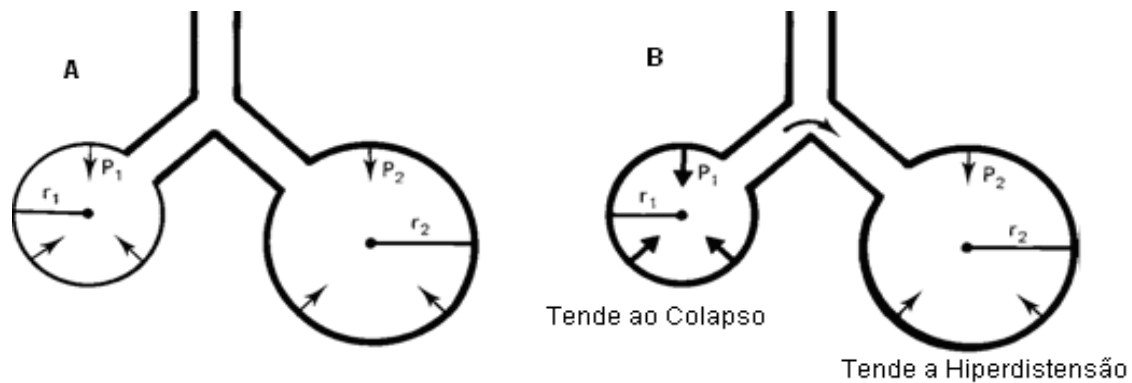


Figura 4.2 –Os efeitos do surfactante em manter a estabilidade alveolar. A - Surfactante reduz a tensão (T) das paredes alveolares em volumes pulmonares baixos. Por consequência, a pressão transpulmonar (P) dos maiores e menores alvéolos são as mesmas. $r_1 < r_2$, $T_1 < T_2$, $P_1 = P_2$. B- Sem surfactante, a tensão superficial se mantém constante com as variações no volume pulmonar e a pressão de recuo dos espaços aéreos pequenos ultrapassam as dos maiores. Como resultado os alvéolos pequenos tendem a colapsar e os alvéolos maiores a distender. $r_1 < r_2$, $T_1 = T_2$, $P_1 > P_2$. Figura autorizada e adaptada de Fishman, Elias [69].

A equação que descreve a relação entre a pressão (P) a tensão interna (T) para um círculo de raio (r) é dada pela lei de Laplace de acordo com a Equação 3:

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

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

O surfactante reduz a tensão de superfície, minimiza o colapso das pequenas vias aéreas e alvéolos, aumenta a complacência, reduz o trabalho inspiratório pulmonar e auxilia na estabilidade alveolar. A interdependência e a comunicação colateral alveolar (poros de Kohn) e bronquiolar (canais de Lambert) são os outros fatores que contribuem para a estabilidade alveolar [69–71,86].

Diferentes componentes do tecido pulmonar contribuem para sua propriedade elástica, cujo principal elemento são as fibras de colágeno e elastina. As fibras elásticas apresentam baixa resistência à tração e suportam maior parte do estresse mecânico pulmonar em baixos volumes. Por sua vez, as fibras de colágeno têm elevada resistência

à tração e, provavelmente, limitam a expansão de volumes pulmonares elevados [69,71]. Adicionalmente, sabe-se que o recuo elástico da parede torácica é elevado e que, se não fosse contrabalanceado pelos pulmões, o tórax seria expandido para cerca de 70% da capacidade pulmonar total [70,71,86].

Assim, considerando o pulmão e a caixa torácica como um sistema em série, virtualmente unido pela pleura, a pressão de recuo elástico do SR pode ser calculada pela soma algébrica das pressões de recuo do pulmão e da caixa torácica [70,71,86].

$$Pe_{rs} = Pe_p + Pe_t \quad (4)$$

$$Pe_{rs} = (Pal - Ppl) + Pe_t \quad (5)$$

$$Pe_{rs} = (Pal - Ppl) + (Ppl - Patm) \quad (6)$$

$$Pe_{rs} = Pal - Patm \quad (7)$$

Onde Pe_{rs} , Pe_p , Pe_t , Pal , Ppl e $Patm$, são, respectivamente, pressão elástica do SR, pressão elástica do pulmão; pressão elástica da parede torácica; pressão alveolar; pressão pleural e pressão atmosférica.

Portanto, as pressões elásticas do SR podem ser determinadas pela curva PV do SR (Figura 4.3).

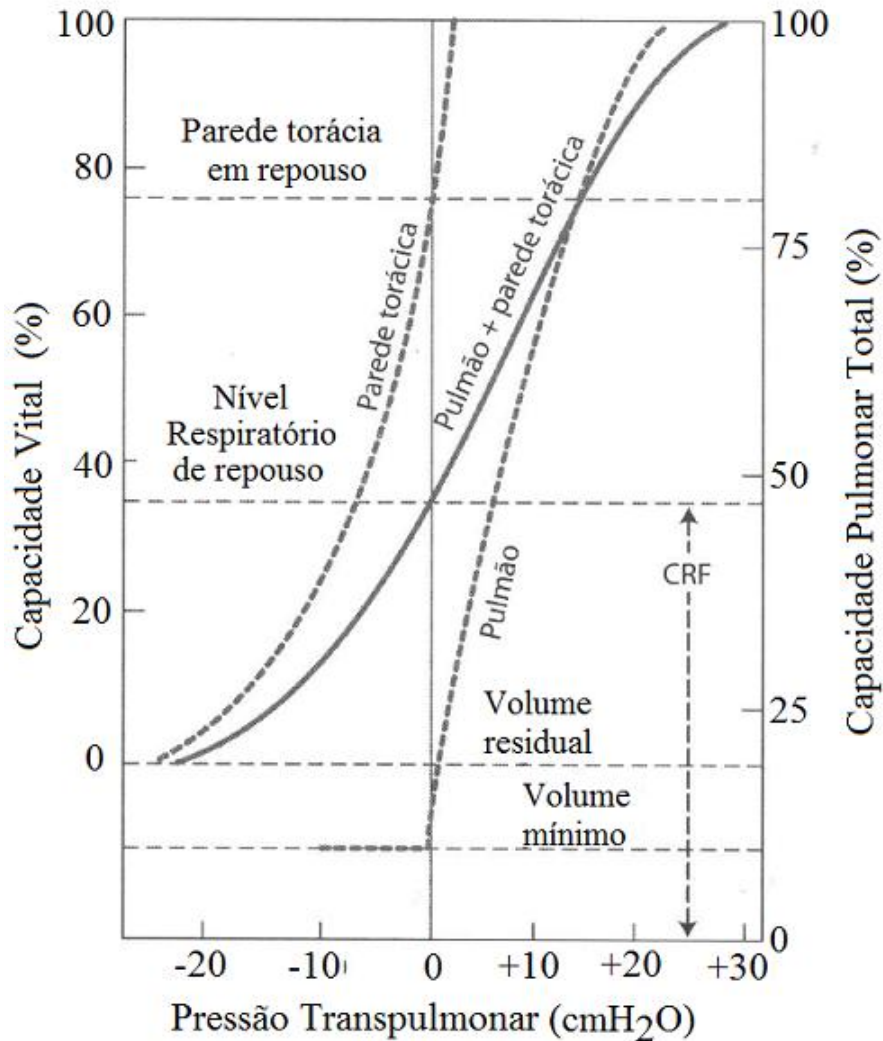


Figura 4.3 – Curva pressão-volume para o sistema respiratório, pulmão e parede torácica. A pressão de recolhimento elástico do sistema respiratório é a soma algébrica das pressões de recolhimento da parede torácica e do pulmão que são iguais, mas opostas. Figura autorizada e adaptada de West [86].

4.2. PROPRIEDADES RESISTIVAS DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

A resistência total do SR consiste na resistência ao fluxo aéreo nas vias aéreas de condução (resistência de vias aéreas) e das resistências friccionais teciduais pulmonares, durante o ciclo respiratório (resistência de tecido) [69].

Grande parte da fração da resistência das vias aéreas deve-se à porção superior do SR (Boca, Faringe, Laringe e Traqueia), e a maior parte da resistência remanescente deve-se aos bronquíolos lobares, segmentares e sub-segmentares. Nas ramificações mais distais (a partir da 17ª geração), há um progressivo aumento no número de vias aéreas e da área de secção transversa total do SR. Por isso, geralmente, as pequenas vias aéreas periféricas contribuem muito pouco para a resistência total de vias aéreas [69–71,86].

Assim como o parênquima pulmonar, as vias aéreas exibem propriedades elásticas e, portanto, podem ser comprimidas ou distendidas, tendo seu diâmetro variado dependendo da pressão aplicada. O efeito da pressão sobre o calibre da via aérea dependerá do suporte estrutural da via aérea [69–71,86].

Nos pulmões, as relações pressão-fluxo são extremamente complicadas visto que o sistema traqueobrônquico consiste de uma rede de tubos irregularmente ramificados, não rígidos e não cilíndricos. Para fins de simplificação, as relações fluxo-pressão em um sistema tubular rígido são consideradas como modelo representativo do SR [69–71,86].

A pressão necessária para produzir um fluxo gasoso deve ser suficiente para superar o atrito e acelerar o gás, local (variação na taxa do fluxo, após o fluxo ser iniciado) e convectivamente (aceleração da molécula de ar à distância, enquanto o fluxo é constante). A força necessária para superar a aceleração convectiva é proporcional à densidade do gás e ao quadrado do fluxo. Assim, a pressão necessária para superar o atrito depende da taxa e do padrão do fluxo (Laminar, Transicional ou Turbulento) (Figura 4.4) [69–71,86].

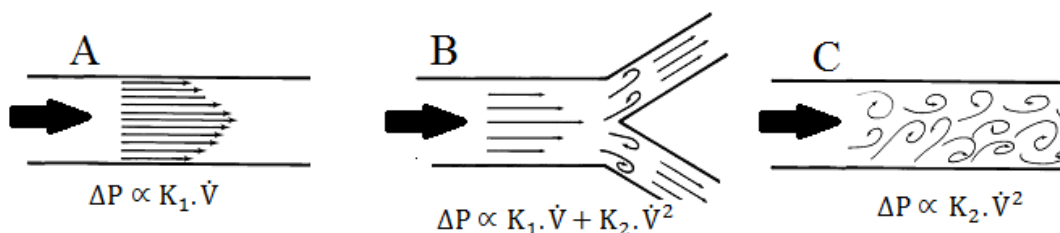


Figura 4.4 – Padrões de Fluxo Laminar (A), Misto (B) e Turbilhonar (C). Figura adaptada de Fishman, Elias [69].

O fluxo laminar é caracterizado pelo deslocamento regular e concêntrico do ar em linhas retas paralelas. Além disso, como as linhas de corrente no centro do tubo apresentam-se mais rápidas que as linhas mais próximas às paredes, o fluxo apresenta um perfil parabólico. As características pressão-fluxo para perfis de fluxos laminares obedecem ao princípio de Hagen-Poiseuille e à equação Poiseuille [69–71,86].

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

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

A pressão requerida ao longo da árvore traqueobrônquica para produzir uma taxa de fluxo provê a medida da resistência ao fluxo (R) das vias aéreas. A partir da equação de Poiseuille, pode-se observar a dependência entre as características do tubo e do fluido e a resistência ao fluxo [69–71,86].

$$\Delta P = R \cdot \dot{V} \quad (9)$$

$$\Delta P = \frac{8 \cdot \eta \cdot L \cdot \dot{V}}{\pi \cdot r^4} \quad (10)$$

$$R = \frac{8 \cdot \eta \cdot L}{\pi \cdot r^4} \quad (11)$$

Fluxos turbilhonares são caracterizados por uma desorganização no movimento das moléculas de ar, gerando diferentes relações pressão-fluxo por não haver uma variação de fluxo proporcional a variação de pressão. No regime turbilhonar, a variação de pressão é proporcional à densidade do gás e ao quadrado do fluxo. Fluxos transicionais apresentam um padrão misto, comportando-se como fluxo laminar e turbilhonar [69–71,86].

A presença de ramificações ao longo do tubo também contribui para a transição de fluxo laminar para turbulento. Para que se possa determinar se o fluxo é laminar ou turbulento utiliza-se um número adimensional, chamado Número de Reynolds (Re), expresso pela equação 12.

$$Re = \frac{\bar{v} \cdot D \cdot \rho}{\eta} \quad (12)$$

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

Para tubos cilíndricos e rígidos, valores de Re menores ou iguais a 2000 indicam a existência de fluxo laminar; enquanto fluxos turbulentos ocorrem, geralmente, para Re superiores a 2000 [69–71,86].

4.3. MODELAGEM MATEMÁTICA DO SISTEMA RESPIRATÓRIO

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

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

O modelo matemático mais simples descreve a pressão motriz do SR como sendo a soma da pressão resistiva (dependente apenas do fluxo) e da pressão elástica (dependente apenas do volume). Este modelo ignora o componente inercial e é denominado Modelo Unicompartimental Homogêneo, onde P_{aw} , R_{sr} , E_{sr} , P_0 , V e \dot{V} são, respectivamente, pressão de vias aéreas, resistência e elastância do SR, pressão residual, volume e fluxo.

$$P_{aw} = R_{sr} \cdot \dot{V} + E_{sr} \cdot V + P_0 \quad (13)$$

Devido à natureza do SR, modelos matemáticos mais complexos têm sido propostos para explicar as não-linearidades. Para explicar a não-linearidade resistiva nas estimativas dos parâmetros da mecânica devido à pressão resistiva do tubo endotraqueal e a turbulência de fluxo gerada por este, um parâmetro (K_2) pode ser incluído ao modelo unicompartimental [87,88]. Na equação constitutiva deste modelo (Equação 14), K_1 e K_2 , são, respectivamente, a resistência linear e resistência não linear:

$$P_{aw} = (K_1 + K_2 \cdot |\dot{V}|) \cdot \dot{V} + E_{sr} \cdot V + P_0 \quad (14)$$

A inclusão de um componente elástico não-linear no modelo unicompartimental homogêneo permite uma estimativa mais acurada dos parâmetros da mecânica respiratória quando o SR é ventilado em regiões não lineares da curva PV [84,89]. Este

modelo, denominado unicompartimental com elastância dependente do volume é descrito na equação 15, onde E_1 e E_2 são, respectivamente, elastância linear, elastância não-linear dependente do volume.

$$P_{aw} = R_{sr} \cdot \dot{V} + (E_1 + E_2 \cdot V) \cdot V + P_0 \quad (15)$$

A combinação dos componentes resistivo não-linear e elástico não-linear (equação 16) ao modelo descrito na Equação 12 parece melhorar as estimativas dos parâmetros da mecânica respiratória sem aumentar significativamente as incertezas nas estimativas devido ao aumento do número de parâmetros a serem estimados [88,90].

$$P_{aw} = (K_1 + K_2 \cdot |\dot{V}|) \cdot \dot{V} + (E_1 + E_2 \cdot V) \cdot V + P_0 \quad (16)$$

Embora o componente inercial do SR seja frequentemente considerado desprezível em padrão ventilatório espontâneo, sendo significativo apenas em altas FRs, estudos apontam um influência deste elemento nas estimativas dos parâmetros da mecânica respiratória devido ao componente resistivo do tubo endotraqueal (K_2) e sob baixas FRs [87,88]. Neste modelo I_n e \ddot{V} são, respectivamente, inertância do SR e derivada temporal do fluxo.

$$P_{aw} = R_{sr} \cdot \dot{V} + E_{sr} \cdot V + I_n \cdot \ddot{V} + P_0 \quad (17)$$

O modelo mais complexo, formado pela incorporação dos componentes elásticos não-linear, resistivo não linear e inercial ao modelo unicompartimental homogêneo pode aumentar significativamente a incerteza das estimativas e interferir na tendência das estimativas devido à maior quantidade de parâmetros a serem estimados.

O *Stress-Index* (b) e a Fração da Elastância não Linear do SR (% E_2) são alguns índices propostos (derivados dos modelos matemáticos) para a identificação do Recrutamento (RC) e da Hiperdistensão (HC) cíclica pulmonar durante a inspiração [49,84,88,89,91–93].

O *Stress-Index* pode ser estimado a partir da análise da curva dinâmica Pressão-tempo, com fluxo constante. Nesta equação, o aumento da derivada da curva Pressão-tempo corresponde a uma redução da complacência, sugerindo a existência de

hiperdistensão. A redução da derivada, por outro lado, corresponde a um aumento da complacência, sugerindo recrutamento alveolar ao longo da inspiração. A constância na derivada da curva Pressão-tempo corresponde a um padrão linear na curva PV dinâmica com complacência constante [49,88,91–93].

$$P_{aw}(t) = a \cdot t_i^b + c \quad (18)$$

Este índice pode ser obtido, por exemplo, a partir de um método de regressão não-linear (Levenberg-Marquardt) da pressão de vias aéreas em função do tempo inspiratório, onde b (*Stress-Index*) é um termo adimensional que descreve a curva $P_{aw}(t)$. Desta forma, $b > 1,1$ corresponde a HC; $b < 0,9$ corresponde ao RC e $1,1 > b > 0,9$ corresponde à ausência de recrutamento ou hiperdistensão o que equivale, em teoria a uma ventilação protetora [91,92].

Similarmente, o $\%E_2$ é um índice derivado da equação 15, que apresenta uma característica robusta e pouco influenciável pelos componentes resistivos do SR [84]. Valores abaixo de 0% e acima de 30% são sugestivos com a ocorrência de, respectivamente, RC e HC [84,89,94].

$$\%E_2 = 100 \cdot \left(\frac{E_2 \cdot V_T}{E_1 + |E_2| \cdot V_T} \right) \quad (19)$$

5. MATERIAIS E MÉTODOS

5.1. ESTRATÉGIA PARA EXECUÇÃO DO PROJETO

Na estratégia para o melhor ajuste da PEEP, buscando minimizar os impactos hemodinâmicos e, ao mesmo tempo garantir o melhor compromisso entre o recrutamento e a hiperdistensão alveolar, foram analisados durante a titulação decrescente lenta e rápida, os parâmetros cardiovasculares e da mecânica respiratória, em pacientes sob ventilação estritamente controlada com SDRA (Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo), internados na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC / FIOCRUZ) na cidade do Rio de Janeiro e na UTI do Hospital Clínico da Pontifícia Universidade Católica de Chile (HC / PUC) na cidade de Santiago do Chile.

5.2. DESENHO DO ESTUDO

Este projeto foi um estudo fisiológico de coorte com intervenção, prospectivo, quase experimental, realizado nas UTIs do IPEC/FIOCRUZ - Rio de Janeiro / Brasil, e HC/PUC - Santiago do Chile/Chile. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do hospital local e para adesão, todos os pacientes tiveram que satisfazer os critérios de inclusão e concordar, através de seus representantes legais, a participar do estudo por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Previamente à execução do protocolo experimental, foi obtido o diagnóstico clínico, o esquema de sedação, os parâmetros ventilatórios (modo ventilatório, V_T , frequência respiratória (FR), volume minuto (VE), PEEP e $F_{I}O_2$) e gasométricos (pH sanguíneo, PaO_2 , pressão arterial de dióxido de carbono ($PaCO_2$), íon bicarbonato (HCO_3^-), excesso de Base (BE) e lactato).

Durante todo o experimento, houve contínua monitoração dos parâmetros da hemodinâmica (PA e eletrocardiografia ECG)) e da mecânica respiratória (Paw e \dot{V}), além do acompanhamento gasométrico (alíquotas de 5 mL/amostra de sangue arterial) nos seguintes momentos: dez minutos após os ajustes ventilatórios iniciais para confirmação do critério gasométrico da SDRA e três minutos após o ajuste da PEEP ao

final de cada degrau de PEEP durante à titulação lenta.

Ressalta-se que durante todo o protocolo experimental, os pacientes foram, continuamente assistidos por um médico intensivista. Além disso, os limites impostos aos parâmetros ventilatórios garantiram pressões de pico dentro da faixa de segurança, recomendada pela literatura, minimizando, assim, os riscos de pneumotórax.

5.3. PACIENTES

Neste estudo foram alocados dezoito pacientes (12 pacientes oriundos IPEC / FIOCRUZ - Rio de Janeiro/Brasil e 6 pacientes HC / PUC - Santiago do Chile / Chile) sob ventilação estritamente controlada.

5.4. DATAS DE EXECUÇÃO

O projeto teve início no IPEC / FIOCRUZ - Rio de Janeiro / Brasil (Parecer consubstanciado do CEP, número 047/2009/Protocolo 0031.0.00.000-09) em Março de 2011 (ANEXO I), com término em Fevereiro de 2014. No período de Julho de 2013 à Setembro de 2013 o estudo foi realizado no HC/PUC - Santiago do Chile / Chile. Ressalta-se que nesta instituição, houve a notificação ao CEP local para realização do protocolo experimental, sem necessidade de uma aprovação específica, pois a avaliação da recrutabilidade pulmonar nos pacientes com SDRA é prática comum nas UTIs deste Hospital.

5.5. CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O TCLE (ANEXO II) foi obtido de todos os pacientes, ou dos seus representantes legais ou familiares dos pacientes internados no IPEC / FIOCRUZ - Rio de Janeiro/Brasil.

5.6. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Para serem incluídos no protocolo experimental os pacientes deveriam assinar o TCLE (IPEC / FIOCRUZ), ter idade superior a 18 anos, estar em VM em modo estritamente controlado por um período igual ou superior a 24 horas e apresentar os seguintes critérios para SDRA: PaO_2/F_1O_2 menor ou igual a 300 mmHg, instalação súbita e aguda, infiltrados bilaterais difusos na radiografia de tórax na posição ântero-posterior, pressão arterial pulmonar média menor ou igual a 18 mmHg ou ausência de evidências de insuficiência cardíaca esquerda. Ressalta-se que para avaliação da troca gasosa, na determinação dos critérios para SDRA, todos os pacientes estavam sendo ventilados no modo volume controlado com V_T entre 4 a 6 mL/kg por peso corporal predito (PCI), pressão de platô (Pplat) menor ou igual a 30 cmH₂O, PEEP igual ou superior a 10 cmH₂O, F_1O_2 igual ou superior a 0,6 e FR para manutenção da $PaCO_2$ em 35 a 60 mmHg.

Além disso, deveriam ter uma estabilidade hemodinâmica avaliada pela presença de uma pressão venosa central superior a 6 mmHg ou uma saturação venosa central superior a 70%, ou ter uma Pressão Arterial Média (PAM) superior a 60 mmHg. A estabilidade hemodinâmica era avaliada pelo médico intensivista e em conformidade com os protocolos clínicos da instituição.

5.7. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Durante o período de elegibilidade do paciente, caso fosse confirmada qualquer uma das condições infra-mencionadas, o paciente era excluído do protocolo experimental proposto:

- a. Preencher critérios de SDRA há mais de 72 horas;
- b. Ter idade superior a 80 anos;
- c. Apresentar um peso corporal predito (PCI) inferior à 35 kg conforme seguinte equações para homens e mulheres, respectivamente:
$$PCI_{\text{Homen}} = 50,5 + 0,91 \cdot (\text{altura} - 152,4) \quad (20)$$
$$PCI_{\text{Mulher}} = 45,5 + 0,91 \cdot (\text{altura} - 152,4) \quad (21)$$
- d. Ter um índice de massa corporal (IMC) superior a 50;

- e. Intubação como resultado da exacerbação aguda de doença pulmonar crônica: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica, Asma, Fibrose Cística, etc;
- f. Insuficiência cardíaca classe funcional III ou IV (NYHA) pré-existente ou síndrome coronariana aguda ou taquiarritmias ventriculares persistentes;
- g. Gravidez confirmada por exames laboratoriais;
- h. Presença de barotrauma documentado, isto é, com dreno torácico e com vazamento ativo de ar; se não houver vazamento, o dreno não se constitui exclusão;
- i. Instabilidade hemodinâmica persistente e/ou choque intratável: paciente não considerado hemodinamicamente estável ou em condições para o estudo pelo médico que o assiste;
- j. Lesão torácica penetrante.

5.8. PROCEDIMENTOS

5.8.1. AVALIAÇÃO DO PROGNÓSTICO E RISCO DE MORTE

Os dados sobre prognóstico e o risco de morte, quantificados pelo *Simplifield Acute Physiology Score* (SAPS II) [95–97] e *Sequential Organ Failure Assessment Score* (SOFA)(98,99), foram obtidos do prontuário clínico do paciente após sua admissão na UTI.

Nestes índices, o SAPS II [95–97] avalia dezessete variáveis fisiológicas e técnicas-estruturais da instituição hospitalar, e o SOFA [98,99] seis diferentes sistemas orgânicos fisiológicos. Em ambos, o prognóstico e risco de morte são positivamente proporcionais aos resultados dos seus *scores* (quanto maior a pontuação, maior a probabilidade de morte) [95–99].

Salienta-se que os *score* do SAPS II e SOFA foram obtidos, retrospectivamente, do prontuário clínico no dia da realização do protocolo experimental (Para o SAPSII, os dados foram referentes ao 1º dia de admissão no CTI). Caso constatada a sua ausência, estes foram calculados, retrospectivamente, pela equipe de pesquisadores em conjunto com a equipe médica responsável pela UTI.

5.8.2. AVALIAÇÃO DOS GASES ARTERIAIS E LACTATO SANGUÍNEO

Durante o período de monitoração, foram obtidas, no máximo, onze alíquotas de sangue com 5 ml cada, a partir de punção arterial de cateter para monitoração de PA invasiva. Nestas amostras foram verificados os seguintes itens: pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻, BE e lactato. As amostras foram coletadas e armazenadas em uma seringa heparinizada, que estavam etiquetada e identificada (número do prontuário clínico, F_IO₂ e nível de PEEP no qual a amostra foi coletada). Após a coleta, as amostras foram acondicionadas em uma recipiente isotérmico e, em seguida, levadas para serem analisada no analisador Start Profile / pHOx plus L ou no sistema portátil i-STAT® (Abbott Laboratórios, Illinois, EUA).

5.8.3. SEDAÇÃO E BLOQUEIO NEUROMUSCULAR

Para garantir a sedação, analgesia e o bloqueio neuromuscular foram administrados, via intravenosa, Midazolam, Fentanil, Morfina e Brometo de Pancurônio.

Para realização do protocolo experimental, os pacientes encontravam-se em um estado sedados e sem nenhuma resposta a estímulos dolorosos, conforme escala de sedação de Ramsay (Ramsay VI).

As doses e seus limites máximos possíveis para administração foram, respectivamente: Fentanil, 50 µg/mL e no máximo três ampolas de 10 mL; Midazolam, 5 mg/mL e no máximo três ampolas de 10 mL; Brometo de Pancurônio, 2 mg/mL e no máximo cinco ampolas de 4 mL.

O Brometo de Pancurônio somente foi utilizado no caso de constatar-se evidência de um esforço muscular respiratório depois de aprofundada a sedação.

A constatação do estado apneico (ausência de esforço muscular respiratório) foi constatado pelo exame físico e análise dos gráficos de vazão e pressão em função do tempo. A ausência de esforços respiratórios da musculatura respiratória acessória associado a concomitante ausência de deflexão e inflexão nas curvas de pressão e vazão, respectivamente, durante a fase expiratória do ciclo respiratório, ou ausência de uma inflexão na curva de pressão, durante a fase inspiratória do ciclo respiratório, eram sugestivos da presença de um estado apneico.

Salienta-se que todas as drogas e esquema de sedação ou bloqueio aplicado neste estudo faziam parte das rotinas clínicas das UTIs dos hospitais participantes e embora representassem riscos adicionais aos pacientes estes eram minuciosamente avaliados e ponderados pela equipe clínica.

5.8.4. PROTOCOLO VENTILATÓRIO

Após ajustes ventilatórios iniciais, confirmação do estado apnéico e garantia da estabilidade hemodinâmica, foi realizado o protocolo ventilatório experimental, que consistiu dos seguintes passos: 1ª etapa: Manobra de Recrutamento (MR) em Ventilação com Pressão Controlada (PCV) seguido por uma titulação decrescente lenta da PEEP (180 s por degrau) em modo Ventilatório Volume Controlado (VCV); 2ª etapa: MR em PCV seguido por uma titulação decrescente rápida da PEEP (30 s por degrau) em VCV e 3ª etapa: MR final em PCV seguido pelos ajustes ventilatórios prévios ao protocolo e ajuste da PEEP de acordo com a titulação previamente realizada (Figura 5.1).

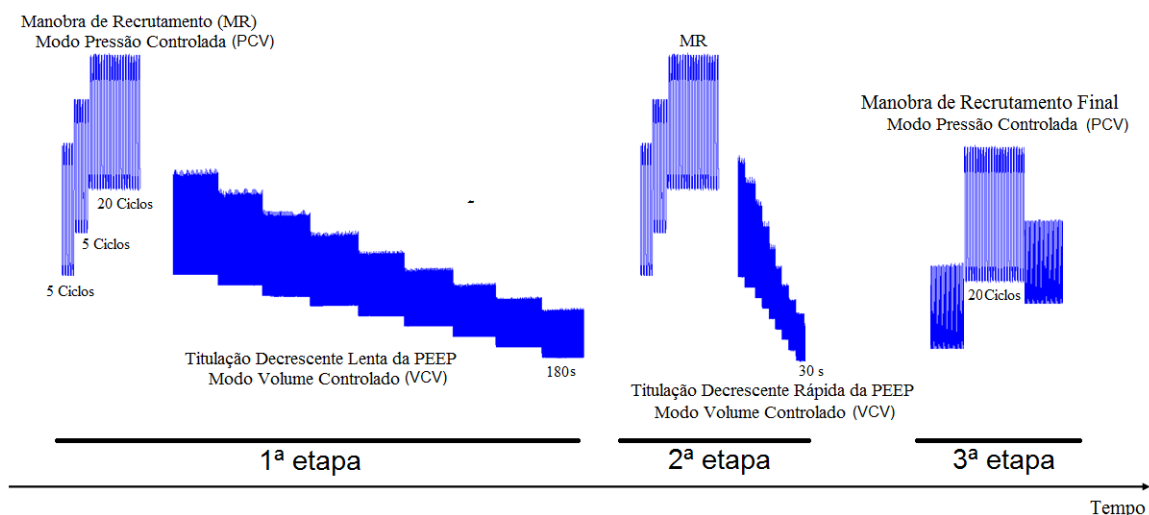


Figura 5.1 – Representação esquemática das etapas do protocolo ventilatório realizado nos pacientes incluídos no estudo.

As etapas do protocolo experimental (1, 2 e 3) foram realizadas em todos os pacientes, e a ordem das etapas 1 e 2 foi aleatoriamente selecionada (possíveis sequências para o protocolo experimental: 1, 2 e 3 ou 2, 1 e 3). Todavia, ressalta-se que, após randomização simples, os cinco primeiros pacientes realizam a sequência: 1, 2 e 3, e conseqüentemente, para equilibrar a amostra, os outros cinco subsequentes

pacientes, realizaram a sequência 2, 1 e 3. Posteriormente, nos demais pacientes, foram realizados uma randomização em bloco (Figura 5.2).

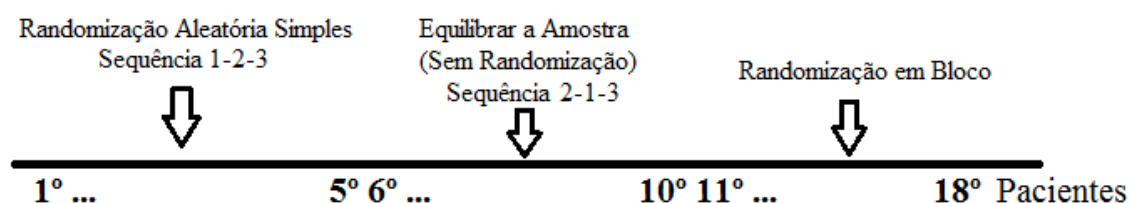


Figura 5.2 – Representação esquemática da sequência feita nos pacientes para realização do ordem das etapas do protocolo experimental.

5.8.4.1. AJUSTE VENTILATÓRIO INICIAL PARA INCLUSÃO

Conforme projeto de pesquisa aprovado junto ao CEP, os pacientes elegíveis eram incluídos no protocolo experimental se obtivessem uma PaO_2/FiO_2 menor ou igual a 300 mmHg, após ajustes padronizados nos parâmetros ventilatórios no modo VCV, V_T entre 4 a 6 mL/kg PCI, P_{plat} menor ou igual a 30 cmH₂O, PEEP igual ou superior a 10 cmH₂O, FiO_2 igual ou superior a 0,6 e FR para manutenção da $PaCO_2$ em 35 a 60 mmHg.

O V_T utilizado foi de 4 a 6 ml/kg PCI, a menos que fosse necessário reduzi-lo para manutenção da P_{plat} menor ou igual a 30 cmH₂O. A FR máxima permitida foi de 40 incursões por minuto, desde que não houvesse o desenvolvimento de autoPEEP (visualizado através de pausa ao final da expiração).

Se no momento da avaliação dos critérios para SDRA a PEEP fosse menor do que 10 cmH₂O, ela era ajustada para 10 cmH₂O; caso a PEEP fosse maior do que 10 cmH₂O, ela também era ajustada em 10 cmH₂O desde que não resultasse em uma queda na SpO_2 inferior a 90%. Caso contrário foi realizado uma titulação da PEEP afim de manter uma SpO_2 maior que 90% com um menor valor possível para a FiO_2 . Caso a FiO_2 fosse menor do que 0,6 ela foi ajustada para 0,6 e se fosse maior do que 0,6 ela foi mantida desde que a PEEP fosse de 10 cmH₂O.

Passados 10 minutos destes ajustes ventilatórios iniciais com confirmação do estado apnéico, uma amostra sanguínea foi obtida para avaliação do critério gasométrico para SDRA (*Baseline I*). Subsequente, após confirmação do parâmetro gasométrico para a SDRA, a FiO_2 foi ajustada para 1,0 durante dez minutos, e em seguida, uma amostra

sanguínea era obtida para avaliação da hipoxemia refratária a oxigênio terapia (Diagrama 5.1).

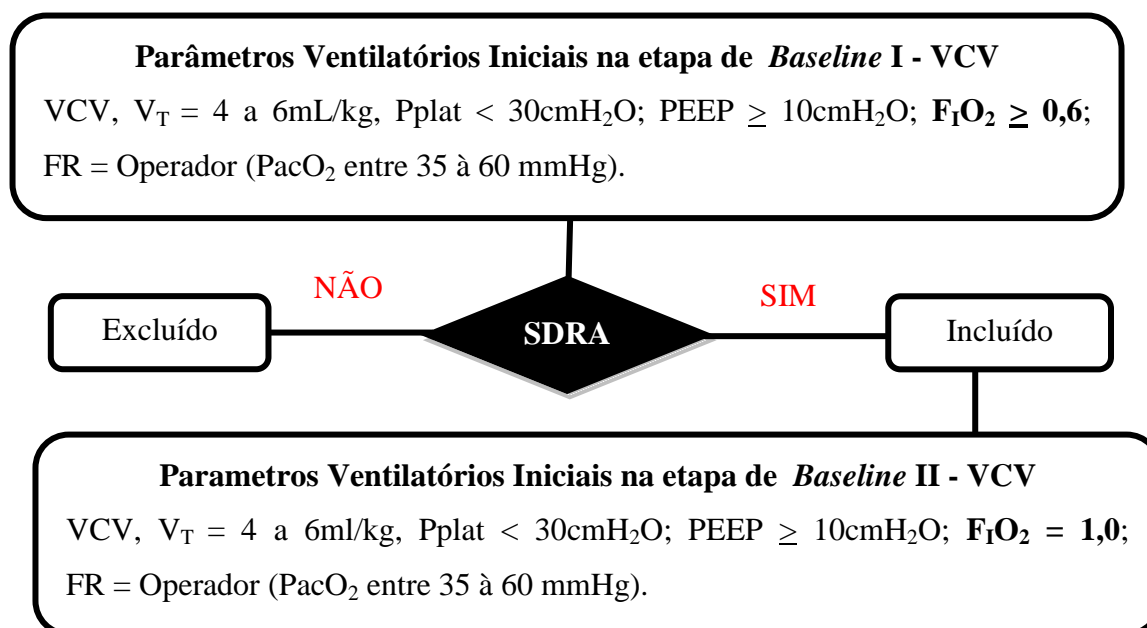


Diagrama 5.1 – Representação esquemática dos parâmetros ventilatórios adotados para confirmação do critério gasométrico da SDRA nos pacientes elegíveis ao protocolo ventilatório experimental.

5.8.4.2. MANOBRA DE RECRUTAMENTO

Após ajuste inicial nos parâmetros ventilatórios, confirmação do critério gasométrico para o diagnóstico da SDRA e calibração do transdutor da \dot{V} , a MR foi realizada no modo PCV com PEEP, inicialmente, ajustada a 25 cmH₂O, pressão inspiratória de 15 cmH₂O (resultando em uma pressão de pico inspiratório de 40 cmH₂O), T_I de 3 s, FR de 10 ciclos/min e F_IO₂ de 1,0 (todas as etapas do protocolo ventilatório experimental foram realizadas com uma F_IO₂ de 1,0). Subsequentemente, após cinco ciclos respiratórios, a PEEP foi elevada para 30 cmH₂O durante mais cinco ciclos (resultando em uma pressão de pico inspiratório de 45 cmH₂O). Em seguida, a PEEP foi novamente elevada para 35 cmH₂O durante mais vinte ciclos (resultando em uma pressão de pico inspiratório de 50 cmH₂O) (Figura 5.3).

Destaca-se que a MR deveria ser abortada e a ventilação retornada aos parâmetros utilizados no pré-recrutamento se um dos seguintes itens estivesse presente: PAM menor que 60 mmHg ou redução em mais de 20 mmHg em relação ao seu valor pré-recrutamento; SpO₂ menor que 88%, FC superior à 150 ou inferior a 60 bpm; desenvolvimento de arritmias; queda de 20% ou mais da saturação venosa de oxigênio

(SvO₂). Se isso ocorresse, o procedimento para correção da instabilidade hemodinâmica era iniciado (Item 5.8.5).

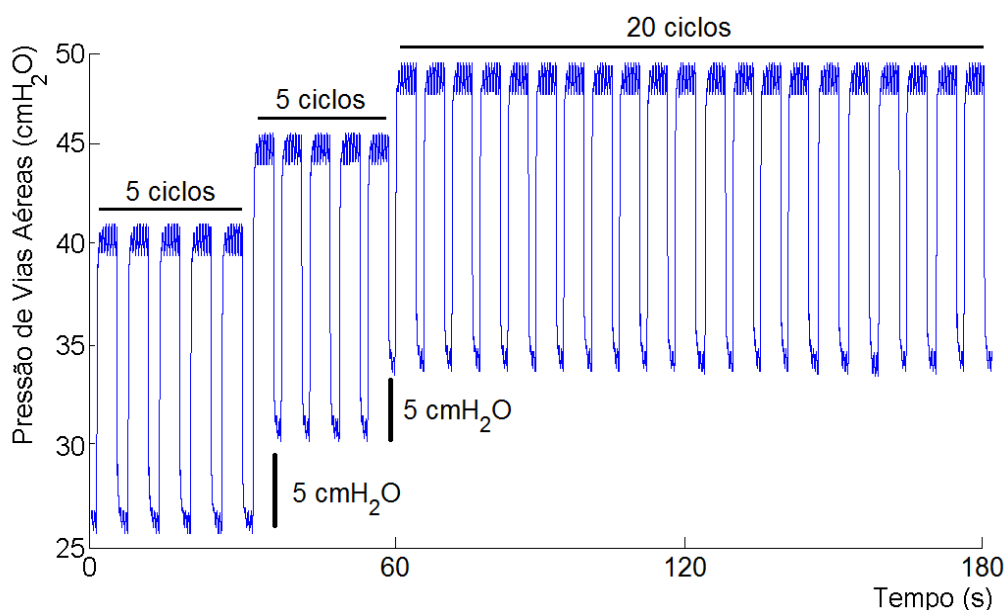


Figura 5.3 – Ilustração da Manobra de Recrutamento em modo Ventilatório Pressão Controlada (PCV). PEEP inicial em 25 cmH₂O, pressão inspiratória de 15 cmH₂O, T_I = 3 s, T_I:T_E = 1:1, FR = 10 ciclos/min e F_IO₂ = 1,0.

5.8.4.3. RECRUTAMENTO FINAL

Após a realização da última manobra de titulação decrescente da PEEP (Lenta ou Rápida) foi realizada uma MR em PCV, PEEP de 30 cmH₂O e pressão inspiratória de 15 cmH₂O por dois minutos.

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

Para a realização da manobra de titulação decrescente lenta da PEEP em VCV, a ventilação do paciente era mudada para o modo VCV, curva de fluxo quadrada, V_T entre 4 a 6 ml/kg, PEEP de 25 cmH₂O, F_IO₂ de 1,0 e FR para a manutenção da PaCO₂ entre 35 a 60 mmHg (valores basais, conforme valores de *Baseline*, exceto pela PEEP). Ao longo da manobra, a FR, o V_T e o fluxo inspiratória não eram alterados, somente a PEEP era progressivamente reduzida de 25 cmH₂O até 9 cmH₂O, com passos de 2 cmH₂O, com 180 segundos em cada nível de PEEP (Figura 5.4). Ao final de cada nível, uma amostra sanguínea de 5 mL era coletada para avaliação gasométrica.

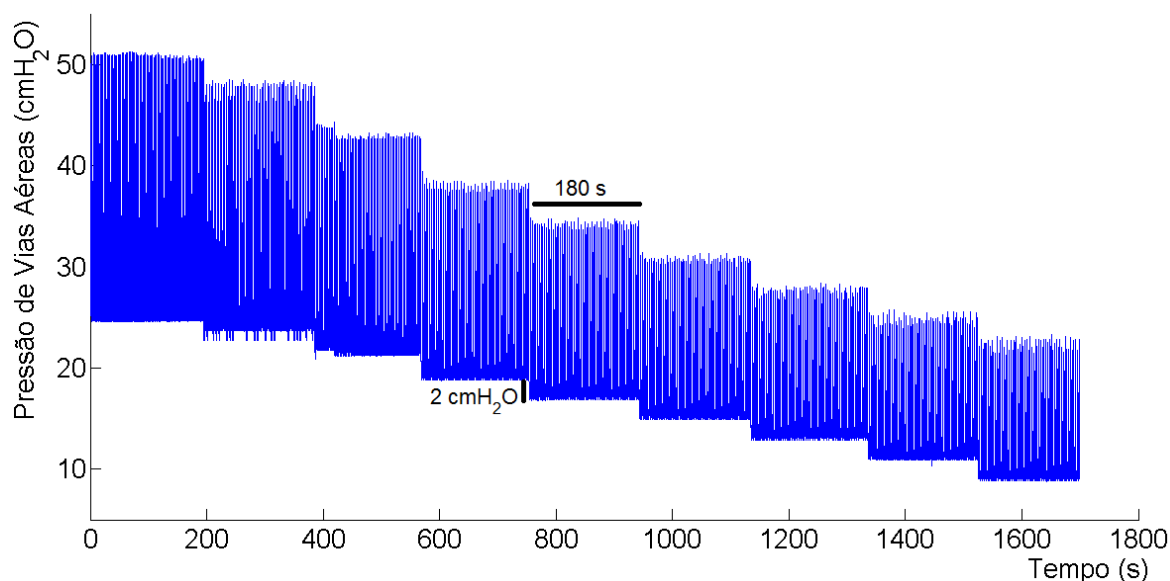


Figura 5.4 – Ilustração da titulação decrescente lenta da PEEP com uma Ventilação Controlada a Volume (VCV). Titulação realizada em VCV com curva de fluxo quadrada, V_T entre 4 a 6 ml/kg e frequência respiratória ajustada para manter uma $PaCO_2$ entre 35 a 60 mmHg. Ao longo da manobra somente a PEEP era reduzida de 25 cmH₂O até 9 cmH₂O, em passos de 2 cmH₂O e após 3 minutos em cada nível de PEEP.

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

Para a realização da manobra de titulação decrescente rápida da PEEP em VCV, os ajustes ventilatórios eram similares ao da titulação decrescente lenta da PEEP em VCV (item 5.8.4.4), com exceção do tempo em cada nível de PEEP que era de 30 segundos por nível de PEEP.

Além disso, ressalta-se que ao final de cada nível, não houve a coleta de uma amostra sanguínea de 5 mL para avaliação das trocas gasosas (Figura 5.5).

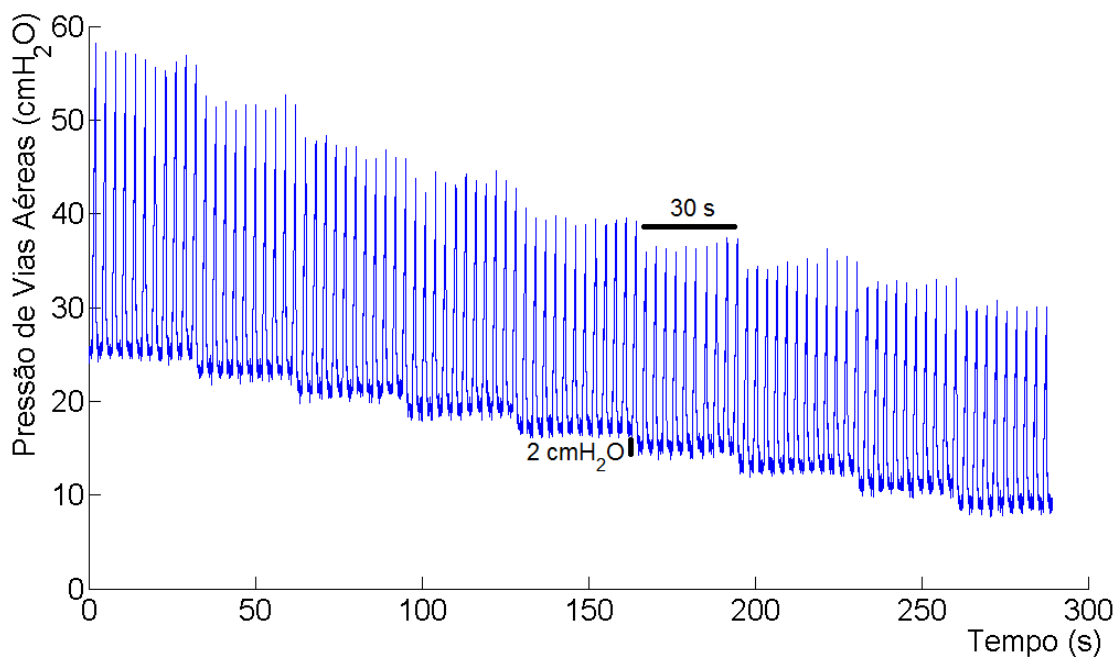


Figura 5.5 – Ilustração da titulação decrescente rápida da PEEP com uma Ventilação Controlada a Volume (VCV). Titulação realizada em VCV com curva de fluxo quadrada, $V_T = 4-6$ ml/kg e frequência respiratória ajustada para manter uma $PaCO_2$ em 35 a 60 mmHg. Ao longo da manobra somente a PEEP era reduzida de 25 cmH_2O até 9 cmH_2O , em passos de 2 cmH_2O e após 30 segundos em cada nível de PEEP.

5.8.4.6. AJUSTE VENTILATÓRIO PÓS-RECRUTAMENTO FINAL

Depois de realizado todo o protocolo das manobras de Recrutamento (Inicial e Final) e titulação decrescente da PEEP (Lenta ou Rápida), os parâmetros ventilatórios retornaram aos parâmetros pré-protocolo, com exceção da PEEP que era ajustada 3 cmH_2O acima da PEEPminEsr medida durante a titulação lenta da PEEP em VCV.

5.8.5. INTERVENÇÕES PARA A CORREÇÃO DA INSTABILIDADE HEMODINÂMICA

Quando necessário, a terapia de resgate para a correção da instabilidade hemodinâmica era sempre determinada pelo médico intensivista e em conformidade com os protocolos clínicos da instituição. Ressalta-se que após correção da instabilidade hemodinâmica, o protocolo deveria ser reiniciado no período de *baseline*.

Preferencialmente, as diretrizes globais para o controle hídrico deveriam estar de acordo com as diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* (2008) e a reposição de fluidos

(colóides ou cristalóides) deveria ser inicialmente utilizada para manter a pressão venosa central superior 12 cmH₂O, a PAM igual ou superior 65 mmHg e a SVO₂ igual ou superior 70%. Caso ocorresse insucesso na restauração da pressão arterial e perfusão orgânica adequada, deveria ser iniciada a terapia com agentes vasopressores com o uso da norepinefrina ou dopamina (através de um acesso venoso) ou uso de vasopressina naqueles pacientes com choque refratário. Nos pacientes com baixo débito cardíaco apesar da ressuscitação hídrica, a dobutamina poderia ser utilizada para aumentar o débito cardíaco e, caso utilizado na presença de baixa pressão arterial, deveria ser combinado com terapia vasopressora.

Ressalta-se que previamente ao protocolo experimental, não houve qualquer pré-intervenção para otimizar a hemodinâmica.

5.8.6. SISTEMAS PARA MONITORAÇÃO DE SINAIS BIOLÓGICOS

Por segurança elétrica, nos protocolos experimentais realizados na UTI do hospital IPEC / FIOCRUZ, todos os equipamentos utilizados foram conectados a um transformador isolador ISOBOX ISSO 1000VA (Toroidal®, Brasil). Nos experimentos realizados nas UTIs do HC / PUC, não houve a necessidade de utilização deste dispositivo de segurança.

5.8.6.1. TRANSDUTORES PARA AQUISIÇÃO DE SINAIS

A Paw foi medida a partir de uma conexão (tomada da Paw) disposta na entrada do tubo endotraqueal e ligada através de um tubo flexível de aproximadamente 15 cm a um transdutor de pressão 163PC01D48 (Honeywell, EUA). A \dot{V} foi medida por um pneumotacógrafo de orifício variável (Hamilton Medical, Suíça), posicionado entre a tomada da Paw e o “Y” do circuito de ventilação e conectado por tubos flexíveis de igual comprimento (aproximadamente 15 cm) a um transdutor diferencial 176PC07HD2 (Honeywell, EUA) (Figura 5.6). Ambos os sinais foram amplificados e filtrados em 33 Hz por filtros ativos passa-baixas Butterworth de 4^a ordem, com saídas entre ± 5 Volts.

A PA e o ECG foram continuamente adquiridos com um monitor multiparamétrico LifeWindow™ LW6000 (*Digicare Biomedical Technology*, EUA), sendo o sinal analógico exportado, digitalizado e armazenados em um computador portátil.

Todos os sinais de mecânica respiratória e hemodinâmica, foram digitalizados via conversor analógico-digital (A/D) NI 6009 (*National Instruments*, USA) e armazenados em um computador portátil pelo programa *Data Acquisition System* (DAS) desenvolvido para o propósito operando em *LabVIEW* versão 8.2 (*National Instruments*, EUA) [100].

A frequência de amostragem da placa A/D foi fixada em 1000 Hz por canal. A configuração de entrada da placa foi a *Reference Single Ended* (RSE) com entrada na faixa de ± 10 volts.

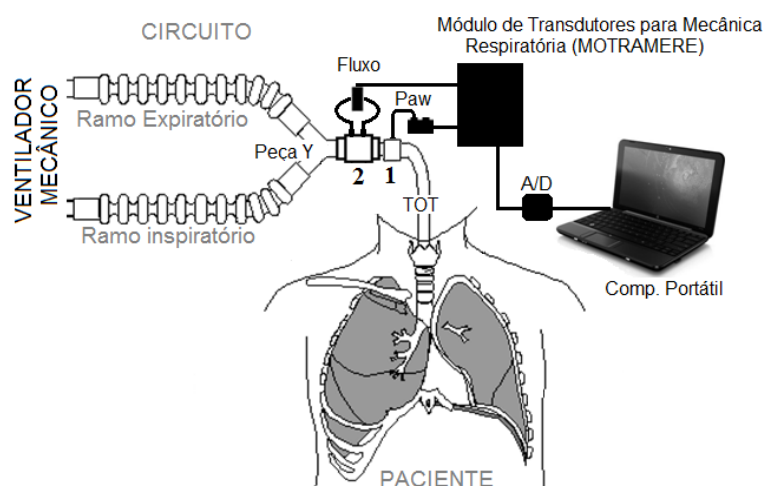


Figura 5.6 – Figura esquemática com a disposição das conexões e dispositivos para medição da pressão de vias aéreas e fluxo. A tomada de pressão de vias aéreas (Paw) (componente 1) é conectada entre o tubo endotraqueal (TOT) e o pneumotacógrafo de orifício variável (componente 2) que, por sua vez, está posicionado entre a tomada da Paw (componente 1) e o “Y” do circuito de ventilação (Peça Y).

5.8.6.2. APLICATIVO PARA AQUISIÇÃO DE SINAIS

O DAS é um sistema para aquisição de dados escrito em linguagem G na plataforma *LabVIEW* versão 8.2 (*National Instruments*, EUA). Atualmente é executável em qualquer microcomputador portátil (laptop) com uma configuração mínima compatível com microprocessador de 800 MHz com 128 MB de memória RAM e sistema operacional Windows, sob o ambiente *LabVIEW* versão 8.2 (*National Instruments*, EUA).

A estrutura do programa DAS permitiu que todas as funções de configuração e programação fossem utilizadas, enquanto a aquisição de sinais estava desligada e permitiu o acesso a todas as funções de cálculo e processamento quando a aquisição de sinais estava em andamento. O DAS coletava e distribuía os sinais a todas as funções de

processamento. Durante este período os sinais foram exibidos em monitor de vídeo e puderam ser salvos em disco (Figura 5.7).

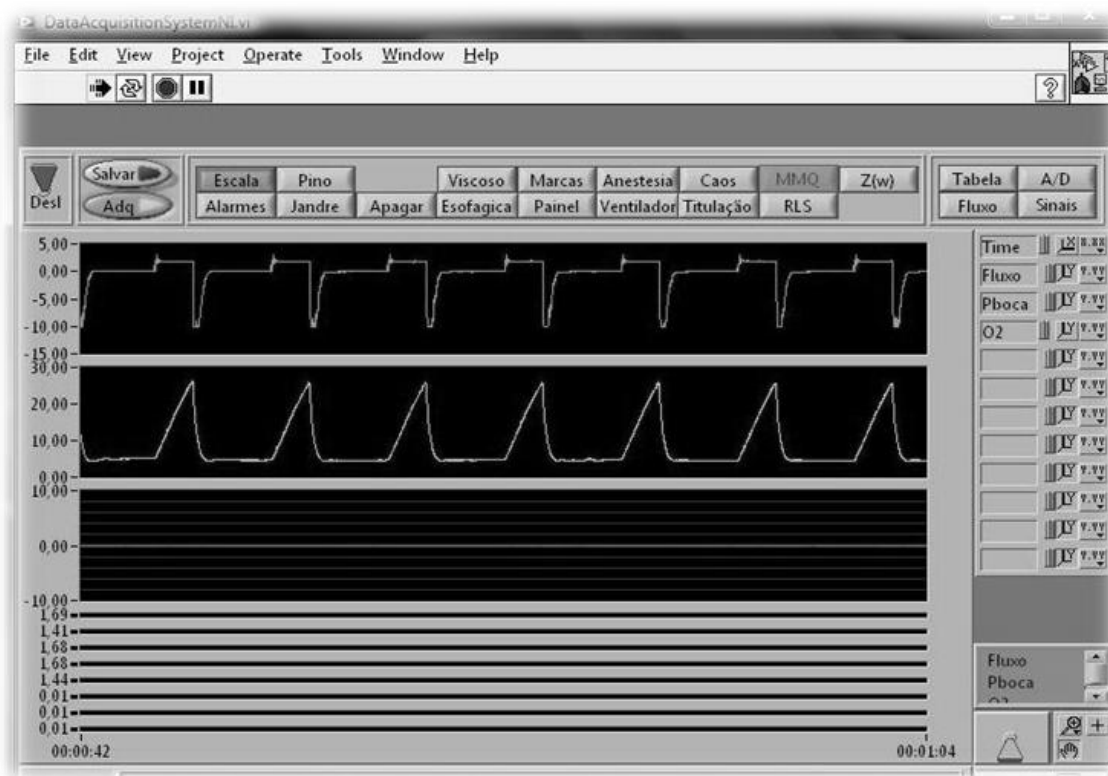


Figura 5.7 – Tela do monitor do Data Acquisition System (DAS) durante aquisição de sinais de Fluxo (sinal superior) e Paw (sinal inferior).

5.8.6.3. CALIBRAÇÃO DOS TRANSDUTORES DE PRESSÃO E VAZÃO

Antes de cada experimento foram realizadas as verificações e calibrações das linhas de base dos sinais da mecânica respiratória e hemodinâmica.

A calibração do transdutor de Paw, foi realizada com um circuito composto por uma seringa, coluna de vidro preenchida com água destilada, e duas válvulas de três vias conectados, em série, ao canal positivo do transdutor de pressão. Sucessivos valores ascendentes de pressão (-10 a 100 cmH₂O, em degraus de 2 cmH₂O) eram obtidos com a pressurização do circuito, e a cada degrau de pressão, o par de valores medido pelo transdutor, em volts, e o observado na coluna de água calibrada, em cmH₂O eram armazenados. Em seguida, na coleção dos pares obtidos, era obtida uma reta de regressão pelo MMQ, cujo coeficiente angular era o fator de ganho para o sinal de pressão.

Para calibração do transdutor de PA invasiva, após oclusão do sistema na extremidade do cateter intravascular, sucessivos valores ascendentes de pressão (0 a 240 cmH₂O, em degraus de 30 cmH₂O) foram obtidos pela pressurização do circuito na extremidade da bolsa pressurizável. A cada degrau de pressão, o par de valores medido pelo transdutor, em volts, e observado no esfigmomanômetro mecânico, em mmHg, eram armazenados. Em seguida, na coleção de pares obtidos (valores medidos e observados), foi ajustado uma reta de regressão pelo MMQ, cujo coeficiente angular o fator de ganho para o sinal de pressão arterial.

A calibração do pneumotacógrafo para sinal de \dot{V} foi realizada imediatamente antes de cada experimento com o paciente ventilado conforme o item 5.8.5.1, **Ajuste Ventilatório Inicial para Inclusão**. O sinal de \dot{V} era gravado por dois minutos seguido por uma pausa de 10 segundos. Logo após, o arquivo gerado era processado no aplicativo "calibra fluxo" (LEP / UFRJ, Brasil) com um algoritmo escrito em *MATLAB 2006* (MathWorks Inc., Natick, EUA) que determinava, pelo MMQ, os coeficientes de uma regressão de terceira ordem que melhor se ajustavam aos valores medidos [101], que, posteriormente, eram utilizados como ganho para o sinal de \dot{V} .

5.8.7. PROCESSAMENTO DOS SINAIS

Os sinais de P_{aw} e a \dot{V} , salvos pelo DAS, foram importados e processados pelo aplicativo MECANICA [102] operado em *MATLAB 2006* (MathWorks Inc., Natick, EUA). Antes do processamento, os sinais da mecânica respiratória passaram por uma inspeção visual para que fossem identificados prováveis artefatos, ruídos ou qualquer evidência de um esforço muscular respiratório. Além disso, no sinal de \dot{V} também foram observados possíveis desalinhamentos de *off-set*. O critério adotado para a identificação do desnivelamento da linha de base foi a presença de um *off-set* diferente de zero no gráfico \dot{V} em função do tempo, durante uma pausa expiratório de 10 segundos. Caso o desnivelamento fosse confirmado, um valor era adicionando ao *off-set* a fim de deslocá-lo para zero. Posteriormente, os ciclos respiratórios foram detectados a partir do sinal da \dot{V} sendo, os trechos inspiratório e expiratório identificados a partir de um limiar mínimo volume ($0,2 \cdot V_T$). O volume era calculado como a integral da \dot{V} em cada trecho. Para cada ciclo respiratório, um índice de correção do volume era aplicado à expiração de modo a garantir que o volume expiratório fosse igual ao inspiratório. Em seguida, o

volume expiratório final tinha seu valor ajustado para zero. Em um segundo momento, os sinais de Paw , \dot{V} e volume foram utilizados para as estimativas dos parâmetros de mecânica ventilatória com o MMQ, considerando o modelo unicompartimental homogêneo, descrito pela Equação 13, e o modelo de regressão linear com elastância dependente do volume, descrito pela Equação 14. Além disso, o $\%E_2$ (Equação 19) foi utilizado para a identificação de RC e HC durante a inspiração. Conforme proposto por Rocha (94), o $\%E_2$ foi estimado com o valor absoluto do componente E_2 no denominador, tornando o $\%E_2$ uma função ímpar, e, portanto simétrico de E_2 , para cada valor de E_1 .

O sinal de PA foi processado por uma série de rotinas inscritas em *MATLAB 2006* (MathWorks Inc., Natick, EUA). Nestes *scripts*, a Pressão Arterial Sistólica (PAS), Pressão Arterial Diastólica (PAD) e PAM foram calculadas como sendo o valor máximo, mínimo e médio do sinal de PA, respectivamente, batimento a batimento. Por sua vez, a Pressão Média de Pulso (PMP) foi estimada como sendo a diferença entre a PAS e PAD, batimento a batimento. O sinal de ECG também foi processado no aplicativo MECANICA (102) operado em *MATLAB 2006* (MathWorks Inc., Natick, EUA). Inicialmente o ECG foi filtrado com um passa bandas de 5 a 200 Hz, tipo butterworth de 4ª ordem, para eliminar as flutuações de linha de base e ruídos de alta frequência. Em seguida, foram detectados os picos das ondas R (IR), sendo que picos das ondas R com amplitudes inferiores a 0,5 V foram removidos, bem como os picos das ondas R nos quais a distância a um pico de maior amplitude fosse menor que um período refratário pré-estabelecido (250 ms). Após uma inspeção visual, os batimentos ectópicos também foram excluídos. O algoritmo também calculou a série dos intervalos R-R e a FC foi estimada a partir do valor médio do intervalo RR.

Ressalta-se que durante o protocolo experimental, os sinais da hemodinâmica (PA e ECG) foram analisados em uma janela de 20 segundos para cada nível de PEEP. Caso algum artefato fosse observado neste período de 20 segundos, uma outra janela de amostragem de 20 segundos, imediatamente anterior ao último trecho, era considerada para análise. Na Figura 5.8 observa-se a dinâmica temporal da Paw , PA e ECG durante a MR e titulação decrescente lenta da PEEP.

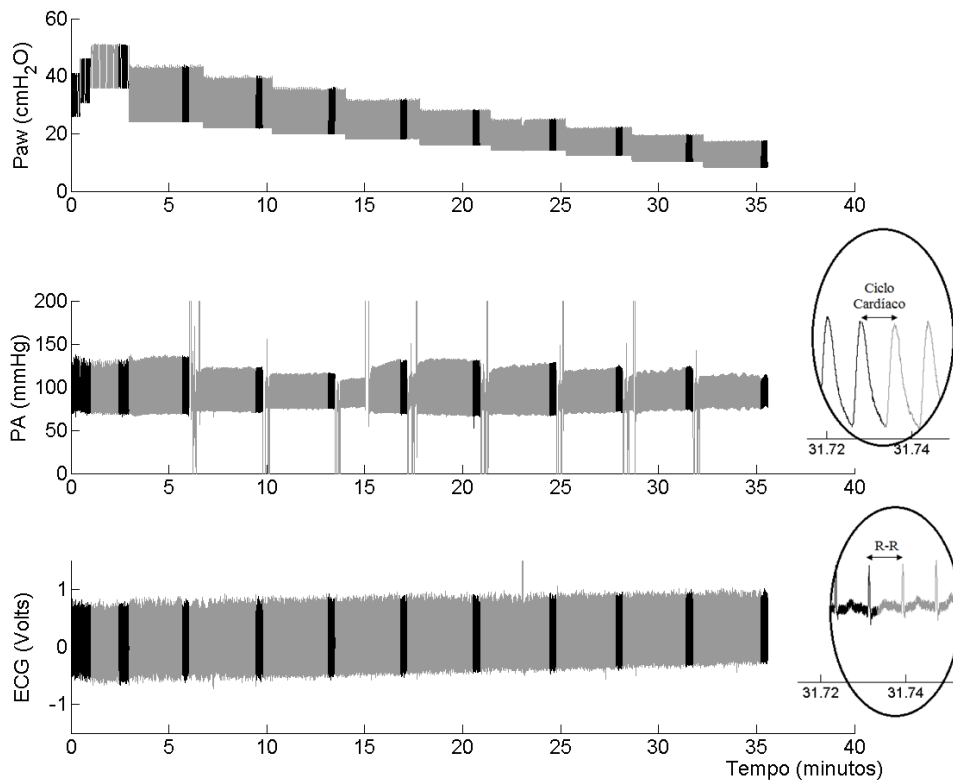


Figura 5.8 – Pressão de vias aéreas (Paw), Pressão Arterial (PA) e Eletrocardiograma (ECG) em função do tempo, durante a manobra de recrutamento e titulação decrescente lenta da PEEP. As faixas em preto representam os trechos utilizados para a estimativa da pressão arterial média (PAM) e frequência cardíaca (FC) em cada nível de PEEP.

5.9. DETERMINAÇÃO DAS PEEP DE MÁXIMA OXIGENAÇÃO (PEEP_{máxPaO₂}) e MÍNIMA ELASTÂNCIA (PEEP_{minEsr} e PEEP_{minE1})

Em relação aos critérios utilizados para a determinação dos valores das PEEP correspondentes à máxima oxigenação e mínima elastância e mínimo valor do componente da elastância independente do volume, durante à titulação decrescente da PEEP, seguem as considerações: 1) A PEEP_{máxPaO₂} foi caracterizada como sendo a pressão onde observo-se o maior valor da oxigenação, pressão arterial de oxigênio (PaO₂); 2) Aplicado o modelo unicompartimental homogêneo, a PEEP_{minEsr} foi caracterizada como sendo a pressão de menor valor do polinômio de terceira ordem ajustado à curva da elastância em função da PEEP; 3) Utilizando-se o modelo unicompartimental com elastância dependente do volume, a PEEP_{minE1} foi caracterizada como sendo a pressão de menor valor do polinômio de terceira ordem ajustado à curva do componente elástico não-linear em função da PEEP (Figura 5.9).

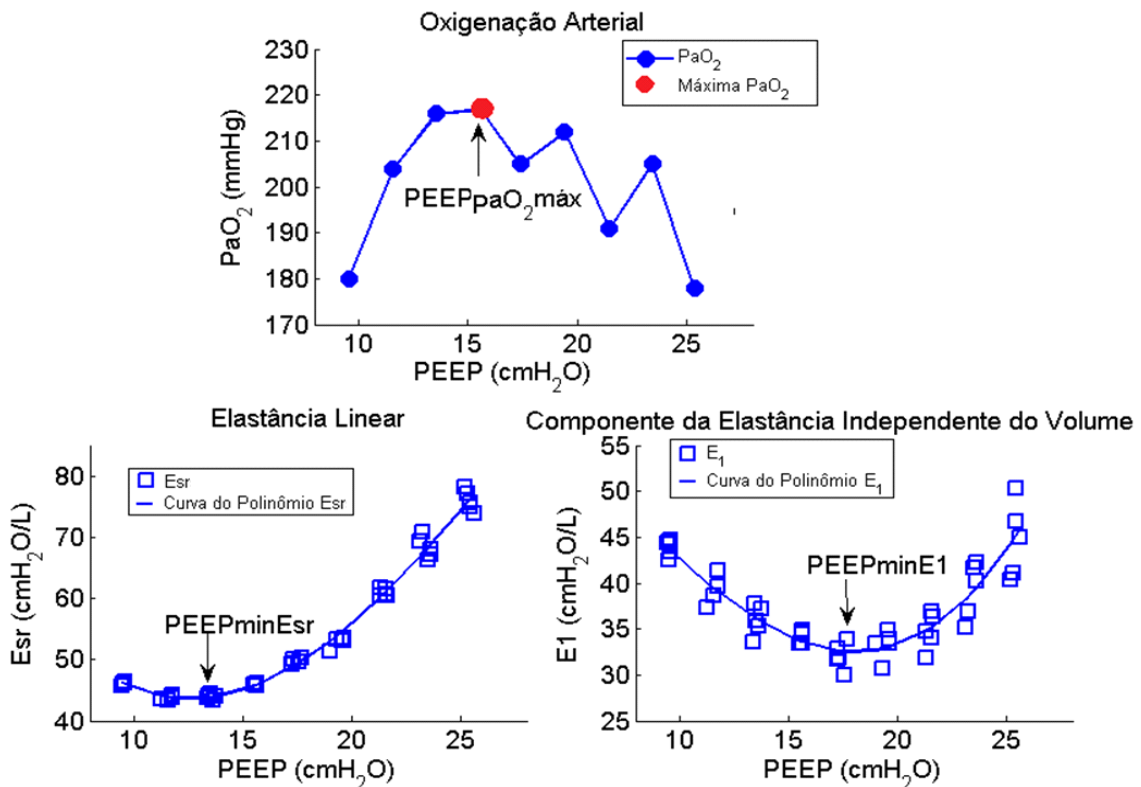


Figura 5.9 – No painel superior observa-se a oxigenação em função da PEEP e no inferior a elastância (inferior à direita) e o componente da elastância independente do volume (inferior à esquerda) em função da PEEP. PEEP_{máxPaO₂}, valor da PEEP de máxima oxigenação; PEEP_{minEsr}, valor da PEEP de mínimo valor da elastância linear; PEEP_{minE1}, valor da PEEP de mínimo valor do componente da elastância independente do volume. No painel da oxigenação, os círculos em azul e em vermelho, representam os valores medidos e o máximo valor de oxigenação, respectivamente. No painel inferior, os quadrados representam os valores estimados (elastância) e as linhas as curva do polinômio de terceira ordem ajustado aos dados da elastância e componente da elastância independente da PEEP.

5.10. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados obtidos neste estudo foi realizada no *Matlab 2006* (MathWorks Inc., Natick, MA). Para avaliar a aderência e homogeneidade da variância foi utilizado o teste Shapiro-Wilk e a teste de Bartlett, respectivamente. Por apresentarem uma distribuição normal, optou-se por utilizar o *Two-Way ANOVA* (PEEP, Titulação, Lenta e Rápida, e suas interações como fatores independentes) e teste de *Student* para amostras repetidas. Para as comparações múltiplas o *p-value* foi corrigido de acordo com o método de Bonferroni-Holm. Em todos os casos foi adotado um valor de $p < 0,05$ para significância estatística.

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS E AVALIAÇÃO DA MECÂNICA VENTILATÓRIA E HEMODINÂMICA DURANTE *BASELINE*

A amostra foi constituída por dezoito indivíduos, 12 do sexo masculino, com idades de $39,6 \pm 13,1$ anos, IMC de $27,0 \pm 6,4$ kg/m² e PCI de $62,6 \pm 9,5$ kg. O tempo de VM até o dia do protocolo foi de $125,3 \pm 151,9$ horas, sendo o protocolo realizado $36,0 \pm 14,8$ horas após o desenvolvimento da SDRA (Tabela 6.1). Embora não tenha sido critério de exclusão, pode-se observar que o paciente 2 apresentou um elevado tempo em ventilação mecânica antes do desenvolvimento da SDRA (Figura 6.1).

Tabela 6.1 – Características gerais dos pacientes submetidos ao protocolo experimental após confirmação do diagnóstico da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo:

Pct	Gênero	Id (anos)	Alt (cm)	T.VM (h)	T.SDRA (h)	TOT	SAPS II	SOFA	R.M. (%)	IMC (Kg/m ²)	PCI (Kg)
1	M	26	167	24	24	8,5	60	15	68	22,6	63,8
2	M	25	170	600	24	8,0	41	6	26	23,5	66,5
3	F	30	171	48	48	7,5	14	8	4	29,1	62,4
4	M	27	184	72	24	8,5	22	9	5	23,6	79,3
5	M	34	172	48	48	8,0	21	7	4	30,1	68,3
6	M	52	165	384	24	7,5	26	10	7	23,9	62,0
7	F	41	155	288	24	8,0	45	7	35	26,6	52,9
8	M	43	175	168	48	7,5	44	8	32	21,7	71,1
9	M	59	176	48	24	8,5	31	7	12	18,4	72,0
10	M	37	171	96	48	8,0	55	11	57	23,4	67,4
11	F	36	160	96	72	8,5	19	12	3	31,3	52,4
12	F	47	155	96	48	8,0	31	13	12	35,7	47,9
13	F	47	156	24	24	8,0	38	14	21	45,2	48,8
14	F	48	153	48	24	8,0	47	12	39	30,8	46,0
15	M	70	162	24	24	9,0	47	11	39	29,1	59,2
16	M	24	176	72	48	8,0	19	10	3	29,1	72,0
17	M	22	172	48	24	8,0	51	16	48	21,2	68,3
18	M	44	169	72	48	8,0	54	18	55	21,1	65,6
Média (\pm dp)	-	39,6 (13,1)	167,2 (8,7)	125,3 (151,9)	36,0 (14,8)	8,1 (0,4)	36,9 (14,4)	10,8 (3,4)	26,1 (21,4)	27,0 (6,4)	62,6 (9,5)

Pct, Paciente; Id, Idade (anos); Alt, Altura (centímetros); T.VM, Tempo em Ventilação Mecânica (horas); T.SDRA, Tempo do diagnóstico da SDRA; TOT, Tubo Oro-Traqueal; SAPS II, *Simplified Acute Physiology Score*; SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment Score*; R.M, Risco de Morte; IMC, Índice de Massa Corporal (Kilograma/metro²); PCI, Peso Corporal Ideal predito; M, Gênero Masculino; F, Gênero Feminino. Valores do grupo expresso como média \pm um desvio padrão.

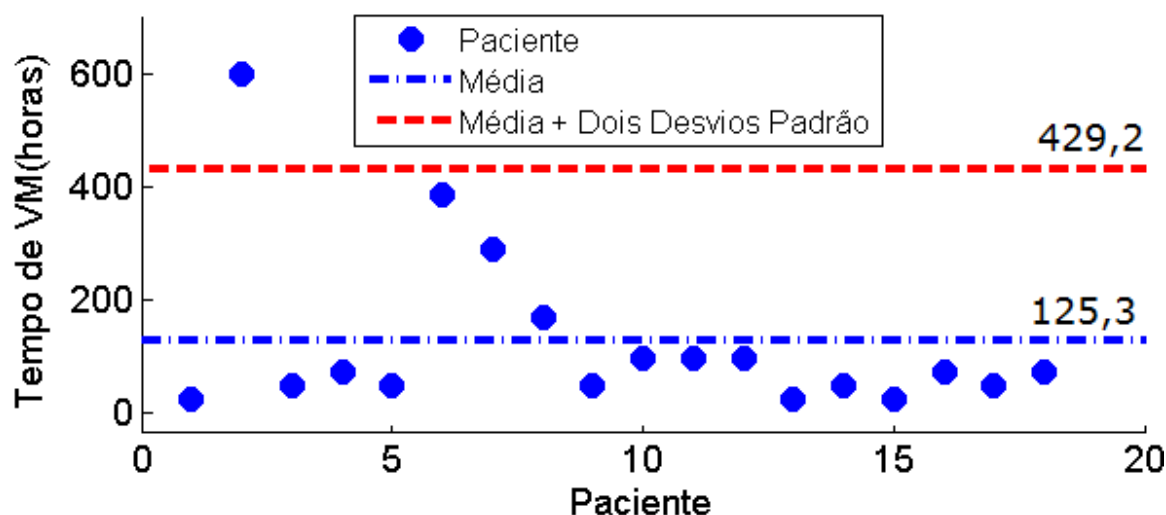


Figura 6.1 – Dispersão do Tempo em Ventilação Mecânica antes do desenvolvimento da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo.

Na Tabela 6.2 observam-se que as principais desordens clínicas associadas com ao desenvolvendo da SDRA foram: pneumonia (8 pacientes), choque séptico (6 pacientes) e septicemia (5 pacientes).

Salienta-se que um paciente pode apresentar mais do que uma desordem clínica, sendo estas obtidas a partir do diagnóstico clínico estabelecido pela equipe médica prescrito no prontuário clínico do paciente.

Tabela 6.2 – Desordens clínicas associadas à da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo:

Pct	Desordens Clínicas
1	Choque Séptico
2	Pneumocistose / Pneumonia
3	Septicemia / Choque Séptico / Sepse Urinária
4	Pneumonia
5	Indeterminada
6	Pneumonia
7	Pneumocistose / Criptococose
8	Tuberculose Cutânea disseminada e Pulmonar / Sarcoma de Kaposi
9	Tuberculose Pulmonar / Pneumonia / Septicemia / Choque Séptico
10	Pneumonia / Septicemia / Choque Séptico
11	Pneumonia
12	Pneumonia devido ao vírus <i>Influenza A</i> , subtipo <i>H1N1</i> / Septicemia
13	Pneumonia devido ao vírus <i>Influenza A</i> , subtipo <i>H1N1</i>
14	Pneumonia devido ao vírus <i>Influenza A</i> , subtipo <i>H1N1</i>
15	Septicemia
16	Indeterminada
17	Septicemia / Choque Séptico
18	Pneumocistose / Pneumonia / Choque Séptico

Pct, Paciente. Desordens clínicas obtidas a partir da análise do prontuário clínico do paciente com base no diagnóstico clínico estabelecido pela equipe médica.

A avaliação do critério gasométrica da SDRA foi realizada com uma PEEP de $11,6 \pm 1,7$ cmH₂O e uma F_IO₂ de 0,6 em 12 pacientes. Uma combinação de uma F_IO₂ de 0,6 e uma PEEP de 16,6 cmH₂O foi necessária em um paciente, devido a constatação de uma queda na SpO₂ para valores abaixo de 90% durante a tentativa de redução da PEEP. Em 3 pacientes foi utilizada uma combinação de PEEP e F_IO₂ de $11,0 \pm 0,5$ cmH₂O e 1,0, respectivamente. Todavia, embora nos demais pacientes tenha sido utilizado uma F_IO₂ de 1,0 foi necessária uma PEEP de $18,8 \pm 2,7$ cmH₂O para se manter uma SpO₂ superior a 90% (Tabela 6.3).

Tabela 6.3 – Exame gasométrico para caracterização da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo:

Pct	pH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	BE (mEq/L)	HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	SaO ₂ (%)	Lactato (μmol/L)	F _I O ₂	PaO ₂ /F _I O ₂ (mmHg)	PEEP (cmH ₂ O)
1	7,3	37,4	90,6	-6,6	18,3	96,1	-	0,6	151,0	11,2
2	7,3	79,8	147,6	17,9	43,8	98,2	0,8	0,6	246,0	11,9
3	7,5	29,4	232,0	-0,3	23,1	99,7	0,7	0,9	272,9	11,6
4	7,3	46,9	81,5	-3,0	23,5	94,6	2,2	1,0	81,5	10,6
5	7,3	56,8	136,8	3,4	29,7	98,7	1,9	0,6	228,0	11,9
6	7,4	80,0	65,7	19,3	45,0	89,6	1,0	0,6	109,5	12,1
7	7,2	68,1	79,9	2,1	29,6	92,1	2,8	0,6	133,2	11,7
8	7,5	40,8	287,5	9,4	32,7	74,1	1,5	1,0	287,5	10,9
9	7,2	56,6	89,6	-7,0	20,8	92,7	1,1	0,6	149,3	11,8
10	7,2	53,4	143,7	-10,1	18,9	96,9	3,3	0,6	239,5	10,6
11	7,5	34,8	55,0	4,0	27,1	91,0	2,6	0,6	91,7	10,3
12	7,4	59,7	81,0	11,0	36,3	95,0	0,9	0,6	135,0	16,6
13	7,5	29,1	71,0	-1,0	22,6	96,0	1,2	0,6	118,3	10,3
14	7,2	47,2	82,0	-12,0	16,8	92,0	1,9	1,0	82,0	20,7
15	7,3	33,9	90,0	-12,0	15,1	96,0	0,3	0,6	150,0	10,8
16	7,4	43,9	222,0	1,0	26,3	100,0	0,8	1,0	222,0	16,9
17	7,2	54,0	116,0	-7,7	19,2	100,0	1,6	0,6	193,3	10,3
18	7,3	49,0	97,0	-3,8	22,0	96,0	1,9	0,6	161,7	10,8
Média (± dp)	7,3 (0,1)	48,1 (15,3)	90,3 (64,8)	-0,7 (9,4)	23,3 (8,7)	96,0 (8,7)	1,5 (0,8)	0,6 (0,2)	150,5 (65,8)	12,3 (2,9)

pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂, pressão parcial arterial de oxigênio; F_IO₂, fração inspiratória de oxigênio; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio e HCO₃⁻, íon bicarbonato. Valores do grupo expresso como média ± um desvio padrão.

Na Tabela 6.4 e Figura 6.2, observam-se que 33% dos pacientes (2, 3, 5, 8, 10 e 16) exibiram um acometimento pulmonar leve (PaO₂/F_IO₂ = $242,8 \pm 25,8$ mmHg), 50% (pacientes 1, 6, 7, 9, 12, 13, 15, 17 e 18) uma lesão moderada (PaO₂/F_IO₂ = $149,3 \pm 24,6$ mmHg) e 17% (pacientes 4, 11 e 17) uma lesão grave (PaO₂/F_IO₂ = $85,1 \pm 5,7$ mmHg).

Tabela 6.4 – Estratificação da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo:

SDRA	PaO ₂ /F _I O ₂ (mmHg)
Leve	242,8 ± 25,8
Moderada	149,3 ± 24,6
Grave	85,1 ± 5,7

SDRA, Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. Valores do grupo expresso como média ± um desvio padrão.

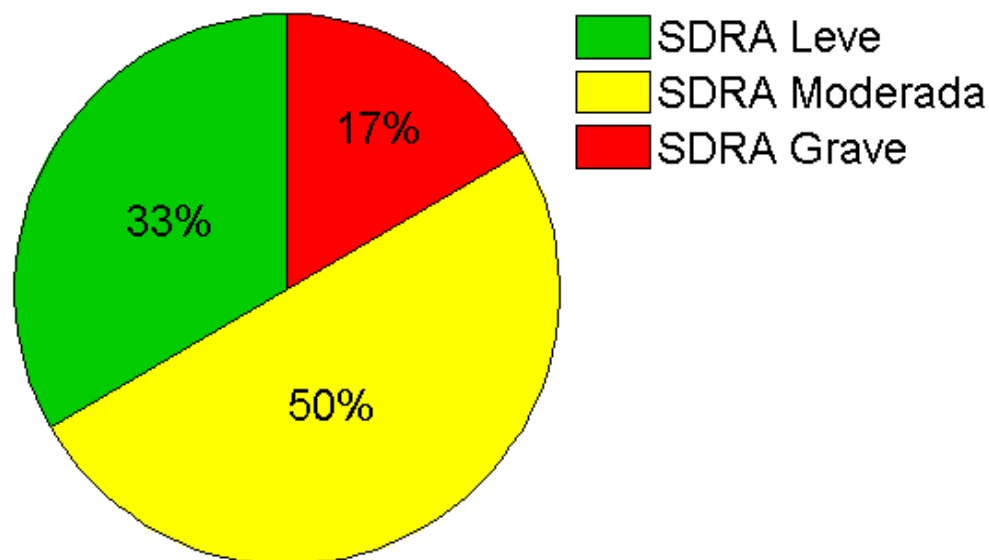


Figura 6.2 – Estratificação da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) no período de avaliação e caracterização do critério gasométrico da síndrome hipoxemia.

O valor médio da mecânica respiratória obtidos nos últimos vinte ciclos respiratórios antes da primeira MR (*baseline*), paciente a paciente, podem ser observados na Tabela 6.5. Ressalta-se que os parâmetros da mecânica respiratória foram estimados com o método MMQ considerando o modelo unicompartimental homogêneo (Equação 13) e unicompartimental volume dependente (Equação 15). Adicionalmente o %E₂ foi calculada conforme proposto na Equação 19.

No geral, o coeficiente de determinação foi de $0,992 \pm 0,004$, sem diferença significativa entre os modelos ($0,991 \pm 0,004$ versus $0,993 \pm 0,003$, respectivamente, $p = 0,052$) (Tabela 6.5). Todavia, o paciente 2 comportou-se como *outlier* com uma maior tendência de resistência à distensão pulmonar, maior pressão de pico e hiperdistensão pulmonar em comparação aos demais pacientes (Tabela 6.5 e Figuras 6.3, à 6.5). Além disso, para a variável PEEP, o paciente 14 também apresentou-se como *outlier* (Figuras 6.6).

Tabela 6.5 – Valores médios individuais da mecânica respiratória obtidos no período de *baseline*:

Pct	Ers (cmH ₂ O/L)	Rrs (cmH ₂ O/L/s)	E ₁ (cmH ₂ O/L)	%E ₂ (%)	PEEP (cmH ₂ O)	V _T (mL/kg)	Ppico (cmH ₂ O)	Pmédia (cmH ₂ O)	R2 Linear	R2 NLinear
1	38,6	9,6	37,6	3,2	11,1	5,2	29,1	13,8	0,993	0,993
2	92,0	5,2	50,1	50,3	12,0	5,5	50,9	19,1	0,981	0,997
3	25,3	6,8	27,4	-8,1	11,6	5,8	23,9	14,2	0,993	0,994
4	31,2	13,0	29,0	7,9	10,2	5,8	32,4	15,1	0,991	0,991
5	18,8	5,0	22,1	-15,1	11,0	5,9	21,2	13,2	0,986	0,988
6	27,6	10,5	29,8	-7,8	10,7	6,2	27,5	14,6	0,994	0,994
7	57,1	9,8	47,6	19,5	11,8	6,7	36,3	17,1	0,995	0,997
8	28,0	12,5	30,3	-7,2	11,6	5,9	32,9	15,2	0,988	0,988
9	32,6	7,8	30,6	7,3	12,1	4,8	26,0	15,1	0,994	0,994
10	22,3	4,9	23,1	-3,8	10,6	5,6	21,5	13,6	0,991	0,991
11	49,0	7,3	47,5	3,5	10,4	5,4	27,9	14,6	0,997	0,997
12	40,4	6,9	33,3	18,8	16,7	6,4	32,7	21,6	0,991	0,993
13	38,2	7,0	40,5	-6,3	10,5	6,2	25,5	14,2	0,996	0,996
14	63,3	6,2	56,6	11,8	20,7	5,6	39,2	26,6	0,996	0,997
15	35,6	4,8	28,3	23,6	11,0	6,2	27,5	14,7	0,993	0,996
16	18,2	11,0	13,2	29,2	17,2	7,2	36,4	22,0	0,988	0,989
17	31,2	6,1	31,3	-0,1	10,4	6,1	27,4	14,4	0,991	0,991
18	61,7	5,0	47,5	27,5	10,8	5,4	38,8	14,6	0,989	0,993

Ers, elastância do sistema respiratório; Rrs, resistência do sistema respiratório; E₁, componente da elastância não-linear independente do volume; %E₂, fração da proporção não linear da elastância; PEEP, pressão positiva ao final da expiração; V_T, volume corrente; Pmédia, pressão média de vias aéreas; R2, Coeficiente de Determinação - modelo unicompartimental homogêneo; R2_NLinear, Coeficiente de Determinação - modelo unicompartimental volume dependente.

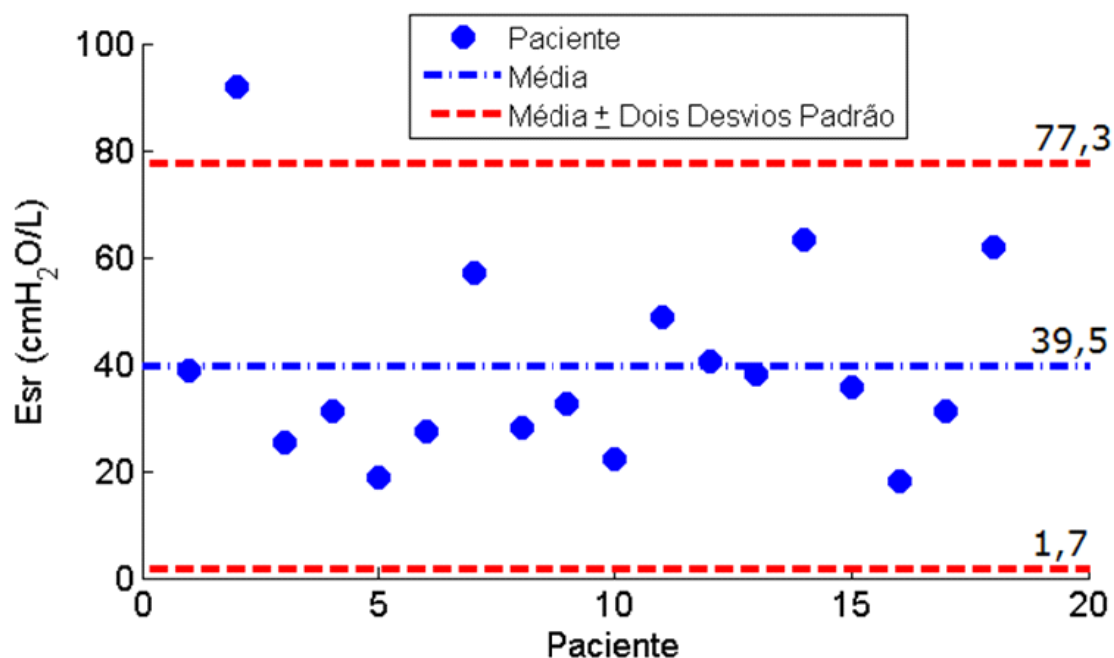


Figura 6.3 – Dispersão dos valores médios individuais da Elastância do Sistema Respiratório (Ers) obtidos nos últimos 20 ciclos respiratórios antes da primeira manobra de recrutamento pulmonar. Observa-se que o paciente 2 comporta-se como *outlier*.

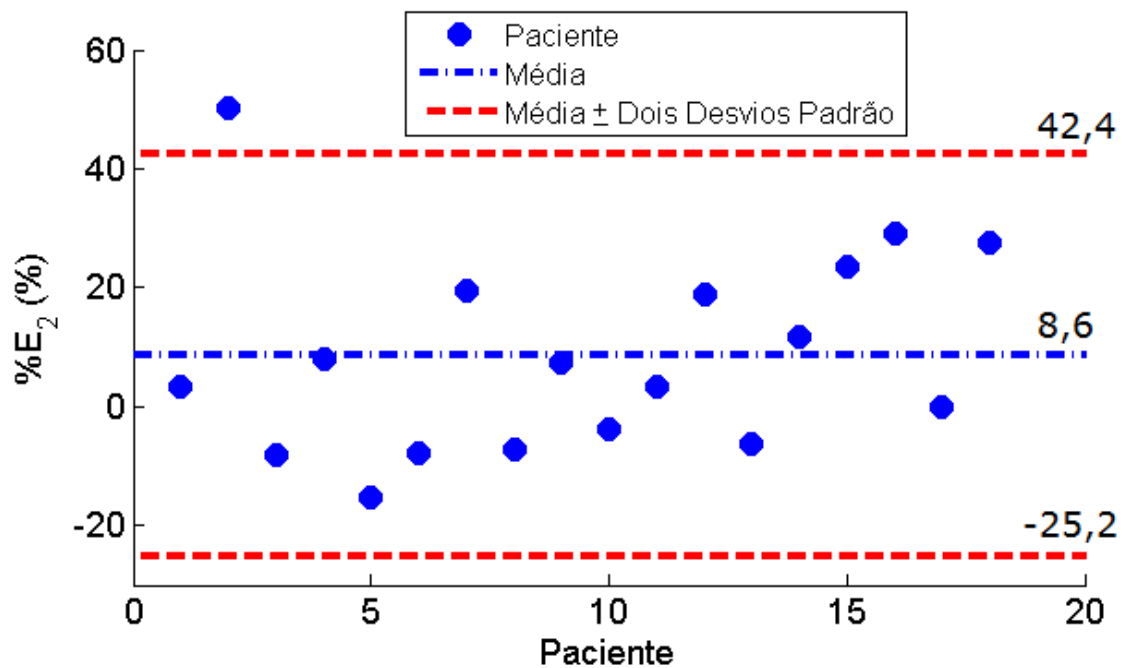


Figura 6.4 – Dispersão dos valores médios individuais da Fração da Elastância não linear do Sistema Respiratório (%E₂) obtidos nos últimos 20 ciclos respiratórios antes da primeira manobra de recrutamento pulmonar. Observa-se que o paciente 2 comporta-se como *outlier*.

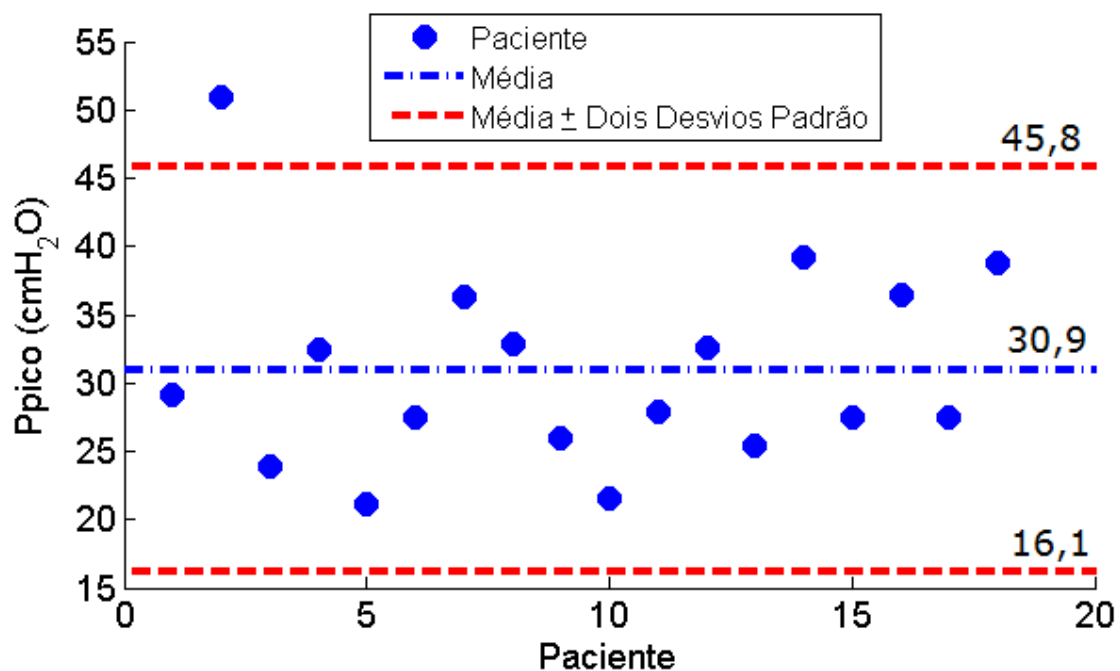


Figura 6.5 – Dispersão dos valores médios individuais da Pressão de Pico (Ppico) obtidos nos últimos 20 ciclos respiratórios antes da primeira manobra de recrutamento pulmonar. Observa-se que o paciente 2 comporta-se como *outlier*.

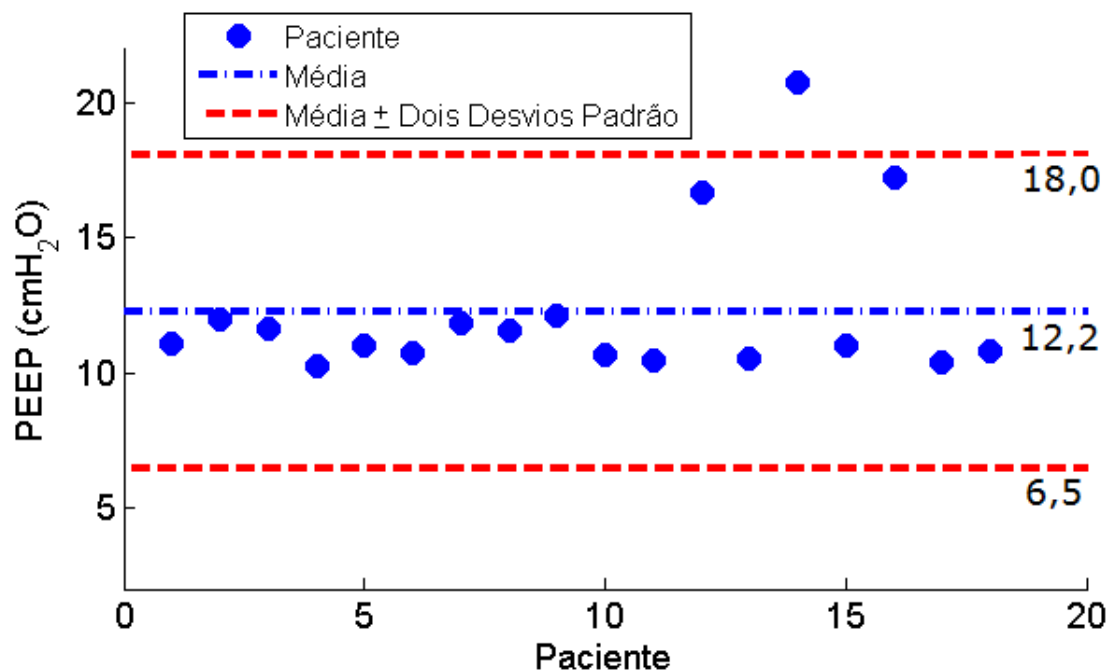


Figura 6.6 – Dispersão dos valores médios individuais da pressão positiva ao final da expiração (PEEP) obtidos nos últimos 20 ciclos respiratórios antes da primeira manobra de recrutamento pulmonar. Observa-se que o paciente 14 comporta-se como *outlier*.

Após exclusão dos *outliers* (pacientes 2 e 14), observou-se, no geral, uma Esr de $34,7 \pm 12,6$ cmH₂O/L, Ppico de $29,2 \pm 5,3$ cmH₂O e PEEP de $11,7 \pm 2,1$ cmH₂O (Tabela 6.6). Também foi observado um %E₂ de $5,8 \pm 14,1$ %, contudo os pacientes 3, 5, 6, 8, 10 e 13 apresentam um padrão de recrutamento cíclico pulmonar (Tabela 6.6).

Tabela 6.6 – Parâmetros da mecânica respiratória no período de *baseline* após exclusão dos pacientes *outliers*:

Variável	Média (± desvio padrão)
Esr (cmH ₂ O/L)	34,7 (12,6)
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	8,0 (2,7)
E ₁ (cmH ₂ O/L)	32,4 (9,7)
%E ₂ (%)	5,8 (14,1)
PEEP (cmH ₂ O)	11,7 (2,1)
V _T (mL/kg)	5,3 (2,0)
Ppico (cmH ₂ O)	29,2 (5,3)
Pmédia (cmH ₂ O)	15,5 (2,6)
R2 Linear	0,992 (0,003)
R2 NLinear	0,993 (0,003)

Esr, elastância do sistema respiratório; Rrs, resistência do sistema respiratório; E₁, componente da elastância não-linear independente do volume; %E₂, fração da proporção não linear da elastância; PEEP, pressão positiva ao final da expiração; V_T, volume corrente; Pmédia, pressão média de vias aéreas; R2, Coeficiente de Determinação - modelo unicompartimental homogêneo; R2_NLinear, Coeficiente de Determinação - modelo unicompartimental volume dependente. Valores do grupo expresso como média ± um desvio padrão.

Para análise da hemodinâmica, nos pacientes nos quais os parâmetros hemodinâmicos foram continuamente adquiridos a FC, PAS, PAD, PAM e PMP correspondem ao valor médio do último minuto da PEEP do período de *baseline*; caso contrário foram obtidos os valores do monitor multiparamétricos imediatamente a MR.

Na Tabela 6.7 observam-se os tipos de drogas vasoativas utilizadas durante a realização do protocolo experimental e os valores da hemodinâmica. Quatorze pacientes encontravam-se em uso contínuo de uma droga simpaticomimética, administrada em infusão contínua, via intravenosa, a uma dose de $0,315 \pm 0,271$ mcg/Kg/min. Quatro pacientes não faziam uso de quaisquer tipo de drogas vasoativas, e um paciente utilizava um vasodilatador, administrado em infusão contínua, via intravenosa, a uma dose 1,478 mcg/Kg/min. Independente da droga vasoativa, a FC e PAM de *baseline* foram, respectivamente, 103 ± 27 bpm e 88 ± 12 mmHg, não sendo observado quaisquer comprometimento hemodinâmico que inviabiliza-se a realização do protocolo ventilatório proposto; contudo, quaisquer possíveis alterações hemodinâmicas induzidas pela PEEP, estavam, possivelmente, comprometidas pelo uso contínuo de drogas vasoativas, durante todo o protocolo experimental.

Tabela 6.7 – Drogas vasoativas em uso durante o protocolo experimental e valores individuais da hemodinâmica obtidos no *baseline*:

Pct	Droga vasoativa (Tipo e dose - mcg/Kg/min)	FC (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	PAM (mmHg)	Ppulso (mmHg)
1	Noradrenalina - 0,397	120	*	*	68	*
2	Noradrenalina - 0,055	118	143	82	106	61
3	-	68	121	71	92	50
4	Noradrenalina - 0,521	107	104	78	88	26
5	Noradrenalina - 0,312	115	114	64	82	51
6	Noradrenalina - 0,057	133	117	87	95	29
7	Noradrenalina - 0,723	121	104	58	71	46
8	Noradrenalina - 0,564	99	143	87	109	56
9	Noradrenalina - 0,731	145	125	82	98	42
10	Noradrenalina - 0,162	122	118	65	86	54
11	-	63	105	52	72	53
12	-	86	116	70	91	46
13	Noradrenalina - 0,005	63	114	63	79	51
14	Noradrenalina - 0,111	112	113	66	82	47
15	-	83	75	57	107	18
16	Nitroprussiato de sódico - 1,478	79	146	75	94	71
17	Noradrenalina - 0,531	147	123	60	82	63
18	Noradrenalina - 0,208	77	114	62	84	52
Média (\pm dp)	-	103 (27)	117 (17)	69 (11)	88 (12)	48 (13)

Pct, Paciente; FC, Frequência Cardíaca; PAS, Pressão Arterial Sistólica; PAD, Pressão Arterial Diastólica; PAM, Pressão Arterial Média e Ppulso, Pressão Arterial Média de Pulso. * Valor não obtido. Valores do grupo expresso como média \pm um desvio padrão.

6.2. AVALIAÇÃO DA MECÂNICA VENTILATÓRIA E HEMODINÂMICA DURANTE A MANOBRA DE RECRUTAMENTO

Para avaliação da MR, utilizamos a média dos parâmetros da mecânica respiratória estimados nos últimos quatro ciclos respiratórios nas PEEPs de 25 e 30 cmH₂O e dos último cinco ciclos respiratórios na PEEPs de 35 cmH₂O. Os parâmetros da mecânica respiratória foram estimados considerando a Equação 13, Equação 15 e Equação 19. Para análise da hemodinâmica, nos pacientes nos quais os parâmetros hemodinâmicos foram continuamente adquiridos a FC e PAM correspondem ao valor médio dos últimos 20 segundos nas PEEPs de 25 e 30 cmH₂O e dos últimos 60 segundos na PEEPs de 35 cmH₂O; caso contrário, os valores foram obtidos do monitor multiparamétrico e anotados em uma planilha ao final de cada degrau de PEEP.

Ressalta-se que o paciente 3 foi excluído, pois constatou-se um erro na gravação da MR previa à manobra de titulação decrescente rápida da PEEP. Além disso, os pacientes 10 e 15 também foram excluídos, pois não foi realizado o segundo passo (PEEP = 30 cmH₂O) da MR previa à manobra de titulação decrescente rápida da PEEP.

Durante a MR previa à manobra de titulação decrescente PEEP (Lenta ou Rápida), não observamos quaisquer alterações hemodinâmicas ou surgimento barotrauma que inviabiliza-se a realização do protocolo.

Independentemente do nível de PEEP, a inclusão de um componente elástico não-linear no modelo unicompartimental homogêneo melhorou significativamente o coeficiente de determinação ($0,979 \pm 0,026$ versus $0,982 \pm 0,024$, $p < 0,001$). Contudo, durante a MR não se constatou nenhuma diferença significativa nos modelos, unicompartimental homogêneo e unicompartimental volume dependente (Tabela 6.8). Além disso, não constatamos quaisquer diferença intergrupo (Lenta versus Rápida) significativa entre os parâmetros da mecânica respiratória, valores pressóricos e V_T , para o mesmo nível de PEEP (25, 30 e 35 cmH₂O). Observamos também, que o recrutamento pulmonar ocasionou uma progressiva redução no V_T e aumento na E_{rs} , sem induzir uma hiperdistensão pulmonar (Tabela 6.8).

Nas Figuras 6.7 à 6.12 observam-se os valores do V_T , R_{rs} , E_{rs} , $\%E_2$, FC e PAM, respectivamente, durante a MR previa à manobra de titulação decrescente lenta e rápida da PEEP.

Tabela 6.8 – Valores da mecânica respiratória e hemodinâmica obtidos no período da manobra de recrutamento (Lenta e Rápida):

	MR.Lenta			MR.Rápida		
	25 cmH ₂ O	30 cmH ₂ O	35 cmH ₂ O	25 cmH ₂ O	30 cmH ₂ O	35 cmH ₂ O
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	9,8 (± 3,2)	9,1 ^{&} (± 3,2)	8,3 (± 2,8)	9,5 (± 3,2)	8,9 (± 3,1)	8,8 (± 3,5)
Esr (cmH ₂ O/L)	62,6 (± 34,0)	74,6 ^{&} (± 37,4)	81,2 ^{&§} (± 38,0)	64,6 (± 47,6)	77,2 ^{&} (± 56,6)	87,0 ^{&§} (± 62,1)
R2 Linear	0,99 (± 0,01)	0,98 (± 0,01)	0,98 (± 0,02)	0,98 (± 0,03)	0,97 (± 0,04)	0,97 (± 0,03)
PEEP (cmH ₂ O)	26,0 (± 1,3)	31,0 ^{&#} (± 1,6)	35,7 ^{&§§#} (± 1,5)	26,0 (± 1,4)	31,1 ^{&#} (± 1,5)	35,7 ^{&§§#} (± 1,5)
Ppico (cmH ₂ O)	41,0 (± 1,0)	46,2 ^{&#} (± 0,9)	50,9 ^{&§§#} (± 1,2)	41,1 (± 0,9)	46,2 ^{&#} (± 1,0)	51,0 ^{&§§#} (± 1,4)
Pmédia (cmH ₂ O)	33,4 (± 1,4)	38,5 ^{&#} (± 1,7)	43,7 ^{&§§#} (± 1,7)	33,2 (± 1,2)	38,5 ^{&#} (± 1,6)	43,4 ^{&§§#} (± 1,8)
V _T (mL/kg)	4,9 (± 2,1)	4,1 ^{&#} (± 1,8)	3,7 ^{&§#} (± 1,8)	5,0 (± 2,2)	4,3 ^{&} (± 1,9)	3,9 ^{&#} (± 2,0)
E ₁ (cmH ₂ O/L)	51,2 (± 30,9)	63,5 ^{&} (± 39,7)	86,2 ^{&§#} (± 59,2)	62,7 (± 49,1)	77,4 ^{&#} (± 60,2)	82,4 [#] (± 62,2)
R2 NLinear	0,99 (± 0,01)	0,99 (± 0,01)	0,98 (± 0,02)	0,98 (± 0,03)	0,98 (± 0,04)	0,98 (± 0,03)
%E ₂ (%)	16,9 (± 26,2)	13,9 (± 28,4)	2,0 (± 26,4)	6,8 (± 24,8)	4,1 (± 27,0)	5,9 (± 28,8)
PAM (mmHg)	83 (± 13)	84 (± 16)	86 (± 20)	87 (± 13)	86 (± 16)	87 (± 21)
FC (bpm)	105 (± 30)	104 (± 30)	108 (± 31)	104 (± 27)	104 (± 27)	108 (± 29)

MR.Lenta e MR.Rápida, Manobra de Recrutamento previa à Manobra de Titulação Decrescente Lenta e Rápida da PEEP, respectivamente; Rrs, resistência do sistema respiratório; Esr, elastância do sistema respiratório; E₁, componente da elastância independente do volume; %E₂, fração da proporção não linear da elastância; V_T, volume corrente; PEEP, pressão positiva ao final da expiração; Pmédia, pressão média de vias aéreas; Ppico, pressão de pico de vias aéreas; PAM, Pressão Arterial Média e FC, Frequência Cardíaca. [&], Diferença intragrupo (Lenta ou Rápida) significativa em relação a PEEP de 25 cmH₂O após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, *p* ≤ 0,01; [§], Diferença intragrupo (Lenta ou Rápida) significativa em relação a PEEP de 30 cmH₂O após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, *p* ≤ 0,04; [#], Diferença intergrupo (Lenta versus Rápida) significativa em relação a PEEP de 25 cmH₂O após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, *p* ≤ 0,03; [§], Diferença intergrupo (Lenta versus Rápida) significativa em relação a PEEP de 30 cmH₂O após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, *p* ≤ 0,04. Três pacientes (paciente 3, 10 e 15) foram excluído desta análise. Valores do grupo expressos como média ± um desvio padrão.

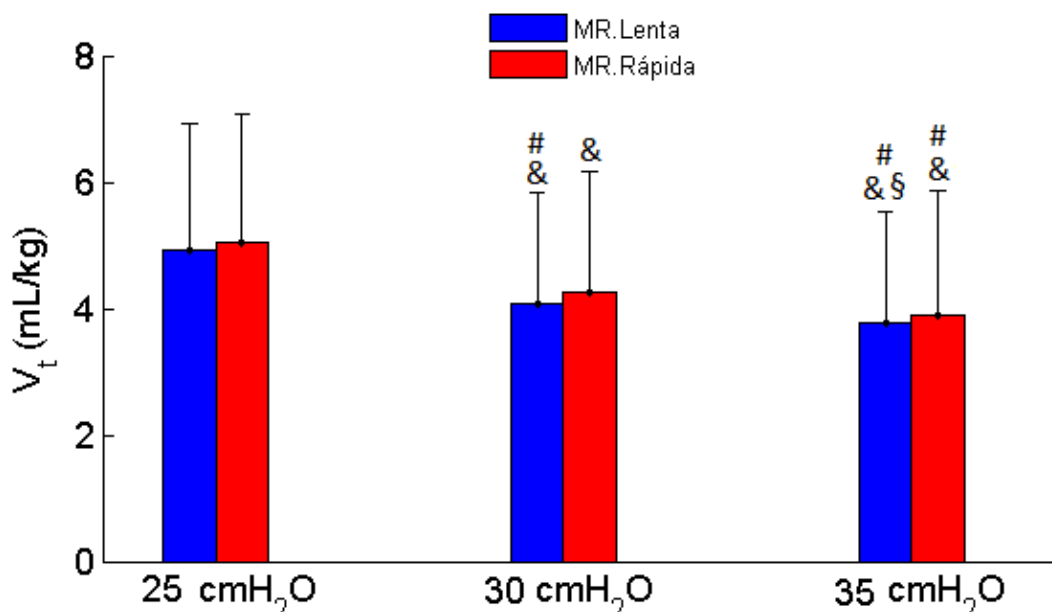


Figura 6.7 – Comparação do Volume Corrente (V_T) obtido durante a manobra de recrutamento previa a manobra de titulação decrescente lenta (azul) e rápida (vermelha) da PEEP. MR.Lenta e MR.Rápida, Manobra de recrutamento previa à manobra de titulação decrescente lenta e rápida da PEEP, respectivamente; &, Diferença intragrupo (Lenta ou Rápida) significativa em relação a PEEP de 25 cmH₂O após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, $p < 0,001$; §, Diferença intragrupo (Lenta ou Rápida) significativa em relação a PEEP de 30 cmH₂O após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, $p = 0,03$; #, Diferença intergrupo (Lenta versus Rápida) significativa em relação a PEEP de 25 cmH₂O após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, $p < 0,001$. Três pacientes (pacientes 3, 10 e 15) excluído desta análise. Valores do grupo expressos como média e desvio padrão.

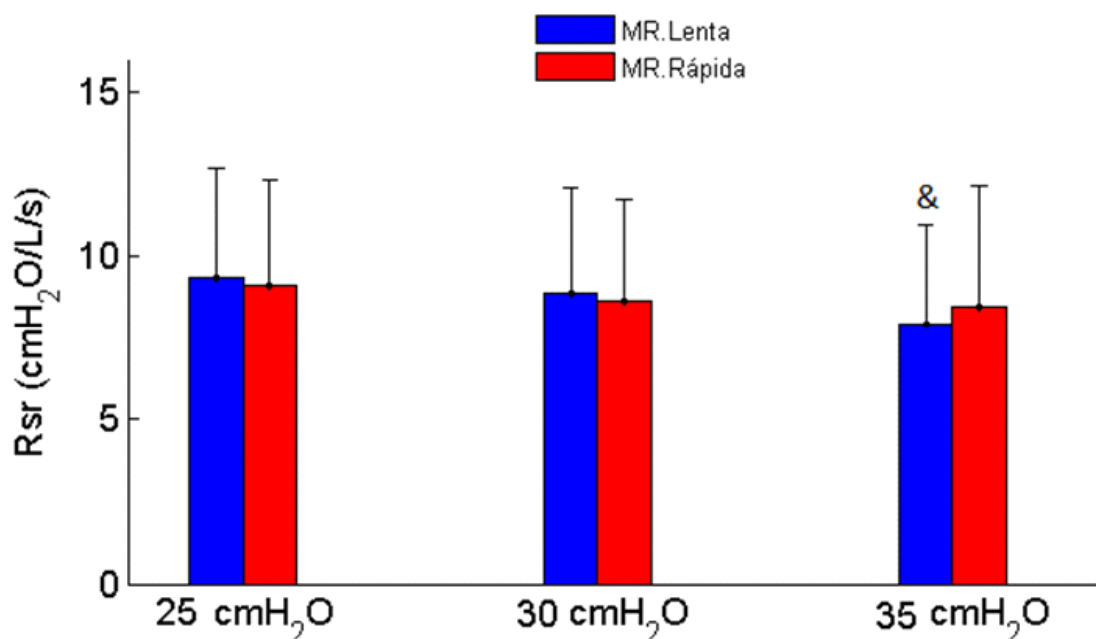


Figura 6.8 – Comparação da Resistência do Sistema Respiratória (R_{sr}) obtida durante a manobra de recrutamento previa a manobra de titulação decrescente lenta (azul) e rápida (vermelha) da PEEP. MR.Lenta e MR.Rápida, Manobra de recrutamento previa à manobra de titulação decrescente lenta e rápida da PEEP, respectivamente; &, Diferença intragrupo (Lenta ou Rápida) significativa em relação a PEEP de 25 cmH₂O após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, $p = 0,01$. Três pacientes (pacientes 3, 10 e 15) excluído desta análise. Valores do grupo expressos como média e desvio padrão.

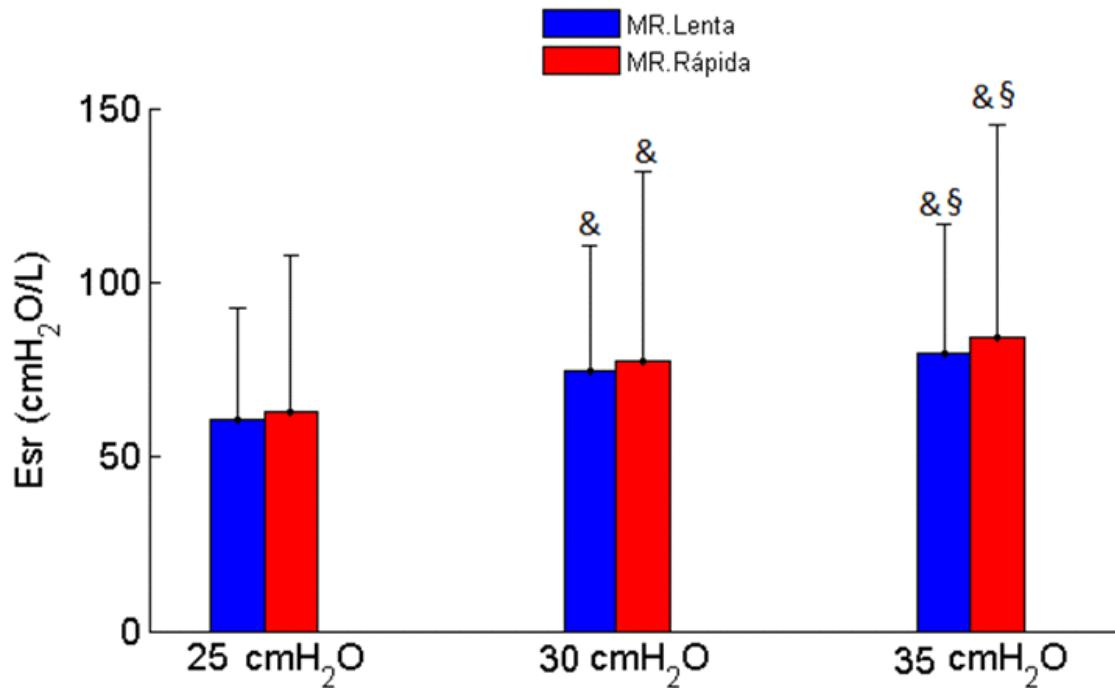


Figura 6.9 – Comparação da Elastância do Sistema Respiratório (Esr) obtida durante a manobra de recrutamento previa a manobra de titulação decrescente lenta (azul) e rápida (vermelha) da PEEP. MR.Lenta e MR.Rápida, Manobra de recrutamento previa à manobra de titulação decrescente lenta e rápida da PEEP, respectivamente; &, Diferença intragrupo (Lenta ou Rápida) significativa em relação a PEEP de 25 cmH₂O após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, $p < 0,001$; §, Diferença intragrupo (Lenta ou Rápida) significativa em relação a PEEP de 30 cmH₂O após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, $p \leq 0,04$. Três pacientes (pacientes 3, 10 e 15) excluído desta análise. Valores do grupo expressos como média e desvio padrão.

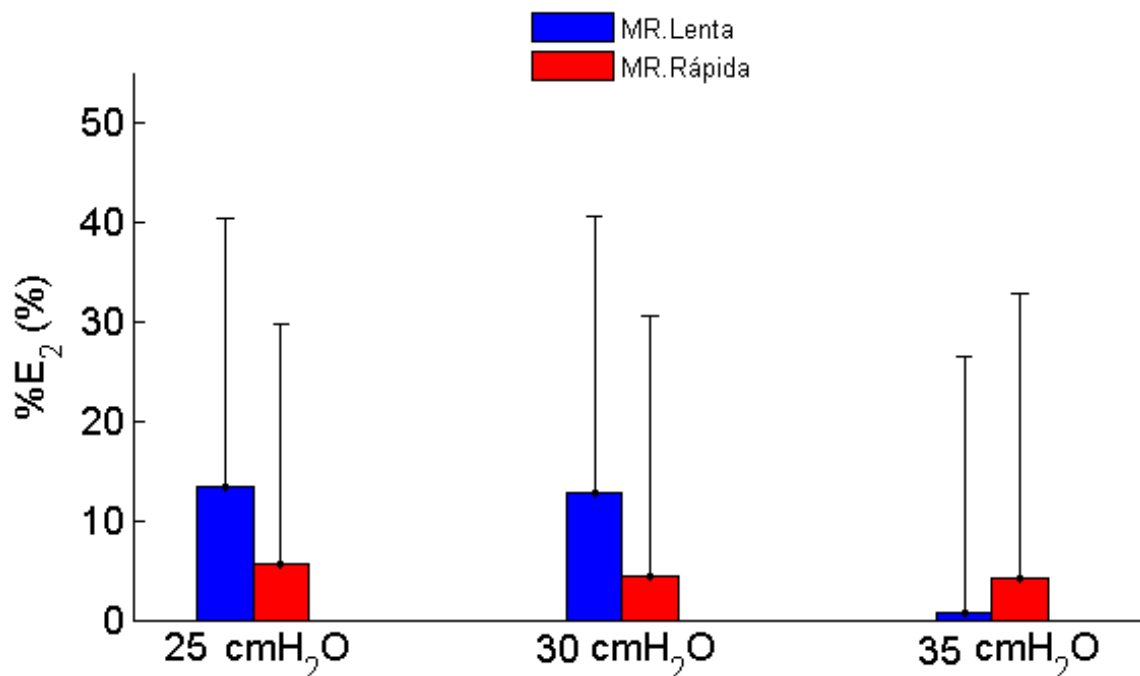


Figura 6.10 – Comparação da Fração da Elastância não linear do Sistema Respiratório(%E₂) obtida durante a manobra de recrutamento previa a manobra de titulação decrescente lenta (azul) e rápida (vermelha) da PEEP. MR.Lenta e MR.Rápida, Manobra de recrutamento previa à manobra de titulação decrescente lenta e rápida da PEEP, respectivamente. Três pacientes (pacientes 3, 10 e 15) excluído desta análise. Valores do grupo expressos como média e desvio padrão.

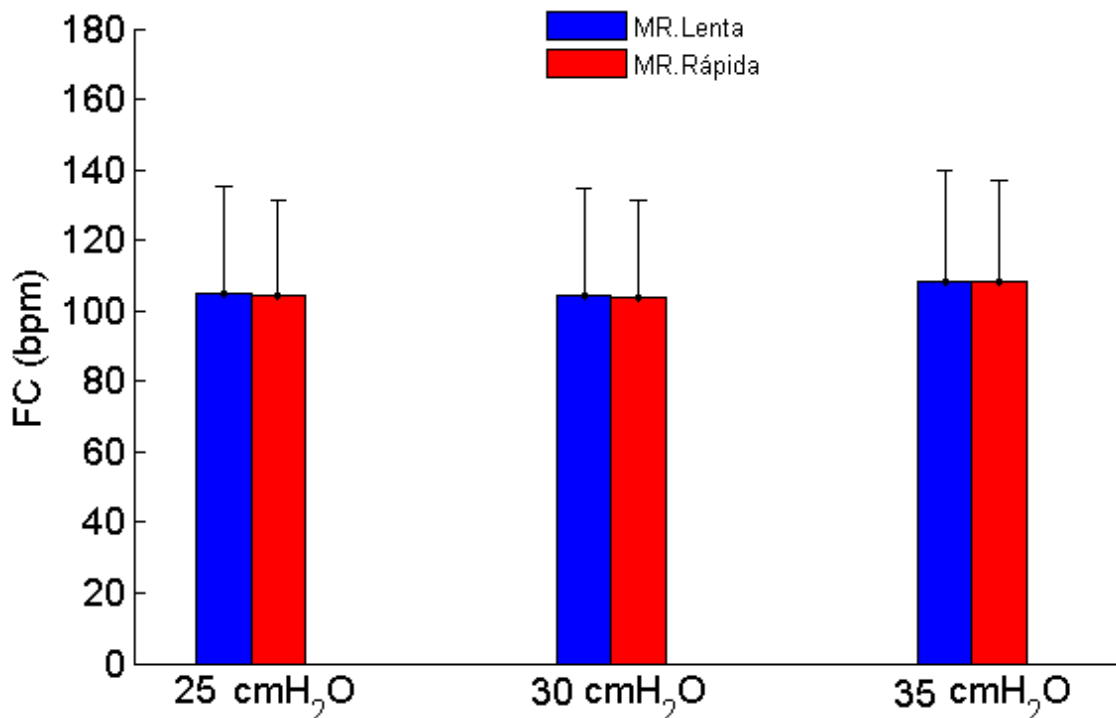


Figura 6.11 – Comparação da Frequência Cardíaca (FC) obtida durante a manobra de recrutamento previa a manobra de titulação decrescente lenta (azul) e rápida(vermelha) da PEEP. MR.Lenta e MR.Rápida, Manobra de recrutamento previa à manobra de titulação decrescente lenta e rápida da PEEP, respectivamente. Três pacientes (pacientes 3, 10 e 15) excluído desta análise. Valores do grupo expressos como média e desvio padrão.

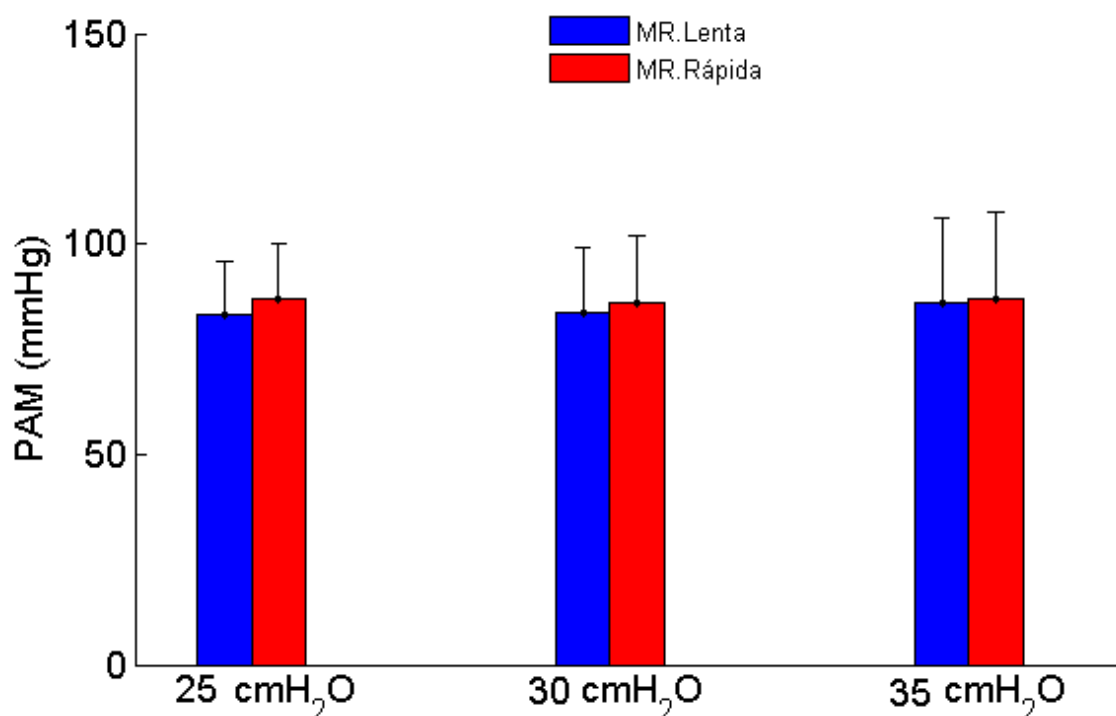


Figura 6.12 – Comparação da Pressão Arterial Média (PAM) obtida durante a manobra de recrutamento previa a manobra de titulação decrescente lenta (azul) e rápida(vermelha) da PEEP. MR.Lenta e MR.Rápida, Manobra de recrutamento previa à manobra de titulação decrescente lenta e rápida da PEEP, respectivamente. Três pacientes (pacientes 3, 10 e 15) excluído desta análise. Valores do grupo expressos como média e desvio padrão.

Embora não tenha sido realizada nenhuma gasometria arterial para avaliação das trocas gasosas durante a MR, utilizamos os parâmetros de trocas gasosas obtidas nos períodos de *Baseline* com uma F_{iO_2} de 1,0 - período pré-MR - e no primeiro degrau de da manobra de titulação decrescente da PEEP - período pós-MR. Além disso, para esta análise, todos os pacientes foram incluídos, independentemente da sua exclusão na avaliação da mecânica ventilatória e da hemodinâmica durante o período de *Baseline* (pacientes 2 e 14) e MR (pacientes 3, 10 e 15).

A combinação da MR e PEEP de 25 cmH₂O promoveu um significativo aumento na PaCO₂, 48,63 ± 14,7 mmHg *versus* 53,43 ± 20,6 mmHg, $p = 0,043$, resultando em uma acidose respiratória. Além disso, também induziu um significativo aumento na PaO₂, 199,91 ± 80,4 mmHg *versus* 276,37 ± 98,2 mmHg, $p < 0,001$ (Tabela 6.9).

Tabela 6.9 – Valores de troca gasosas no período pré e pós manobra de recrutamento:

Variável	Pré_MR	Pós_MR
pH	7,35 (± 0,2)	7,29 (± 0,1)
PaCO ₂ (mmHg)	48,63 (± 14,7)	53,43* (± 20,6)
PaO ₂ (mmHg)	198,24 (± 78,1)	276,37* (± 98,2)
BE	0,26 (± 9,6)	-0,36 (± 13,0)
HCO ₃ ⁻ (µmol/L)	25,68 (± 8,8)	26,22 (± 12,2)
Lactato (µmol/L)	1,50 (± 0,8)	1,36* (± 0,7)
F _i O ₂	1,0	1,0
PEEP	12,3 (± 2,9)	25,4* (± 0,6)

Pré-MR e Pós-MR, Valores de Troca Gasosas obtidas nos períodos de *Baseline* e do primeiro degrau de da manobra de titulação decrescente da PEEP (25 cmH₂O), respectivamente; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂, pressão parcial arterial de oxigênio; BE, base em excesso; HCO₃⁻, íon bicarbonato; F_iO₂, fração inspiratória de oxigênio; PEEP, Pressão Positiva ao Final da Expiração. Valores do grupo expresso como média ± um desvio padrão.* Diferença significativa em relação ao período Pré_MR, $p \leq 0,04$.

Também avaliamos a efetividade da MR através de um índice proposto por Borges *et al.* [59]; para isto avaliamos os parâmetros da trocas gasosas obtida ao final do primeiro degrau da manobra de titulação decrescente da PEEP - período pós-MR. Conforme observado na Figura 6.13, somente em quatro pacientes o índice PaO₂+PaCO₂ apresentou valores compatíveis para um efetivo recrutamento.

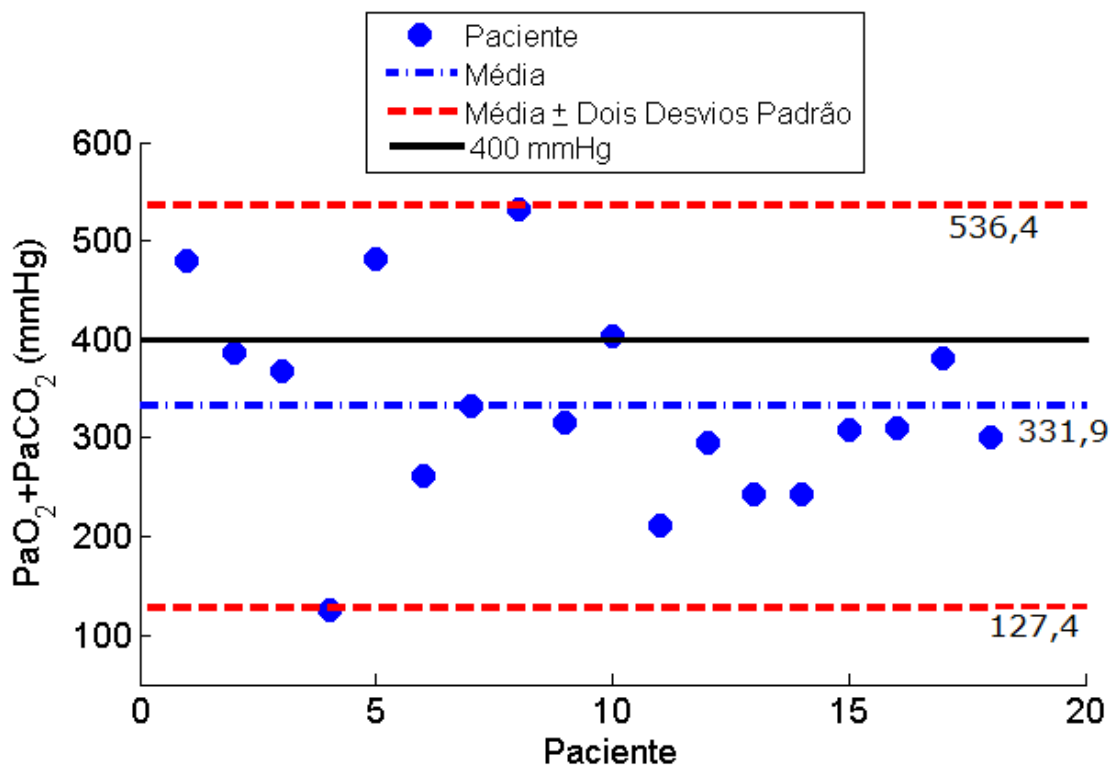


Figura 6.13 – Distribuição dos valores individuais do índice pressão parcial arterial de oxigênio e parcial de dióxido de carbono ($\text{PaO}_2 + \text{PaCO}_2$) obtido no período pós manobra de recrutamento.

Interessantemente, a partir do modelo de regressão proposto por Reske *et al.* [103], Equação 22, estimamos a fração de *shunt* predita no período de Pré-MR e Pós-MR (Tabela 6.10). Observa-se que a combinação da MR e PEEP de 25 cmH₂O promoveu uma significativa redução da fração de *shunt* predita, $34,73 \pm 12,98$ % *versus* $24,51 \pm 11,96$, $p < 0,001$; contudo, em três pacientes (paciente 2, 4 e 12) houve um aumento da fração de *shunt* predita, provavelmente, devido a hiperdistensão induzida pela PEEP, redistribuição do fluxo sanguíneo para regiões pobremente aeradas.

$$\ln\left(\frac{\text{CT Shunt}}{100\% - \text{CT Shunt}}\right) = 0,79 - 0,00735 \cdot \left(\frac{\text{PaO}_2}{\text{FIO}_2}\right) \quad (22)$$

onde: \ln , CT *Shunt* e $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ são, respectivamente, logaritmo natural, Fração de Shunt Predita e relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio.

Tabela 6.10 – Valores da fração de *shunt* predita calculadas nos períodos Pré_MR e Pós_MR:

Paciente	Pré_MR	Pós_MR
1	28,22	9,25
2	17,75	20,27
3	21,37	15,56
4	54,76	55,78
5	18,36	8,87
6	46,84	36,06
7	45,09	22,31
8	21,03	5,96
9	35,79	28,89
10	25,20	15,37
11	52,48	37,32
12	26,68	30,12
13	41,89	29,50
14	54,67	31,85
15	48,80	24,58
16	30,12	21,46
17	24,99	21,83
18	31,05	26,25
Média (std)	34,73 (± 12,98)	24,51 (± 11,96)

Pré-MR e Pós-MR, Período de *Baseline* com uma F_{iO_2} de 100% e primeiro degrau de da Manobra de Titulação Decrescente da PEEP (25 cmH₂O), respectivamente. Valores do grupo expresso como média ± um desvio padrão. * Diferença significativa em relação ao período Pré_MR, $p \leq 0,001$.

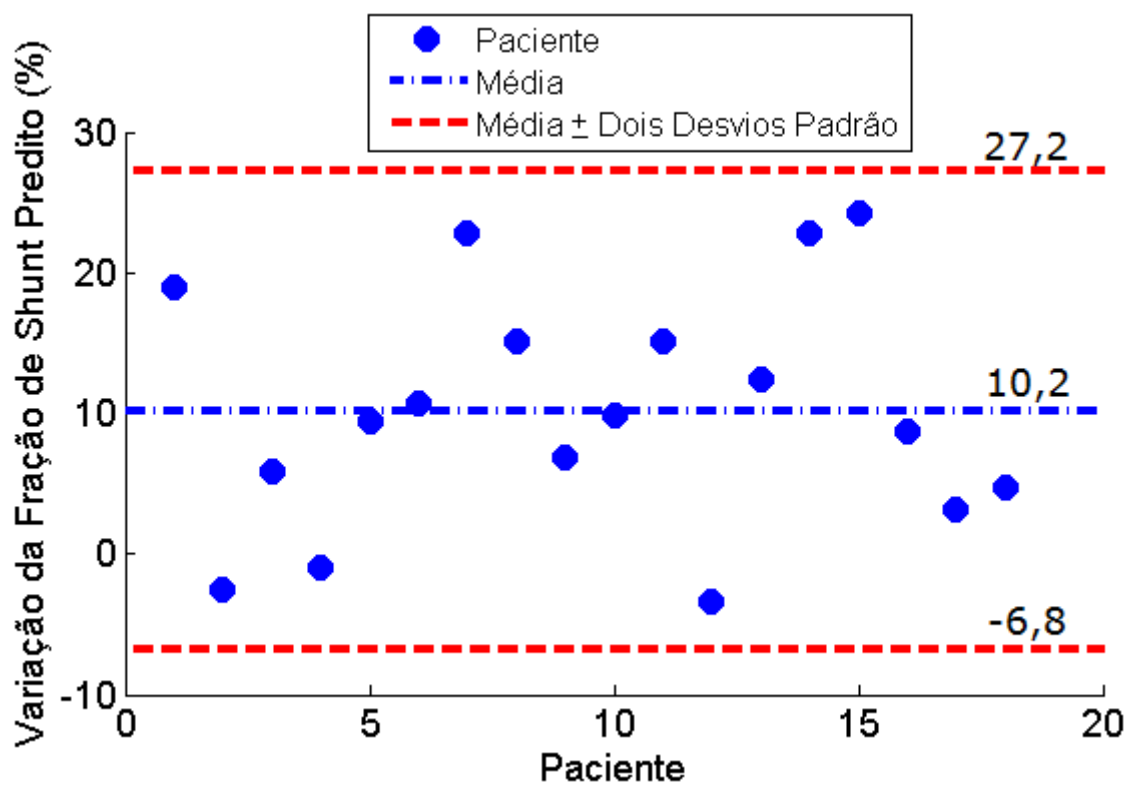


Figura 6.14 – Valores individuais da variação da fração de *shunt* predita estimadas durante os períodos Pré_MR e Pós_MR

6.3. AVALIAÇÃO DA MECÂNICA VENTILATÓRIA E HEMODINÂMICA DURANTE A MANOBRA DE TITULAÇÃO DECRESCENTE LENTA DA PEEP E TITULAÇÃO DECRESCENTE RÁPIDA DA PEEP

A análise dos parâmetros da mecânica respiratória foi feita utilizando-se os últimos cinco ciclos respiratórios em cada degrau de PEEP. A Rsr e Esr foram estimadas com o método MMQ considerando o modelo unicompartimental homogêneo (Equação 13); adicionalmente, o E_1 e o $\%E_2$ foram estimados considerando as Equações 15 e 19, respectivamente.

Nos pacientes nos quais os parâmetros hemodinâmicos foram continuamente adquiridos, a FC, PAS, PAD, PAM e PMP correspondem ao valor médio dos últimos 30 segundos de cada nível de PEEP; caso contrário, os valores foram obtidos do monitor multiparamétricos e anotados em uma planilha ao final do degrau de PEEP durante a titulação decrescente lenta e rápida.

Nas Figuras 6.15 à 6.20 visualizamos a dinâmica individual da Rrs e Ers em função da PEEP, durante as manobras de titulações lenta (azul) e rápida (vermelha). Além disso, nos ANEXO III (Tabelas 1 à 18) observam-se os valores individuais de todos os parâmetros da mecânica respiratória, hemodinâmica e troca gasosa durante a manobra de titulação lenta e rápida da PEEP.

Quando analisamos o comportamento da Rrs durante as estratégias de titulações decremental da PEEP, observamos, no geral, uma similar variação na dinâmica da Rrs durante as estratégias (Lenta e Rápida), com um significativo efeito da variação da PEEP (Titulação Decrescente), exceto para o paciente 6. Além disso, em três pacientes (3, 9 e 10) não houve uma significativa diferença em relação ao efeito titulação (Lenta *versus* Rápida). Em 28% dos pacientes (pacientes 1, 6, 8, 9, 10) a análise da interação dos efeitos Titulação (Lenta *versus* Rápida) e PEEP (Titulação Decrescente) não teve um efeito significativo (Figuras 6.15 à 6.17).

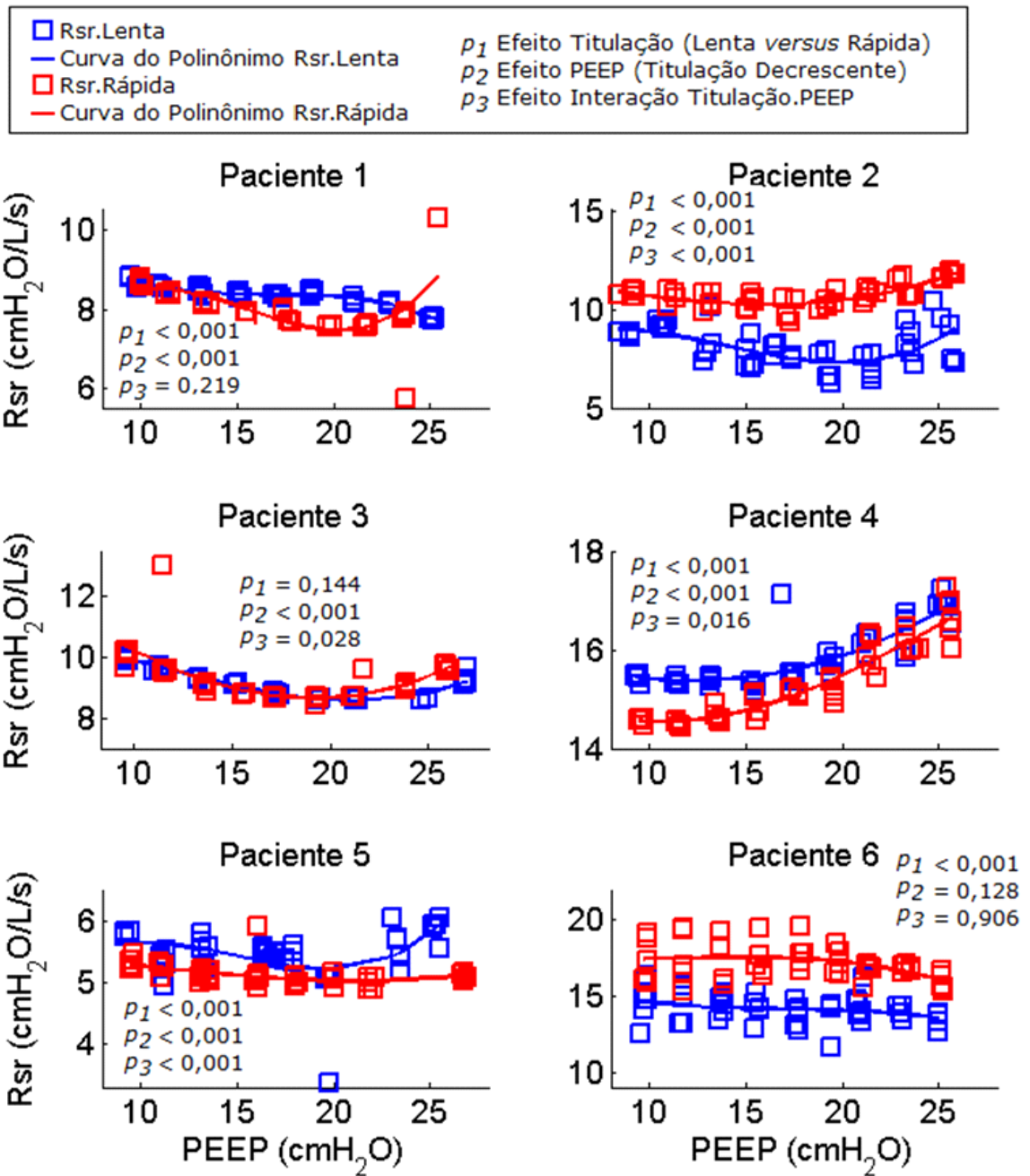


Figura 6.15 – Resistência do Sistema Respiratório (Rsr) em função da PEEP nos pacientes 1 a 6, durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelho, representam, respectivamente, as curva do polinômio de terceira ordem ajustado aos dados da Resistência do Sistema Respiratório durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). p_1 , p_2 e p_3 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

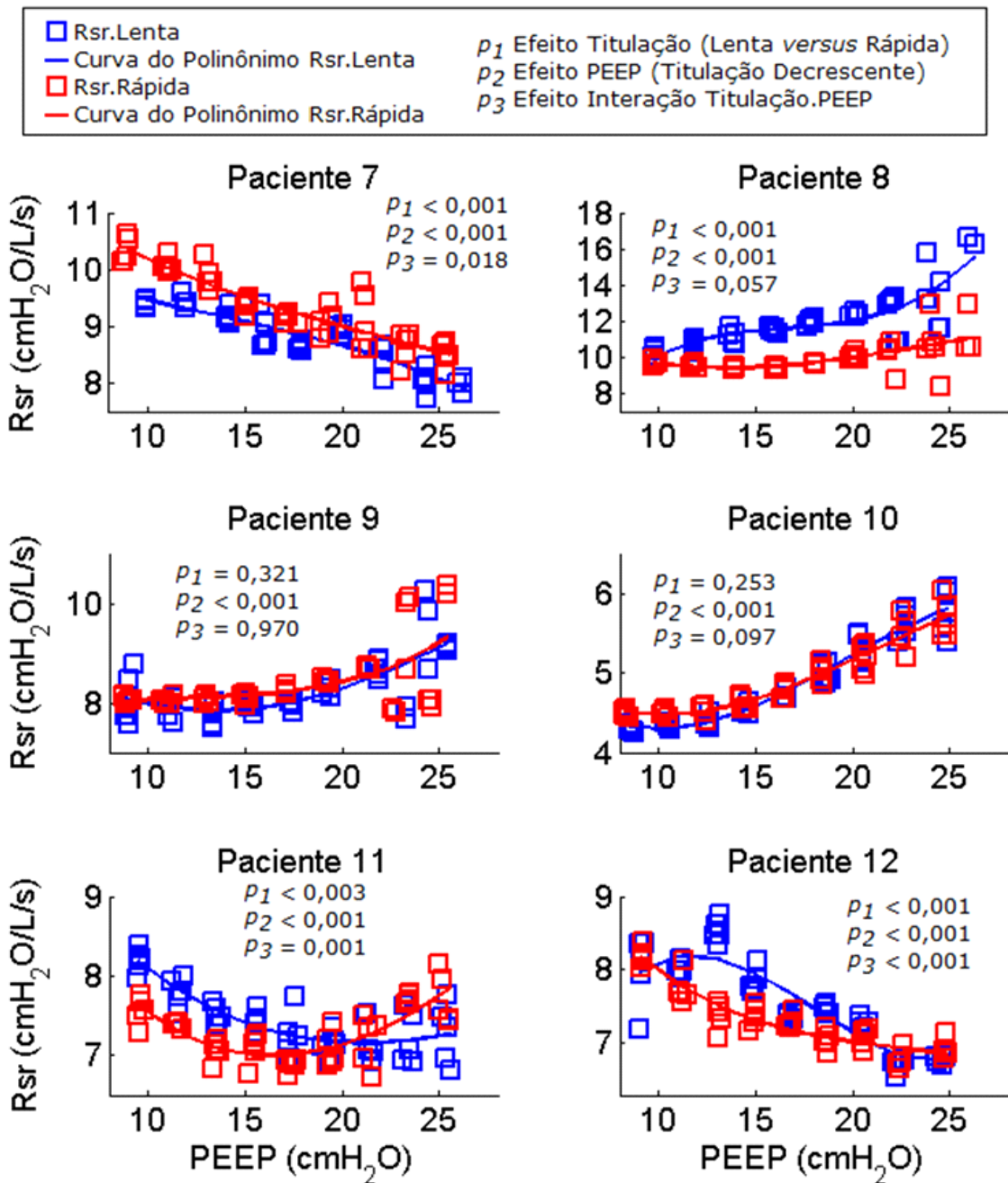


Figura 6.16 – Resistência do Sistema Respiratório (Rsr) em função da PEEP nos pacientes 7 a 12, durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelho, representam, respectivamente, as curva do polinômimo de terceira ordem ajustado aos dados da Resistência do Sistema Respiratório durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). p_1 , p_2 e p_3 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

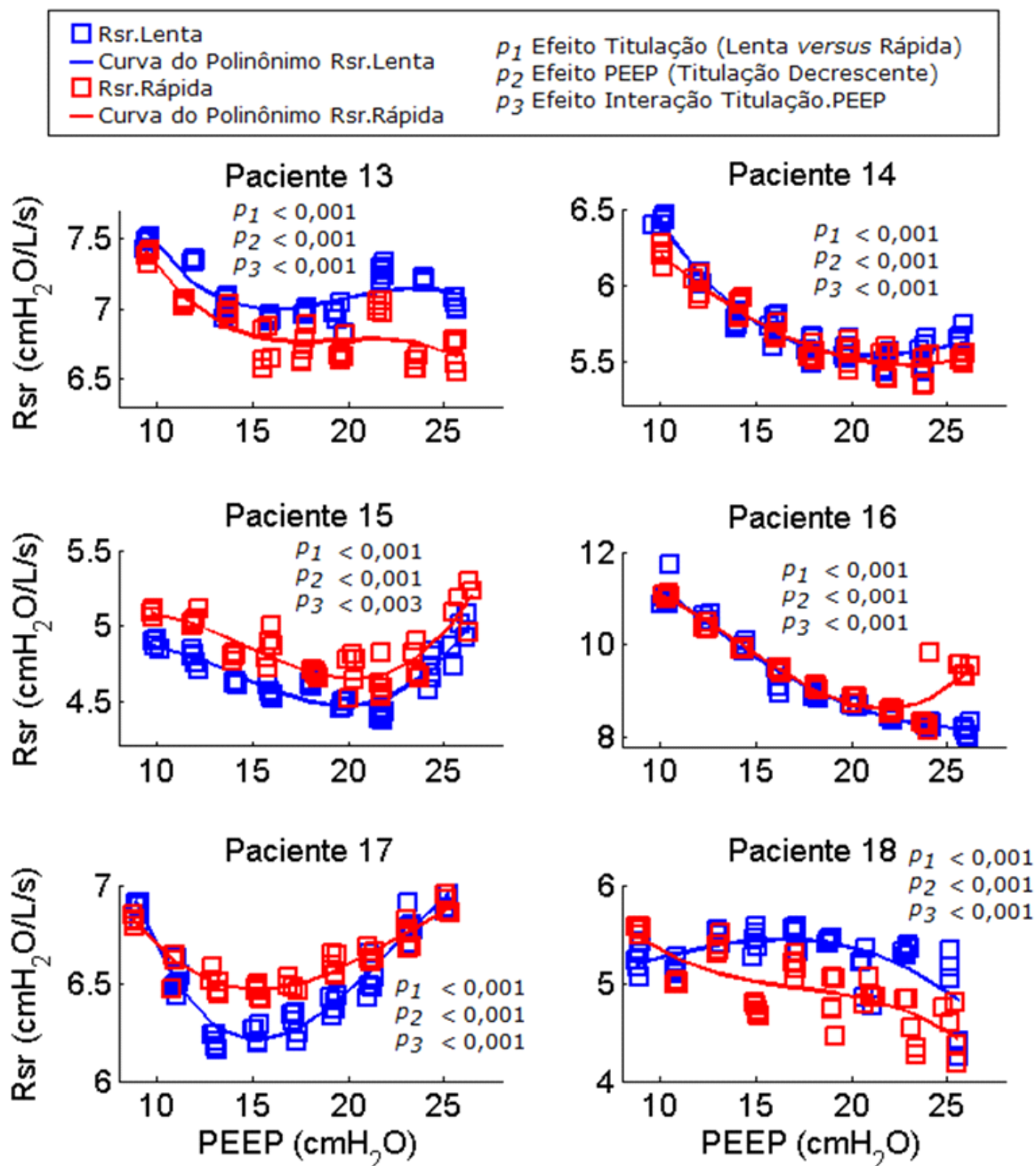


Figura 6.17 – Resistência do Sistema Respiratório (Rsr) em função da PEEP nos pacientes 13 a 18, durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelho, representam, respectivamente, as curva do polinômimo de terceira ordem ajustado aos dados da Resistência do Sistema Respiratório durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). p_1 , p_2 e p_3 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

Independente do paciente, constatou-se um significativo efeito da variação da PEEP (Titulação Decrescente) sob a Esr. Uma similar variação na dinâmica da Esr durante as estratégias de titulações (Lenta e Rápida) também foi observada; entretanto, somente em três pacientes (2, 8 e 9) não houve uma significativa diferença em relação ao efeito titulação (Lenta *versus* Rápida) (Figuras 6.18 à 6.20).

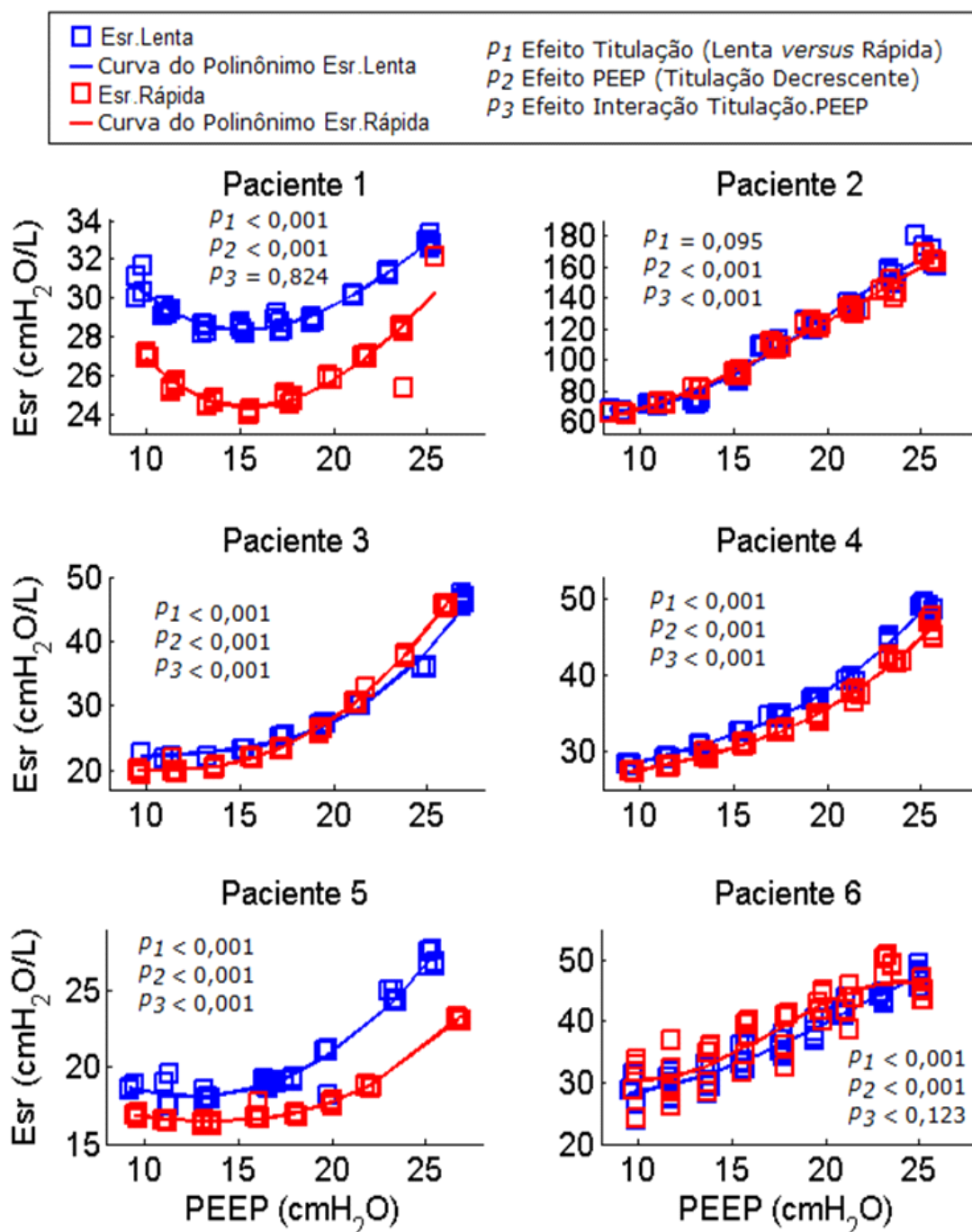


Figura 6.18 – Elastância do Sistema Respiratório (Esr) em função da PEEP nos pacientes 1 a 6, durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelho, representam, respectivamente, as curva do polinômio de terceira ordem ajustado aos dados da Elastância do Sistema Respiratório durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). p_1 , p_2 e p_3 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta *versus* Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

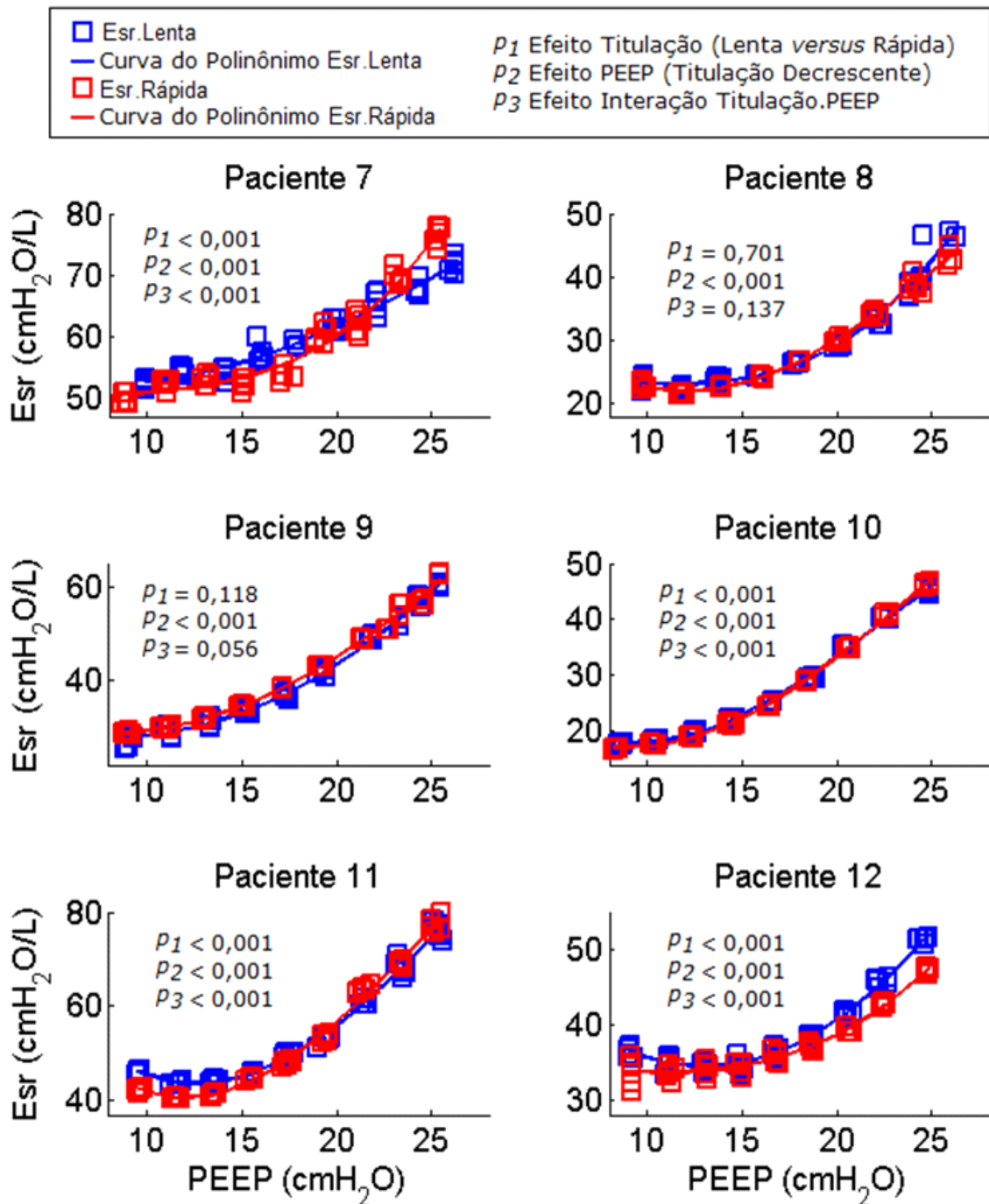


Figura 6.19 – Elastância do Sistema Respiratório (Esr) em função da PEEP nos pacientes 7 a 12, durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelho, representam, respectivamente, as curva do polinômio de terceira ordem ajustado aos dados da Elastância do Sistema Respiratório durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). p_1 , p_2 e p_3 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

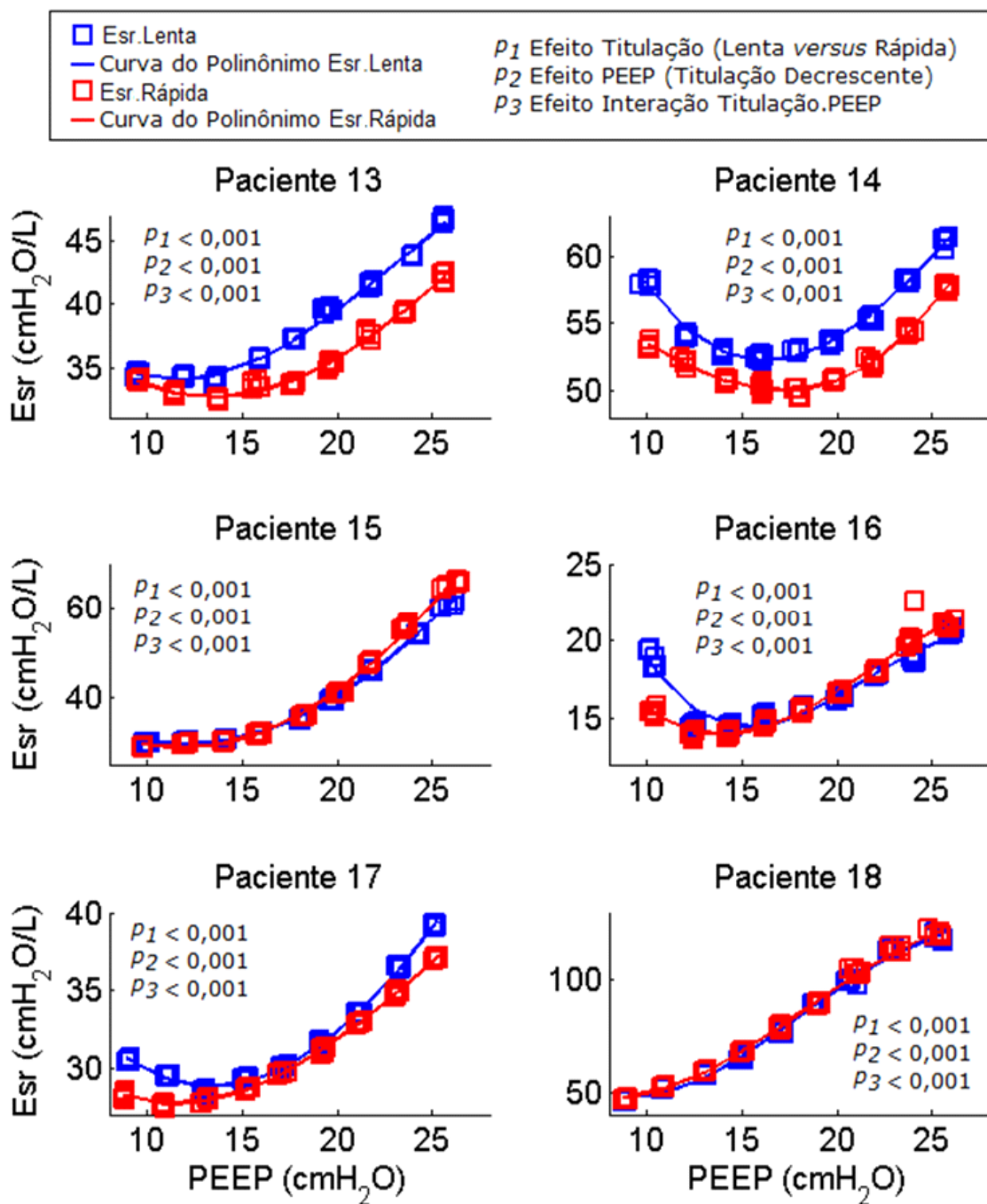


Figura 6.20 – Elastância do Sistema Respiratório (Esr) em função da PEEP nos pacientes 13 a 18, durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelha, representam, respectivamente, as curva do polinômimo de terceira ordem ajustado aos dados da Elastância do Sistema Respiratório durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). p_1 , p_2 e p_3 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

Possivelmente, nos pacientes 10, 11, 15 e 18, uma constante e pequena diferença nos valores da Ers (Lenta *versus* Rápida) durante a titulação da PEEP, tenham ocasionado o significativo efeito Titulação. De fato, observa-se na Figura 6.21 a constante e pequena diferença da Ers (Lenta *versus* Rápida) durante a titulação da PEEP, nos pacientes 10 (painel superior) e 18 (painel inferior).

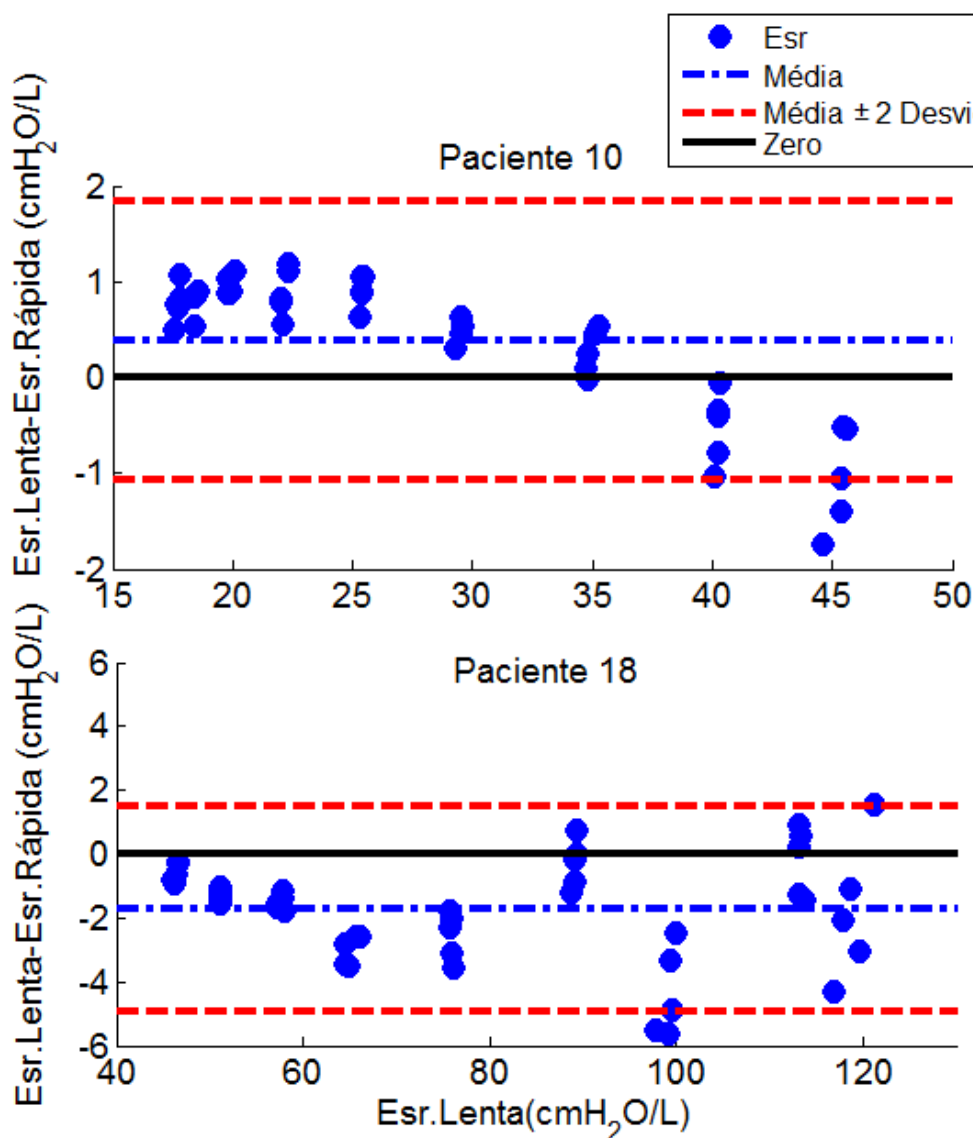


Figura 6.21 – *Bland-altman* da diferença entre os valores da Elastância (Lenta-Rápida), ciclo à ciclo, durante a Manobra de Titulação da PEEP, nos pacientes 10 (painel superior) e 18 (painel inferior). O círculo em azul representa o valor da diferença entre as Ers (Lenta - Rápida) em cada ciclo respiratório analisado e a linha tracejada em azul a média da diferença entre as Ers (Lenta - Rápida). As linhas tracejadas em vermelho representam a média \pm dois desvios padrão da diferença entre as Ers (Lenta - Rápida) e, finalmente, a linha contínua em preto representa a ausência de diferença entre as Ers (Lenta - Rápida).

Na Figura 6.22 observar-se as diferenças individuais entre as PEEPminEsr (Lenta *versus* Rápida), e na Tabela 6.11 os valores individuais da PEEPminEsr e os respectivos valores da elastância (Esr_PEEPmin). Embora tenha sido observada uma diferença estatisticamente significante no valor da elastância ao nível da PEEPminEsr entre os grupos, Lenta *versus* Rápida, $33,2 \pm 14,2$ cmH₂O/L *versus* $31,9 \pm 13,6$ cmH₂O/L, $p = 0,003$, esta não representa relevância clínica significativa. Além disso, nenhuma diferença significativa foi observada nos valores da PEEPminEsr, $11,7 \pm 2,5$ cmH₂O *versus* $11,4 \pm 2,7$ cmH₂O, $p = 0,463$.

Tabela 6.11 – Valores individuais da PEEP e da elastância ao nível da PEEP de mínima elastância, durante a titulação lenta e rápida:

Pct	PEEPminEsr		Esr_PEEPmin	
	Lenta	Rápida	Lenta	Rápida
1	15,1	15,4	28,3	24,3
2	9,0	8,4	67,6	63,2
3	9,7	11,4	22,0	19,9
4	9,3	9,4	28,1	27,3
5	13,2	13,6	18,1	16,4
6	9,6	9,9	28,3	30,4
7	9,9	8,6	52,7	50,5
8	11,8	12,0	23,1	21,9
9	8,9	8,7	27,6	28,6
10	8,8	8,5	17,9	17,1
11	13,4	11,7	43,8	40,6
12	13,1	11,1	34,4	33,6
13	11,8	13,7	34,0	32,6
14	16,1	17,8	52,2	50,0
15	12,0	11,8	29,5	28,7
16	16,1	14,2	14,4	13,9
17	13,2	10,9	28,8	27,7
18	9,0	8,8	47,5	47,6
Média (\pm dp)	11,7 (2,5)	11,4 (2,7)	33,2 (14,2)*	31,9 (13,6)

PEEPminEsr, valor da PEEP de mínima elastância; Ers_PEEPmin, valor mínimo da elastância.
 * Diferença estatisticamente significante em relação à Titulação Decrescente Rápida da PEEP, $p = 0,0027$. Valores do grupo expresso como média \pm um desvio padrão.

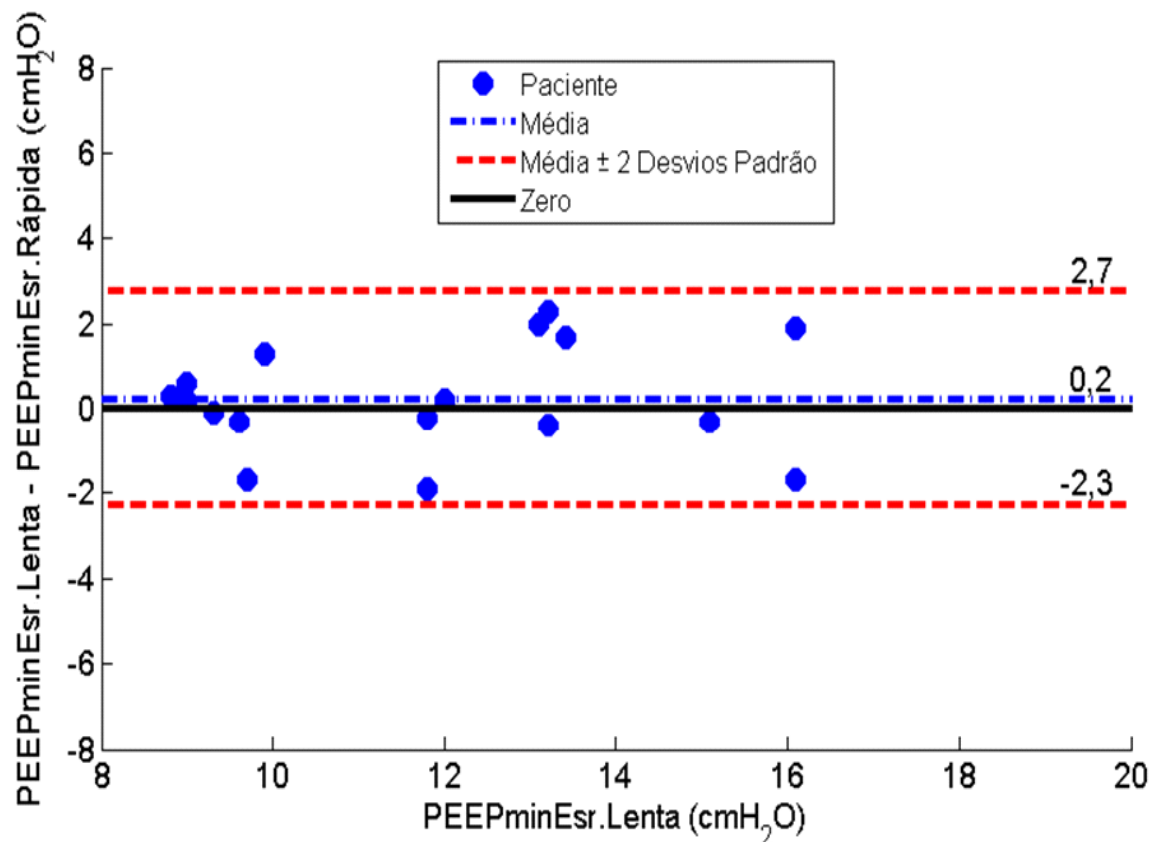


Figura 6.22 – *Bland-altman* da diferença entre os valores da PEEP de mínima elastância de todos os pacientes na Manobra de Titulação Decrescente Lenta e Rápida da PEEP. O círculo em azul representa o valor da diferença entre as PEEPminEsr (Lenta - Rápida) de cada paciente e a linha tracejada em azul a média da diferença entre as PEEPminEsr (Lenta - Rápida). As linhas tracejadas em vermelho representam a média \pm dois desvios padrão da diferença entre as PEEPminEsr (Lenta - Rápida) e, finalmente, a linha contínua em preto representa a ausência de diferença entre as PEEPminEsr (Lenta - Rápida).

No geral, após normalização dos valores da elastância durante a titulação decrescente da PEEP, paciente a paciente, observamos uma similar variação na dinâmica do valor médio da Esr durante as estratégias de titulações (Lenta e Rápida) dos pacientes ditos recrutáveis - PEEPminEsr > 12 cmH₂O, pacientes 1, 5, 11, 12, 14,16 e 17 - e não-recrutáveis - PEEPminEsr \leq 12 cmH₂O, pacientes 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 15 e 18 (Figura 6.23).

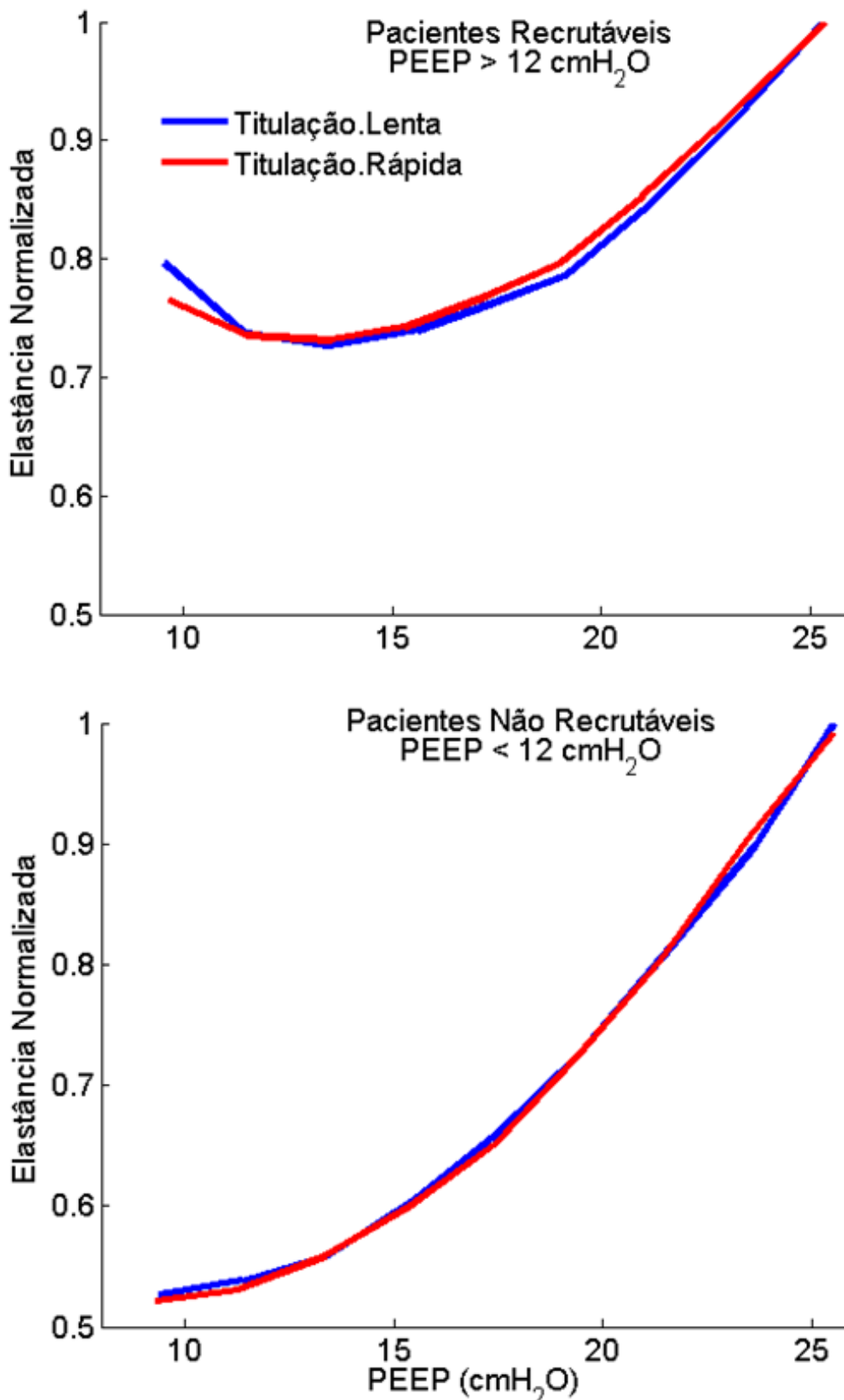


Figura 6.23 – Valor médio da elastância do Sistema Respiratório normalizada em função da PEEP do grupo de pacientes ditos recrutáveis, PEEP_{minErs} > 12 cmH₂O (pacientes 1, 5, 11, 12, 14,16 e 17), painel superior, e dos pacientes não-recrutáveis (pacientes 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 13, 15 e 18), painel inferior, durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha).

A dinâmica, individual, do componente da E₁ em função da PEEP é visto nas Figuras 6.24 à 6.26. No geral, também observou-se uma similar variação no E₁

durante as estratégias de titulações (Lenta e Rápida). Além disso, em todos os pacientes, observou-se um significativo efeito da variação da PEEP (Titulação Decrescente); todavia, nos paciente 5, 9, 10, 11, 12, 13 e 15 não constatou-se uma significativa influência do efeito Titulação (Lenta *versus* Rápida). A interação entre os efeitos Titulação e PEEP (Titulação.PEEP), não ocasionou nenhuma diferença estatisticamente significativa nos pacientes 4, 6, 8, 9 e 10.

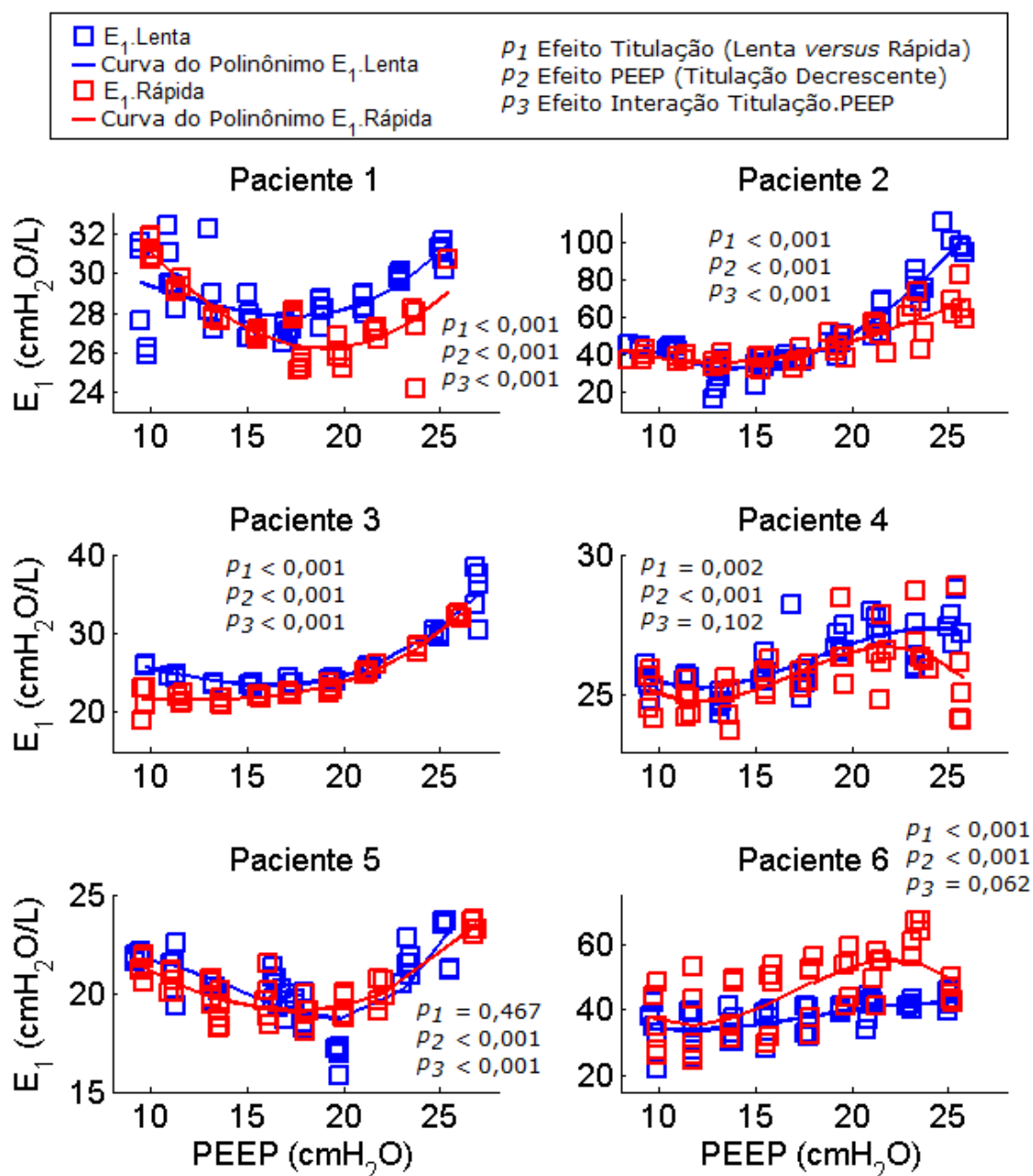


Figura 6.24 – Componente da Elastância não linear independente do volume (E_1) em função da PEEP nos pacientes 1 a 6, durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelho, representam, respectivamente, as curva do polinômio de terceira ordem ajustado aos dados do (E_1) durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). p_1 , p_2 e p_3 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta *versus* Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

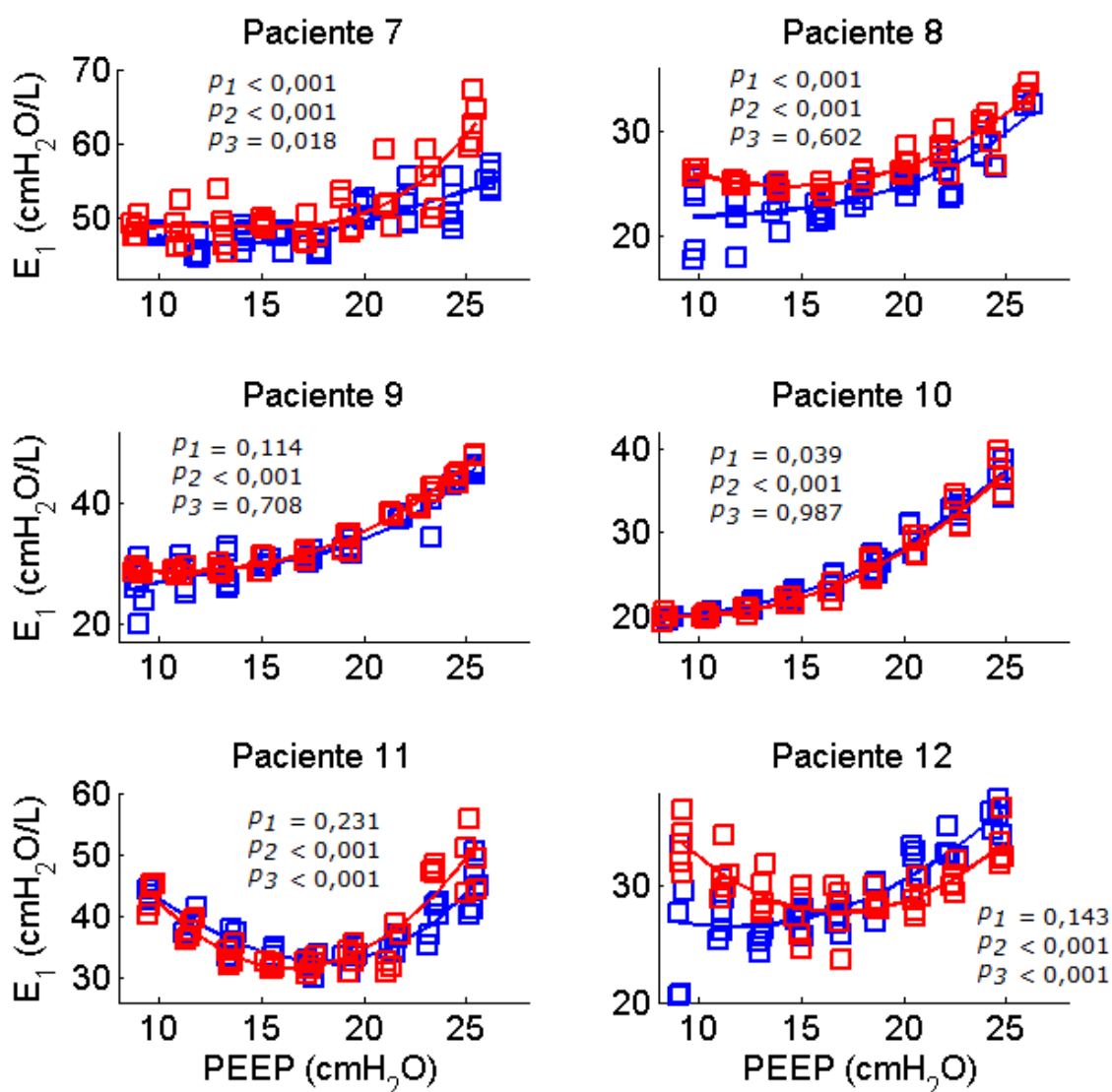
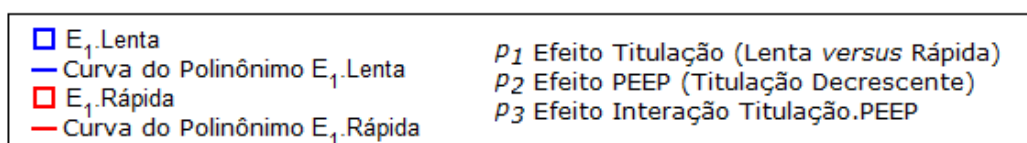


Figura 6.25 – Componente da Elastância não linear independente do volume (E_1) em função da PEEP nos pacientes 7 a 12, durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelho, representam, respectivamente, as curva do polinômimo de terceira ordem ajustado aos dados do (E_1) durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). p_1 , p_2 e p_3 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

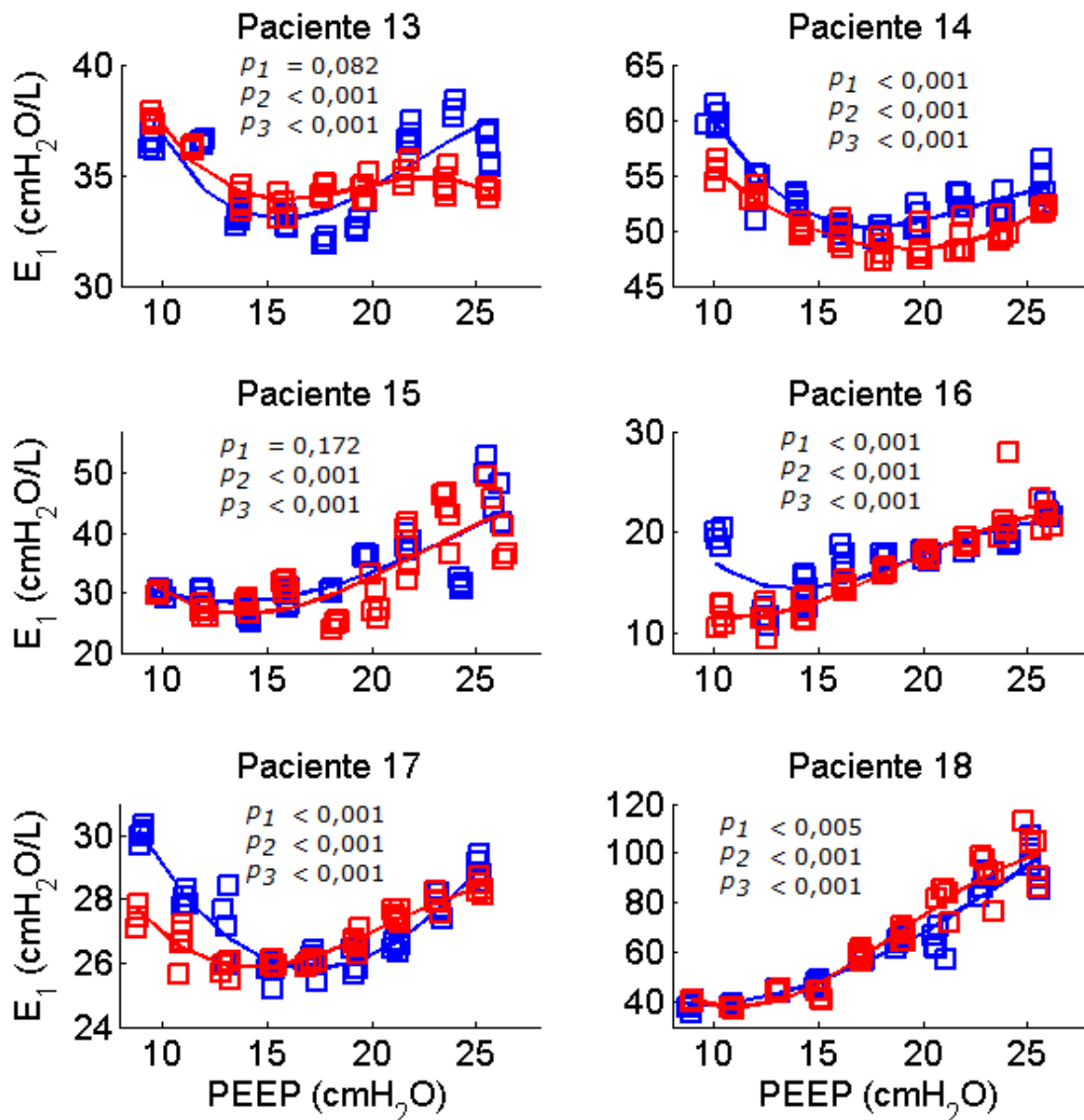
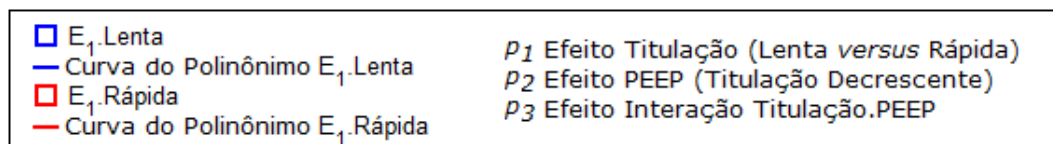


Figura 6.26 – Componente da Elastância não linear independente do volume (E_1) em função da PEEP nos pacientes 13 a 18, durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelho, representam, respectivamente, as curva do polinômio de terceira ordem ajustado aos dados do (E_1) durante a manobra de titulação decrescente, lenta (azul) e rápida (vermelha). p_1 , p_2 e p_3 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

Em relação à PEEPminEsr observou-se um maior viés da diferenças entre as PEEPminE₁ (Lenta versus Rápida) (Figura 6.27). Todavia não foi constatado nenhuma diferença significativa em relação a PEEPminE₁, Lenta versus Rápida, $13,8 \pm 3,6$ cmH₂O versus $13,6 \pm 3,6$ cmH₂O, $p = 0,855$, e seus respectivos valores da E₁_PEEPmin, Lenta versus Rápida, $29,2 \pm 9,2$ cmH₂O/L versus $29,3 \pm 9,5$ cmH₂O/L, $p = 0,748$ (Tabela 6.12).

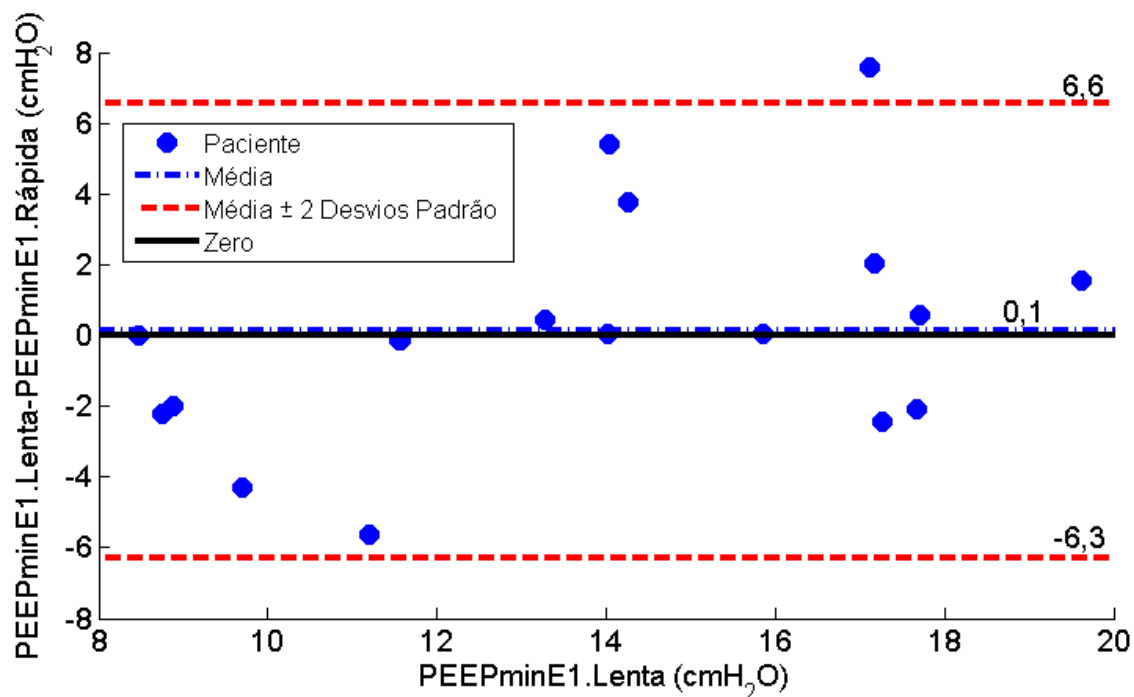


Figura 6.27 – *Bland-altman* da diferença entre os valores da PEEP de mínima elastância independente do volume. O círculo em azul representa o valor da diferença entre as PEEPminE₁ (Lenta - Rápida) de cada paciente e a linha tracejada em azul a média da diferença entre as PEEPminE₁ (Lenta - Rápida). As linhas tracejadas em vermelho representam a média \pm dois desvios padrão da diferença entre as PEEPminE₁ (Lenta - Rápida) e, finalmente, a linha contínua em preto representa a ausência de diferença entre as PEEPminE₁ (Lenta - Rápida).

Tabela 6.12 – Valores individuais da PEEP e do componente da elastância não-linear independente do volume ao nível da PEEP de mínima, durante a titulação lenta e rápida:

Pct	PEEPminE1		E1_PEEPmin	
	Lenta	Rápida	Lenta	Rápida
1	17,3	19,7	27,8	26,2
2	13,3	12,8	33,0	35,9
3	17,1	9,6	23,5	21,6
4	11,6	11,7	25,2	24,8
5	19,6	18,0	18,7	19,1
6	11,6	11,7	33,6	35,2
7	14,0	8,6	46,6	48,5
8	9,7	14,0	21,9	24,8
9	8,9	10,9	25,8	28,6
10	8,5	8,5	19,8	19,9
11	17,7	17,1	32,5	31,5
12	11,2	16,8	26,5	27,7
13	15,8	15,8	33,0	33,9
14	17,7	19,7	50,2	48,3
15	14,0	14,0	28,5	26,4
16	14,3	10,5	14,3	11,5
17	17,2	15,1	25,8	25,9
18	8,8	11,0	38,1	37,6
Média (\pm dp)	13,8 (3,6)	13,6 (3,6)	29,2 (9,2)	29,3 (9,5)

PEEPminE₁, valor da PEEP de mínima valor do componente da elastância não-linear independente do volume; E₁_PEEPmin, valor mínimo do componente da elastância não-linear independente do volume. Valores do grupo expresso como média e desvio padrão.

O comportamento dinâmico individual do $\%E_2$ em função da PEEP durante as titulações lenta (azul) e rápida (vermelha), pode ser visto nas Figuras 6.28 à 6.30. No geral, independente da estratégia de titulação (Lenta ou Rápida) em dez pacientes (3, 4, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15 e 17) a redução progressiva da PEEP induziu um de-recrutamento cíclico. Uma constante ocorrência de recrutamento e hiperdistensão cíclica foram observados nos pacientes 16 e 2, respectivamente.

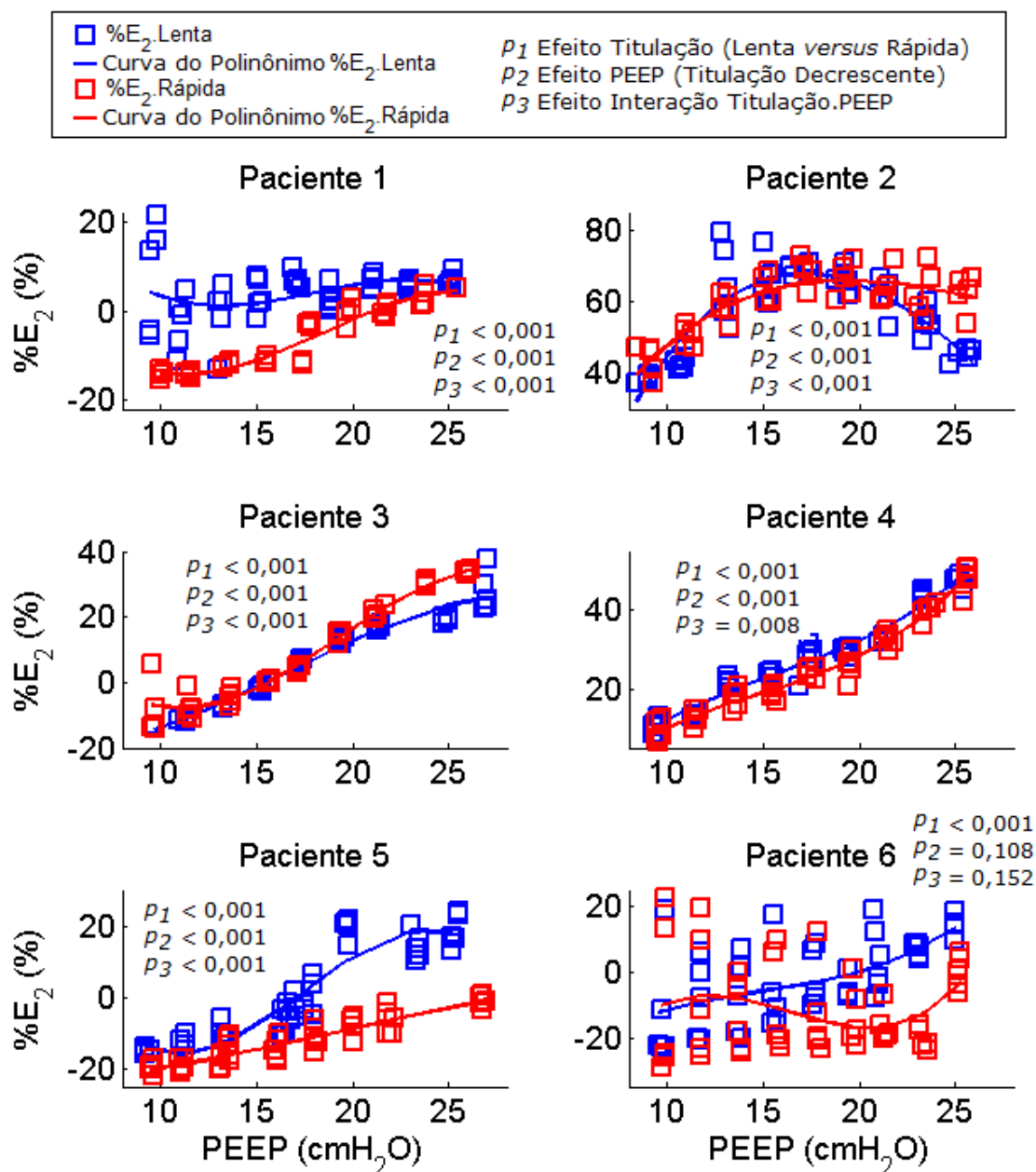


Figura 6.28 – Fração da proporção não linear da elastância ($\%E_2$) em função da PEEP nos pacientes 1 a 6, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelho, representam, respectivamente, as curva do polinômio de terceira ordem ajustado aos dados do $\%E_2$ durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha). p_1 , p_2 e p_3 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

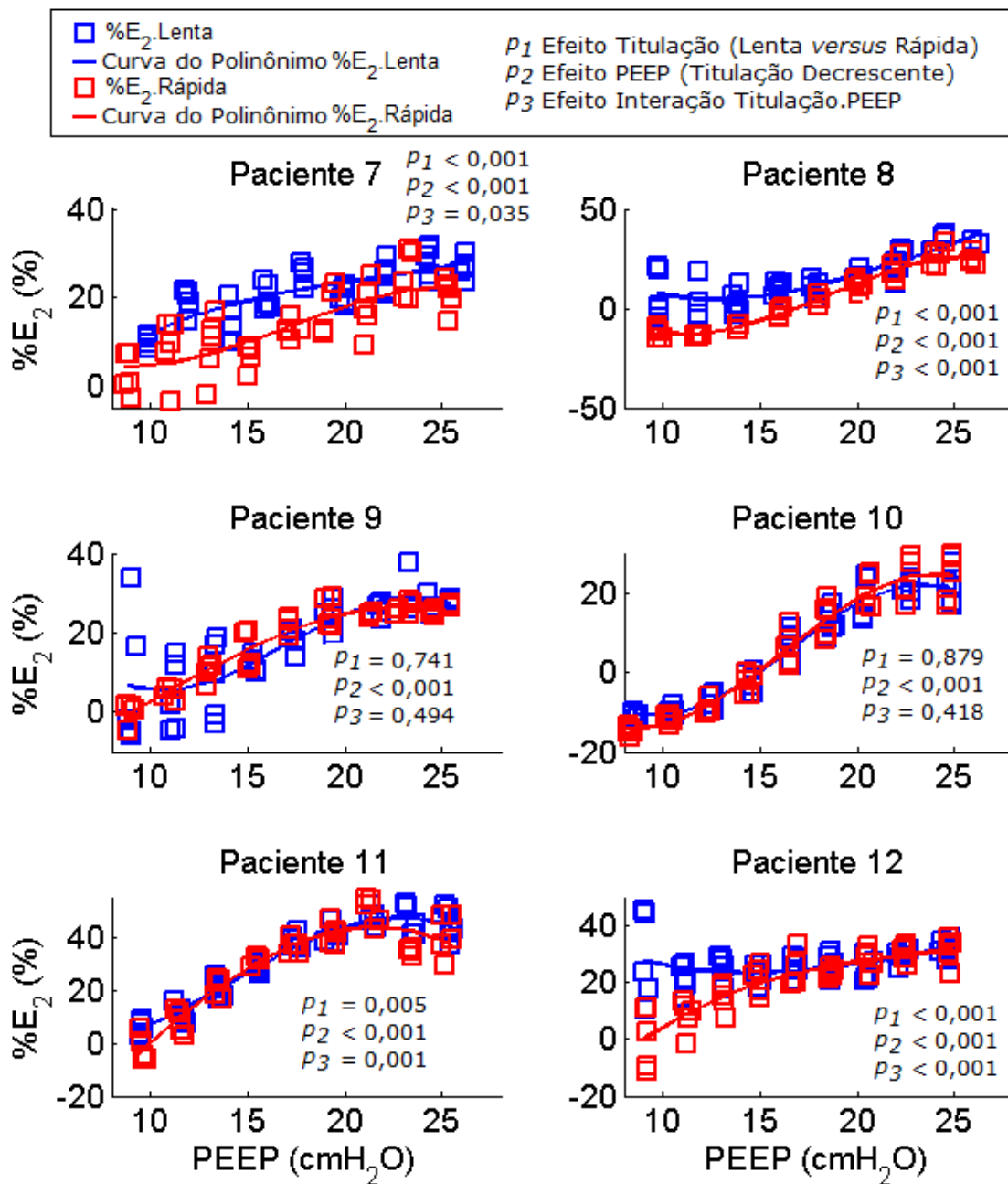


Figura 6.29 – Fração da proporção não linear da elastância (%E₂) em função da PEEP nos pacientes 7 a 12, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelho, representam, respectivamente, as curva do polinômio de terceira ordem ajustado aos dados do %E₂ durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha). *p*₁, *p*₂ e *p*₃ referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

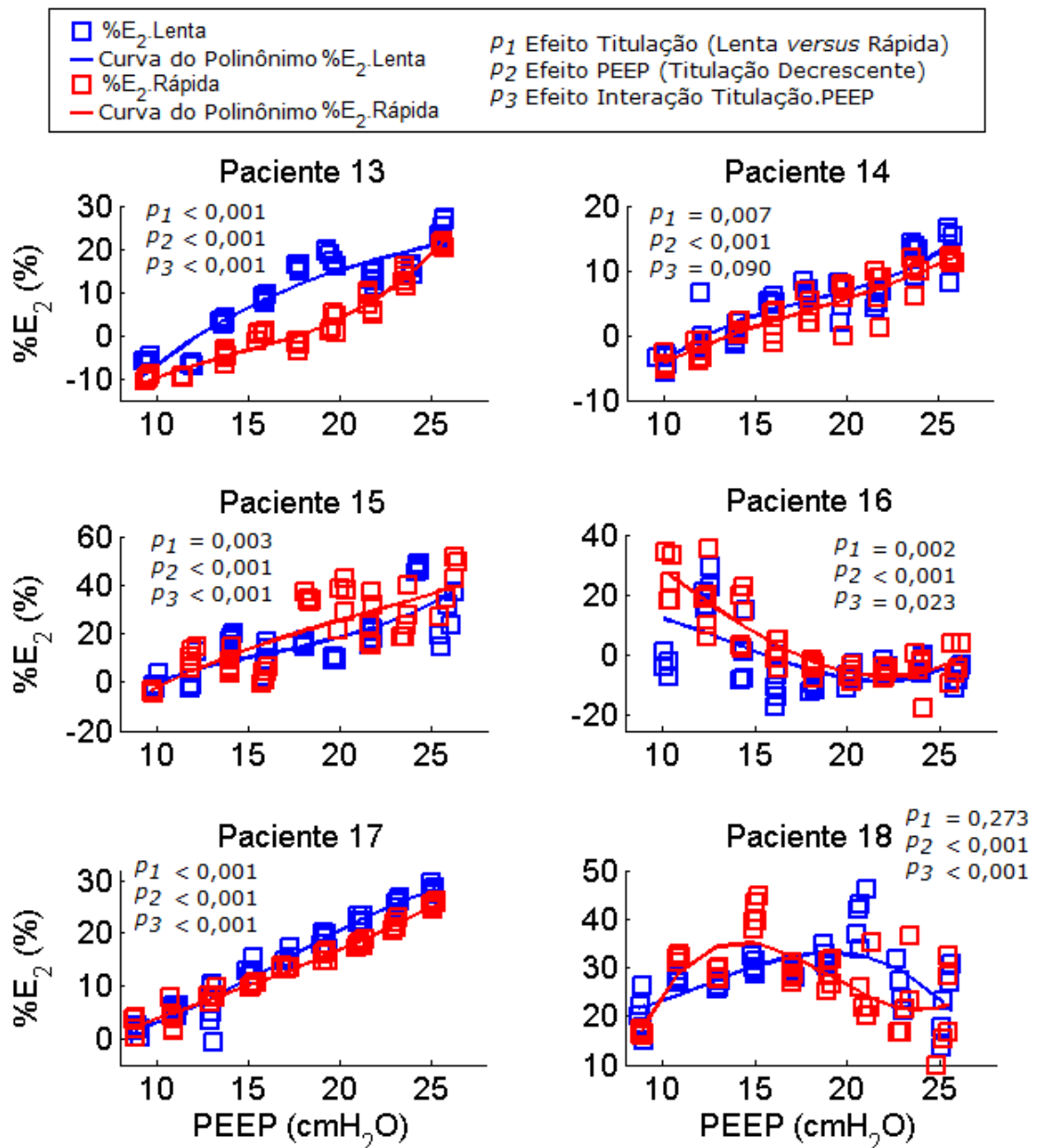


Figura 6.30 – Fração da proporção não linear da elastância (%E₂) em função da PEEP nos pacientes 13 a 18, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha). As linhas em azul e vermelho, representam, respectivamente, as curva do polinômio de terceira ordem ajustado aos dados do %E₂ durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha). *p*₁, *p*₂ e *p*₃ referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida), efeito PEEP (Titulação Decrescente) e a interação entre a Titulação e PEEP.

Embora tenha sido realizada uma análise individual e pareada, quaisquer extrapolações sobre a influência do tempo nas propriedades hemodinâmicas durante as estratégias da PEEP (Lenta versus Rápida) foi prejudicada, devido ao uso contínuo de drogas vasoativas durante todo o protocolo experimental.

Em relação a FC, não foi constatada a ocorrência de bradicardia sustentada (FC < 60 bpm); todavia, nove pacientes apresentaram uma taquicardia sustentada (FC > 100 bpm) durante toda a manobra de titulação da PEEP, independente da titulação (Lenta e Rápida). Além disso, observou-se um significativo efeito da

Titulação (Lenta *versus* Rápida) e da PEEP (Titulação Decrescente), em 67% e 44% dos pacientes, respectivamente (Figura 6.31 e 6.32). Nos pacientes que encontravam-se sem o uso de drogas vasoativas, a estratégia de Titulação (Lenta *versus* Rápida) ocasionou uma significativa diferença em 67% dos pacientes (pacientes 11 e 12).

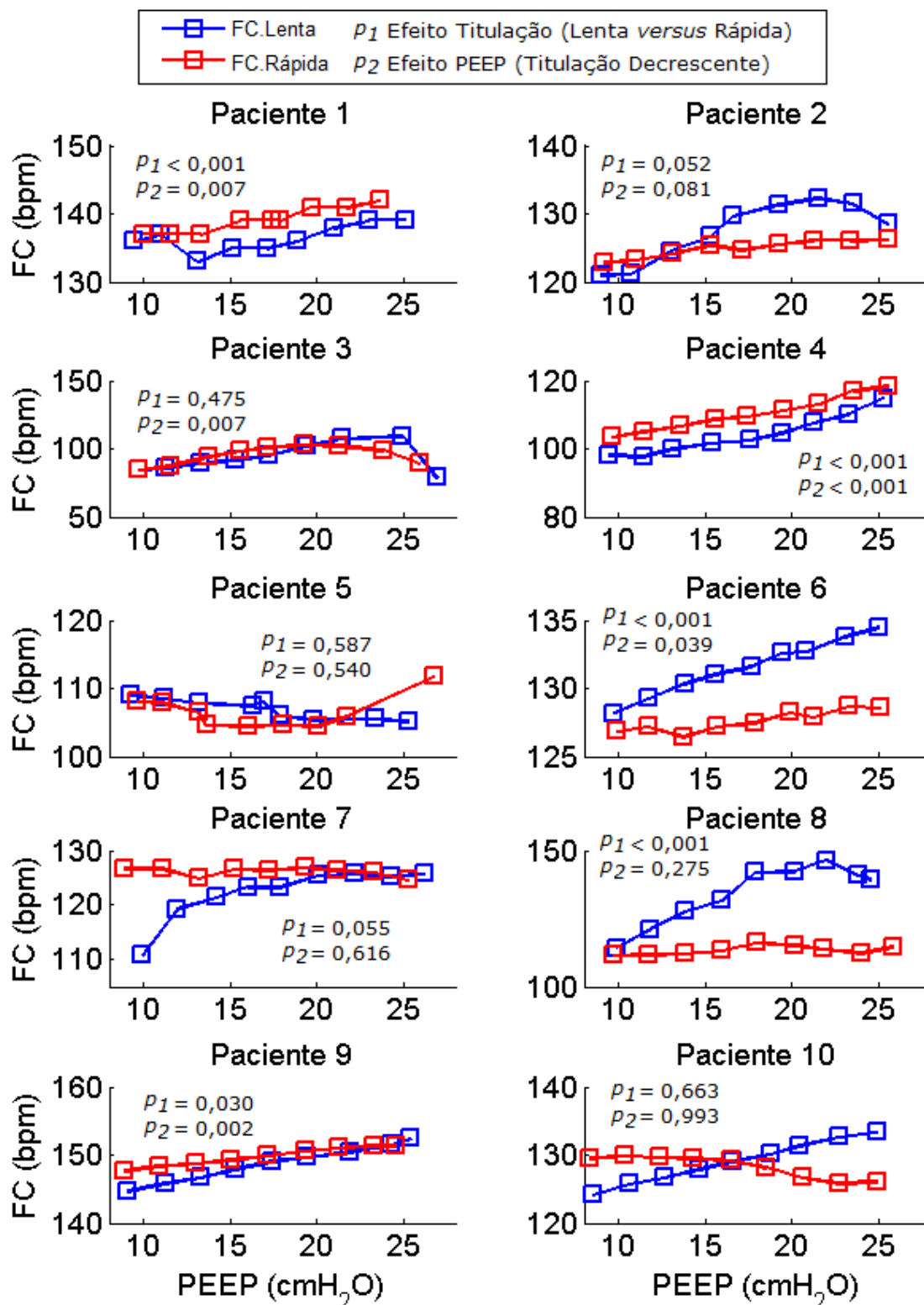


Figura 6.31 – Frequência Cardíaca em função da PEEP nos pacientes 1 a 10, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha). p_1 e p_2 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta *versus* Rápida) e efeito PEEP (Titulação Decrescente).

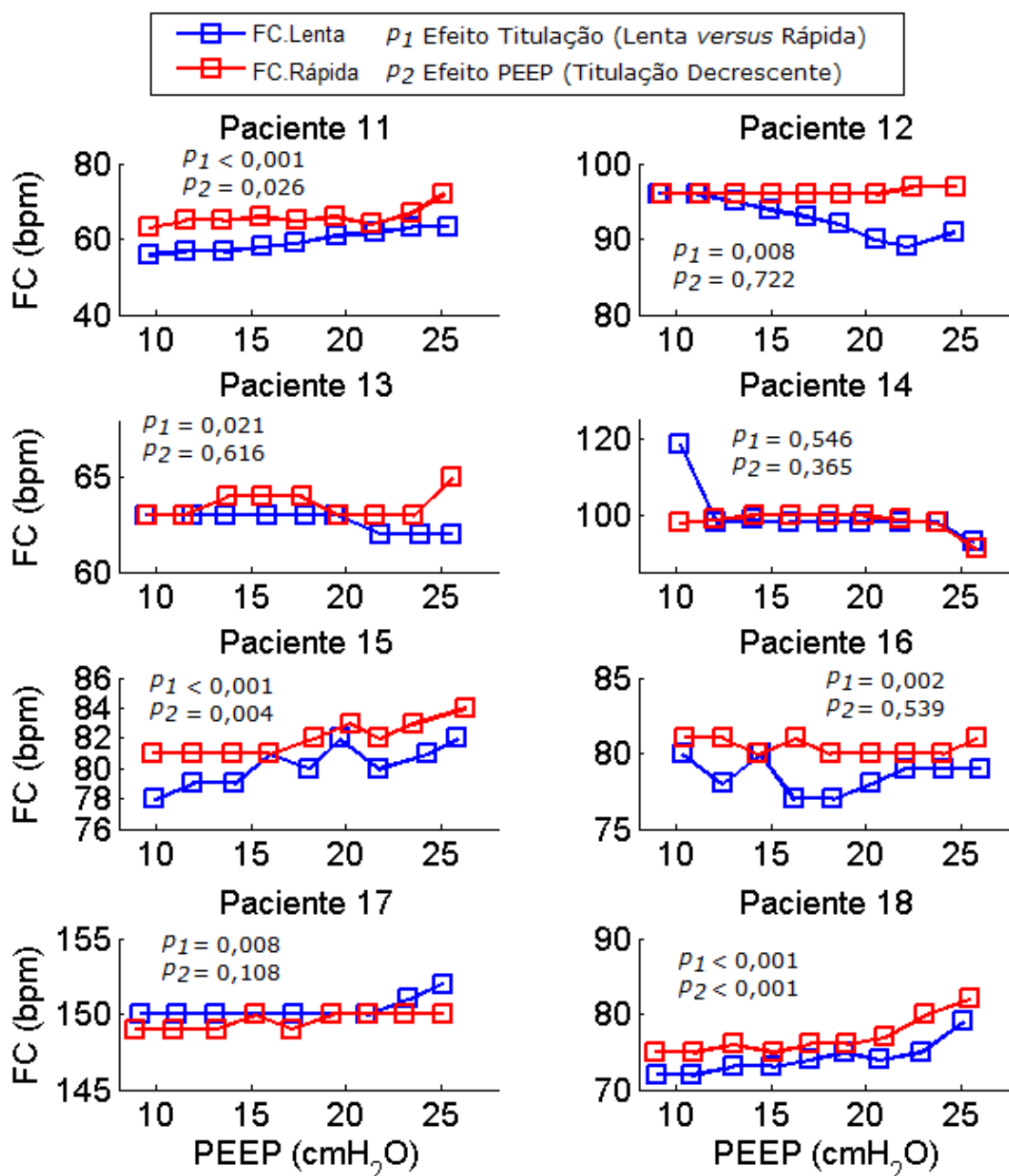


Figura 6.32 – Frequência Cardíaca em função da PEEP nos pacientes 11 a 18, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha). p_1 e p_2 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida) e efeito PEEP (Titulação Decrescente).

A análise da Pressão Arterial foi baseada na PAM, os valores da PAD, PAS e PMP podem ser vistos nos ANEXOS III (Tabelas 1 à 18). Em relação a PAM não foi constatada a ocorrência de hipotensão ou hipertensão durante a titulação decrescente da PEEP, independente da titulação (Lenta e Rápida). Observou-se um significativo efeito da PEEP (Titulação Decrescente) em 28% dos pacientes (pacientes 2, 4, 6, 9 e 18); todavia, enquanto em três pacientes (pacientes 4, 9 e 18) a redução progressiva da PEEP ocasionou um significativo aumento da PAM, nos demais (pacientes 2 e 6) houve uma significativa redução da pressão arterial (Figuras 6.33 e 6.34).

Curiosamente, nos pacientes que se encontravam sem o uso de drogas vasoativas (pacientes 3, 11 e 12), a redução da PEEP não gerou significativas alterações na PAM. Além disso, embora tenham sido observada uma similar dinâmica de variação da PAM em função da PEEP, em dez pacientes observou-se um significativo efeito do fator titulação (Lenta *versus* Rápida).

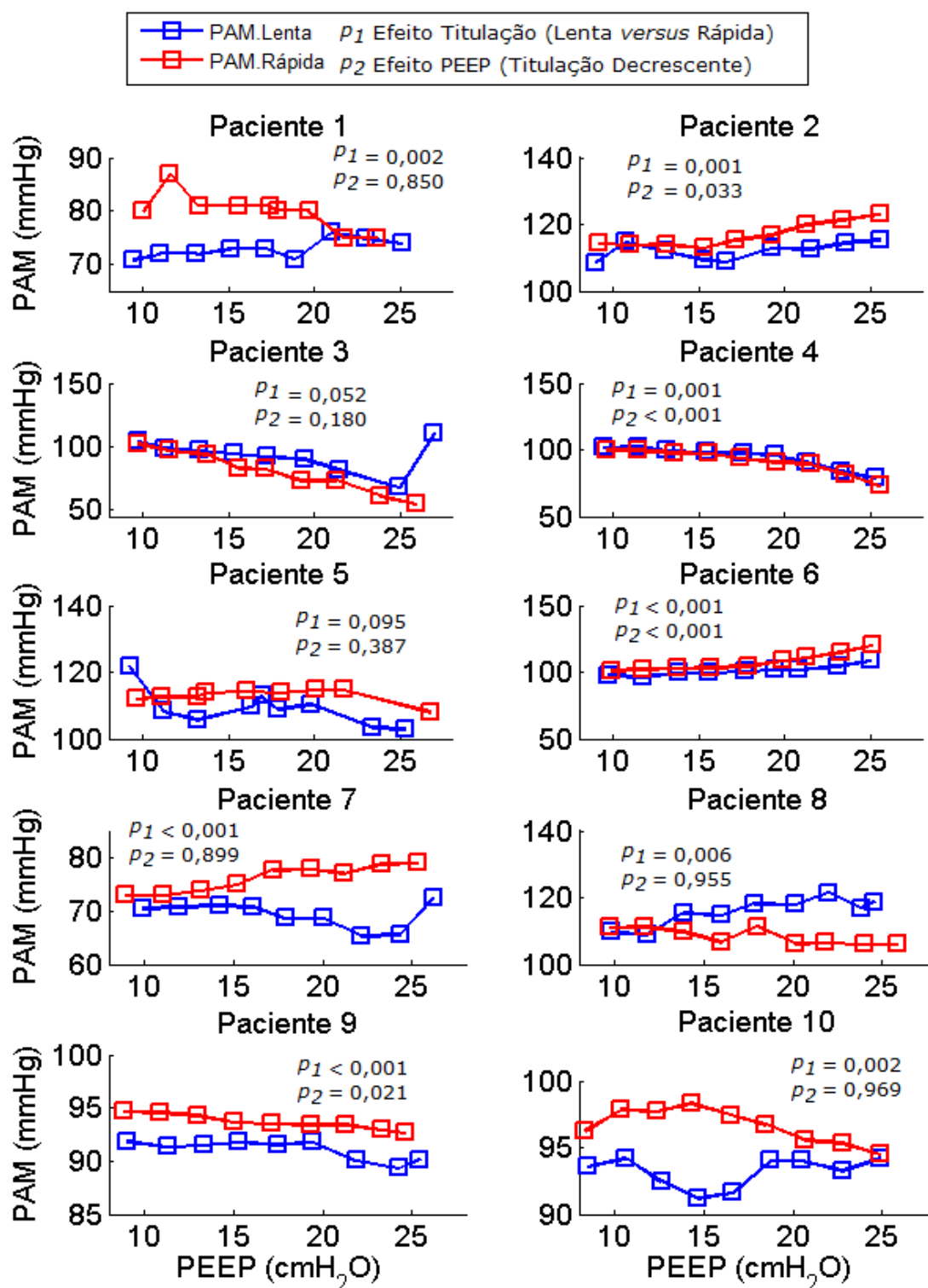


Figura 6.33 – Pressão Arterial Média em função da PEEP nos pacientes 1 a 10, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha). p_1 e p_2 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta *versus* Rápida) e efeito PEEP (Titulação Decrescente).

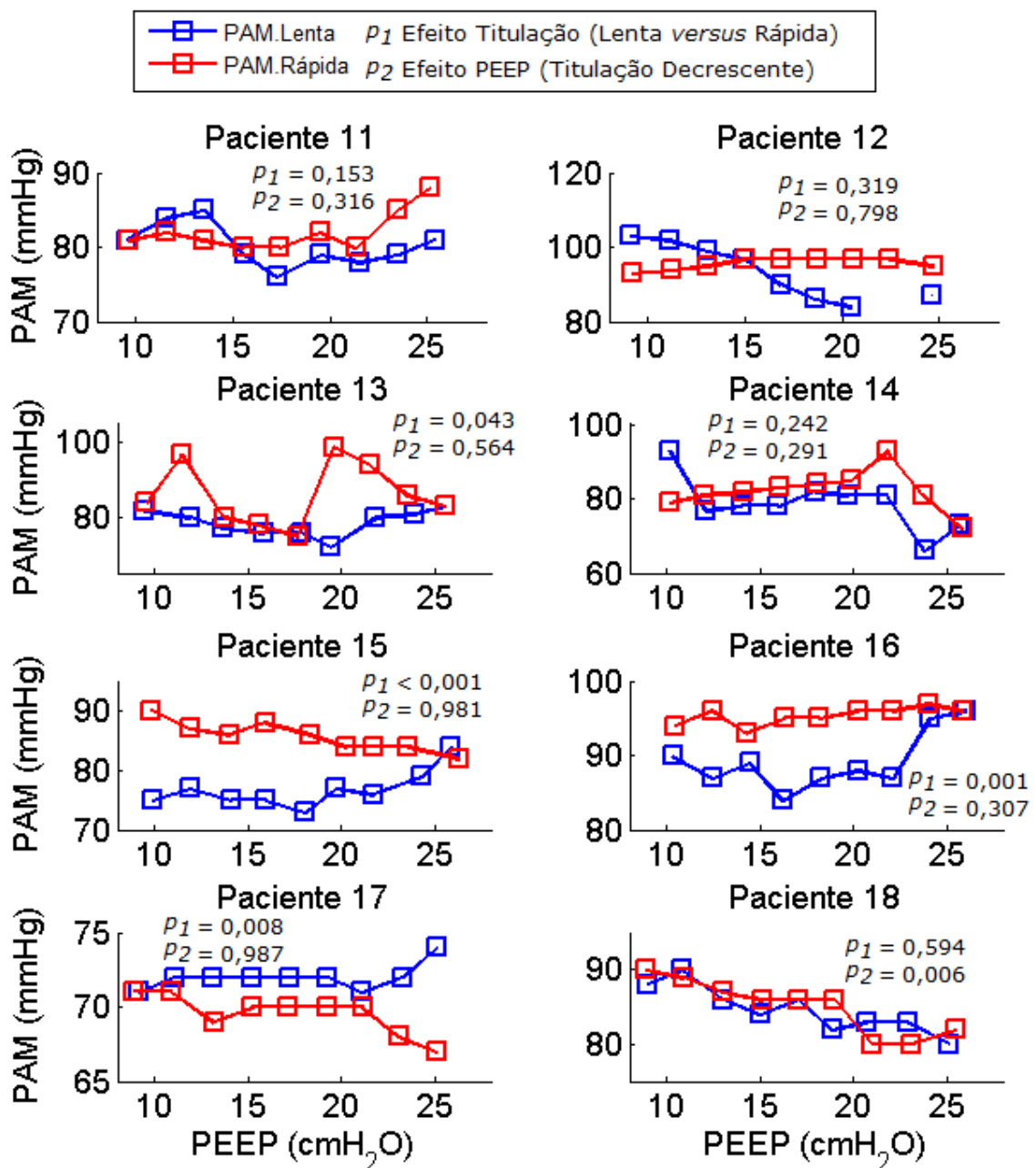


Figura 6.34 – Pressão Arterial Média em função da PEEP nos pacientes 11 a 18, durante a Manobra de Titulação Decrescente, Lenta (azul) e Rápida (vermelha). p_1 e p_2 referem-se, respectivamente, ao efeito Titulação (Lenta versus Rápida) e efeito PEEP (Titulação Decrescente).

Nas Figura 6.35 à 6.36 observam-se os valores individuais da PaO_2 em função da PEEP, durante a Manobras de Titulação Lenta, para uma $F_{I}O_2$ de 1,0. No geral, constata-se que a redução da PEEP gerou dois diferentes efeitos na oxigenação arterial. Enquanto em um grupo de pacientes a diminuição da PEEP promoveu uma progressiva queda na oxigenação; nos outros, observou-se um progressivo aumento na PaO_2 seguido de uma subsequente queda na oxigenação em baixos níveis de PEEPs.

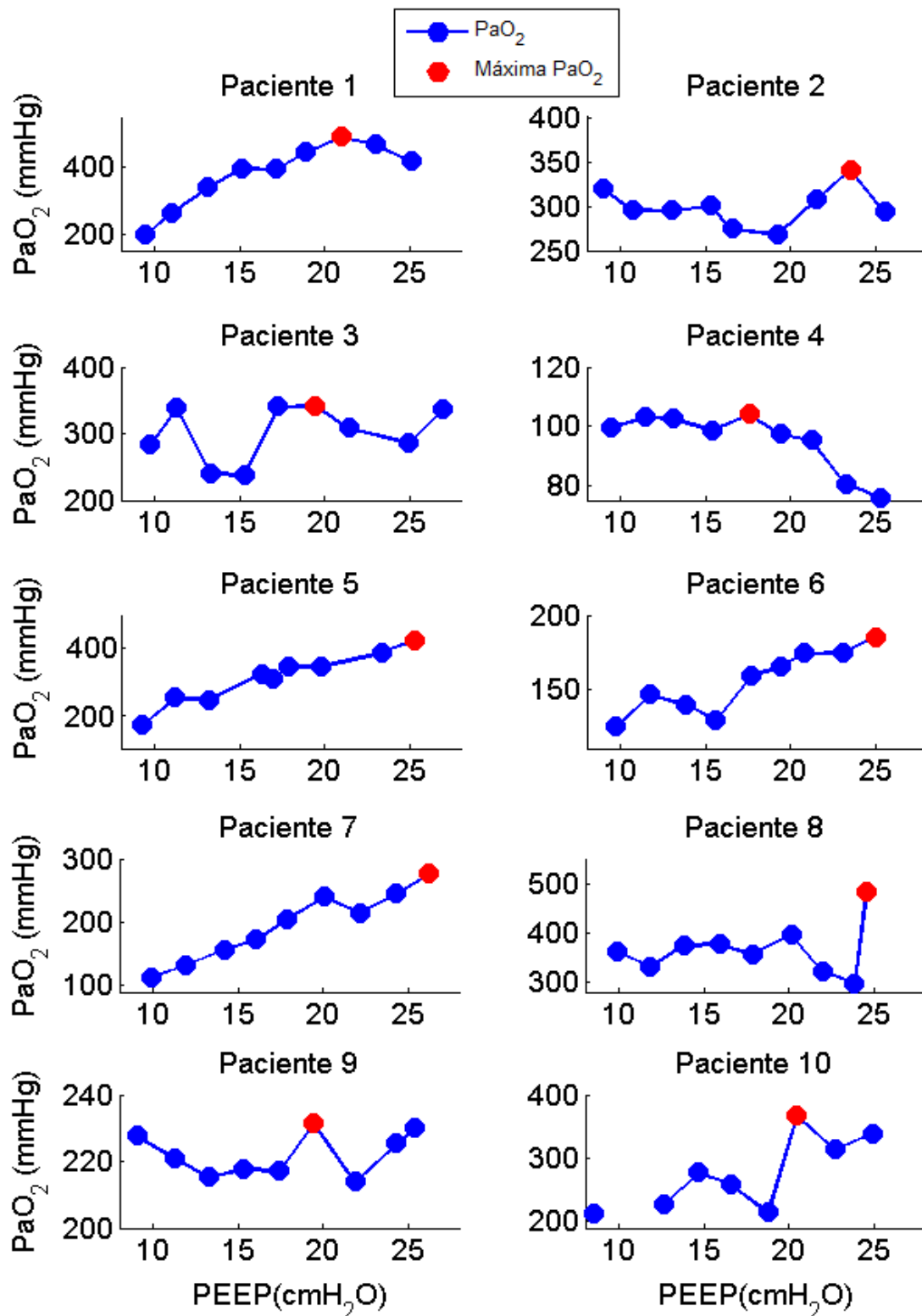


Figura 6.35 – Valores individuais da PaO₂ em função da PEEP dos paciente 1 a 10, durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta. Os círculos em azul representam os valores de oxigenação balizados ao final de cada degrau de PEEP e o círculo em vermelho representa o valor máximo de oxigenação arterial.

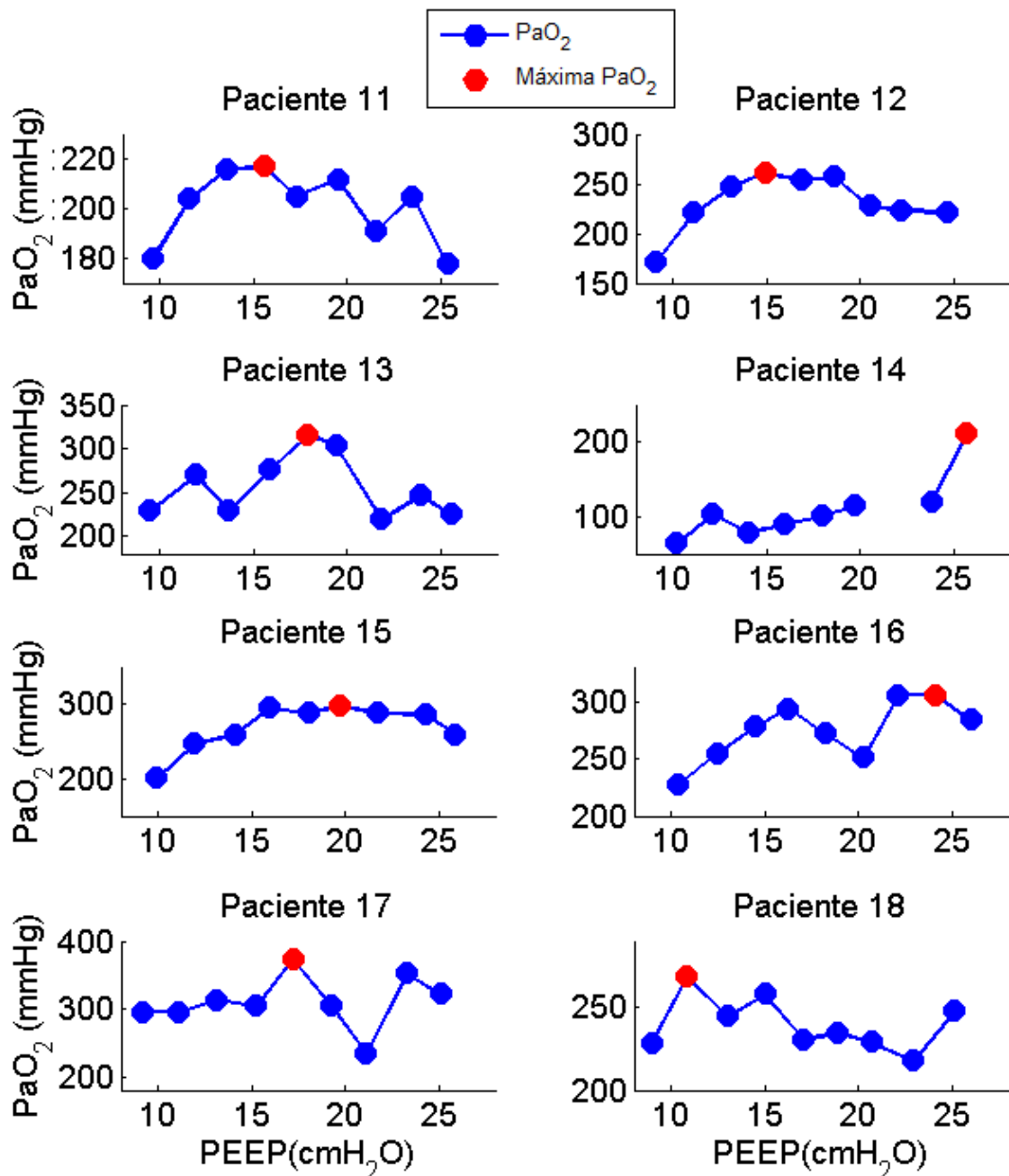


Figura 6.36 – Valores individuais da PaO₂ em função da PEEP dos paciente 11 a 18, durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta. Os círculos em azul representam os valores de oxigenação balizados ao final de cada degrau de PEEP e o círculo em vermelho representa o valor máximo de oxigenação arterial.

Embora a PEEP_{máxPaO₂} tenha sido de 20,5 (\pm 4,3 cmH₂O), somente em 3 pacientes a máxima oxigenação foi superior a 400 mmHg, resultando em uma PaO₂_{máx} de 305,7 \pm 100,8 mmHg (Tabela 6.13) .

Tabela 6.13 – Valor máximo da PaO₂ e o respectivo nível de PEEP, durante a titulação lenta:

pct	Máxima PaO ₂	PEEPmaxPaO ₂
1	492,0	21,0
2	341,3	23,5
3	342,5	19,4
4	104,2	17,6
5	424,4	25,3
6	185,4	25,0
7	277,2	26,2
8	482,7	24,5
9	231,5	19,4
10	367,9	20,5
11	217,0	15,6
12	262,0	15,0
13	316,0	17,8
14	211,0	25,7
15	299,0	19,7
16	306,0	24,1
17	374,0	17,2
18	269,0	10,8
Média (± dp)	305,7 (100,8)	20,5 (4,3)

Pct, Paciente; pO₂máx, valor máximo da pressão arterial de oxigênio; PEEPmaxPaO₂, nível de PEEP no qual ocorreu o valor máximo da pressão arterial de oxigênio. Valores do grupo expresso como média e desvio padrão.

Ao compararmos a PEEPminEsr, PEEPminE₁ e PEEPmáxPaO₂ observa-se que a PEEPmáxPaO₂ associou-se a menores frações de *shunt* e maiores níveis de oxigenação e PEEP em relação a PEEPminEsr e PEEPminE₁ (Tabela 6.14 e Figuras 6.37 a 6.39). Apesar da significativa diferença na pressão, 11,7 ± 2,5 cmH₂O *versus* 13,8 ± 3,6 cmH₂O, *p* = 0,005, não observamos quaisquer diferenças significativa na fração de *shunt* predita e oxigenação no ajuste da PEEP baseado nas propriedades elásticas do sistema respiratória (PEEPminErs *versus* PEEPminE₁). (Tabela 6.14 e Figuras 6.37 a 6.39).

Tabela 6.14 – Valores da PaO₂, fração de *shunt* predito e PEEP durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta da PEEP obtidos ao nível da PEEPminEsr, PEEPminE₁ e PEEPmaxPaO₂:

Variável	PEEPminEsr	PEEPminE ₁	PEEPmaxPaO ₂
PaO ₂ (mmHg)	236,9 (± 85,3)	251,6 (± 90,2)	305,7 (± 100,8) ^{&#}
Fração de <i>shunt</i> predito	29,3 (± 12,7)	27,5 (± 12,6)	21,1 (± 11,4) ^{&#}
PEEP (cmH ₂ O)	11,7 (± 2,5)	13,8 (± 3,6) ^{&}	20,5 (± 4,3) ^{&#}

PEEPmaxPaO₂, nível de PEEP no qual ocorreu o valor máximo da pressão arterial de oxigênio; PEEPminEsr, valor da PEEP de mínima elastância do sistema respiratório; PEEPminE₁, valor da PEEP de mínima valor do componente da elastância não-linear independente do volume; PaO₂, pressão arterial de oxigênio; Fração de *shunt* predito; Fração de *shunt* predito estimado com o modelo de regressão proposto por RESKE *et al.*, 2012; PEEP, Pressão Positiva ao Final da Expiração. [&], Diferença estatisticamente significante em relação a PEEPminEsr após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, *p* ≤ 0,001; [#], Diferença estatisticamente significante em relação a PEEPminE₁ após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, *p* ≤ 0,001. Valores do grupo expressos como média e desvio padrão.

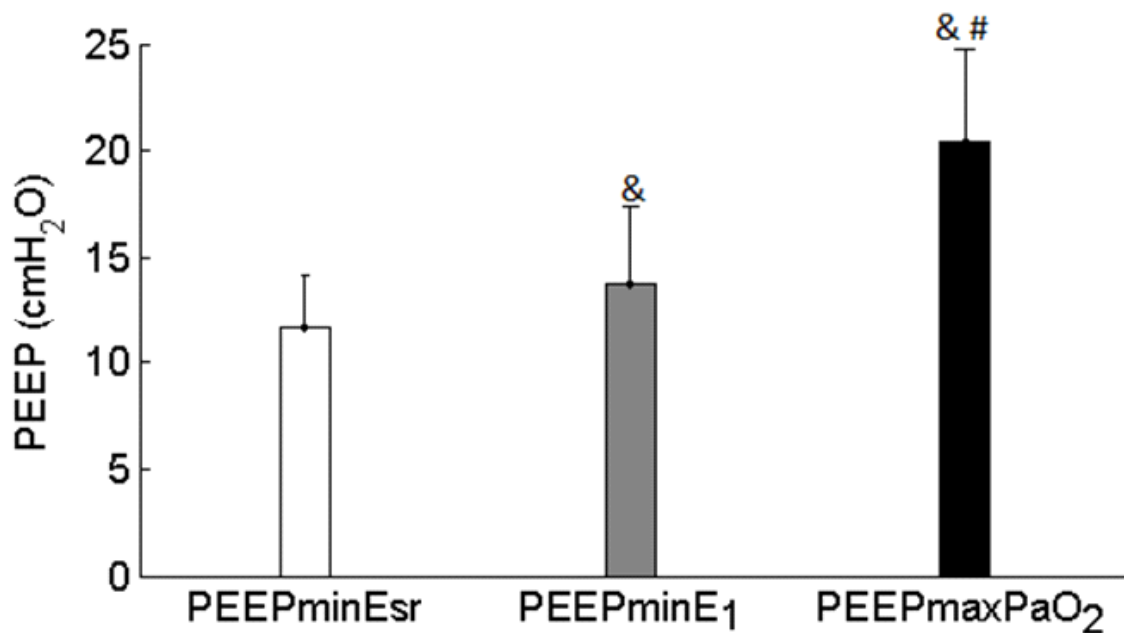


Figura 6.37 – Comparação entre a PEEPminEsr, PEEPminE₁ e PEEPmaxPaO₂, durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta da PEEP. PEEPminEsr, valor da PEEP de mínimo valor da elastância linear; PEEPminE₁, valor da PEEP de mínima valor do componente da elastância não-linear independente do volume PEEPpO₂máx, valor da PEEP de máxima oxigenação. [&], Diferença estatisticamente significativa em relação a PEEPminEsr após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, $p \leq 0,005$; [#], Diferença estatisticamente significativa em relação a PEEPminE₁ após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, $p \leq 0,001$. Valores do grupo expressos como média e desvio padrão.

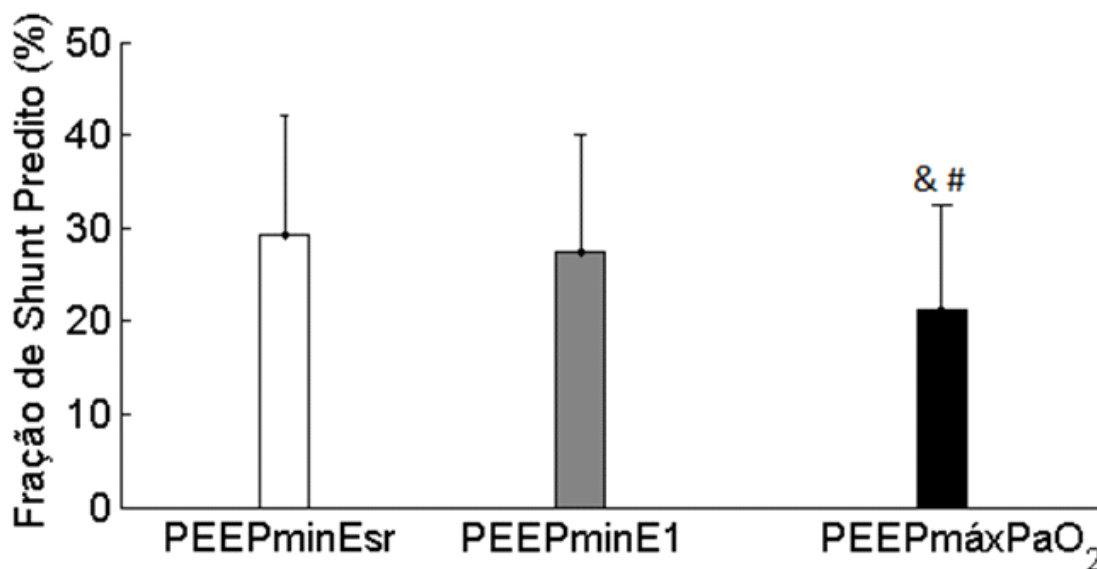


Figura 6.38 – Comparação entre a Fração de Shunt Predito ao nível da PEEPminEsr, PEEPminE₁ e PEEPmaxPaO₂, durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta da PEEP. PEEPminEsr, valor da PEEP de mínimo valor da elastância linear; PEEPminE₁, valor da PEEP de mínima valor do componente da elastância não-linear independente do volume PEEPpO₂máx, valor da PEEP de máxima oxigenação. Fração de shunt predito estimado com o modelo de regressão proposto por RESKE *et al.*, 2012. [&], Diferença estatisticamente significativa em relação a PEEPminEsr após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, $p = 0,001$; [#], Diferença estatisticamente significativa em relação a PEEPminE₁ após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, $p = 0,001$. Valores do grupo expressos como média e desvio padrão.

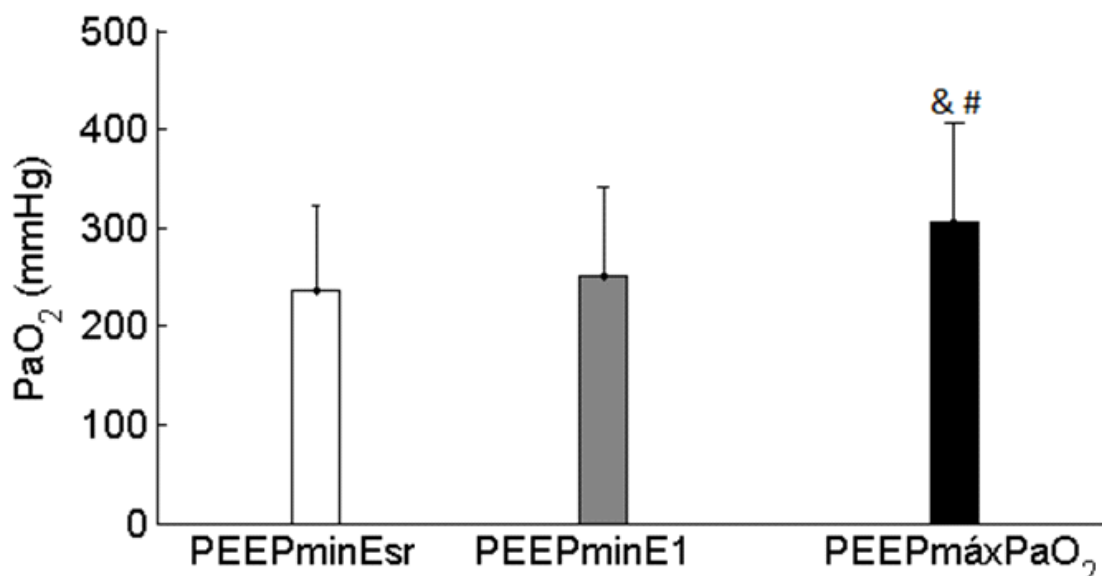


Figura 6.39 – Comparação entre a oxigenação ao nível da PEEPminEsr, PEEPminE₁ e PEEPmáxPaO₂, durante a Manobra de Titulação Decrescente Lenta da PEEP. PEEPminEsr, valor da PEEP de mínimo valor da elastância linear; PEEPminE₁, valor da PEEP de mínima valor do componente da elastância não-linear independente do volume PEEPpO₂máx, valor da PEEP de máxima oxigenação. [&], Diferença estatisticamente significativa em relação a PEEPminEsr após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, *p* = 0,0004, [#], Diferença estatisticamente significativa em relação a PEEPminE₁ após correção dos *p-values* pelo método de Bonferroni-Holm, *p* = 0,0004. Valores do grupo expressos como média e desvio padrão.

7. DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo foram que durante uma estratégia ventilatória protetora com baixos V_T (4-6 ml/kg) em pacientes com SDRA na fase exsudativa: 1) A manobra de titulação rápida da PEEP estratificou e identificou os pacientes que necessitam de altos níveis de PEEP de forma similar à manobra de titulação lenta da PEEP; 2) a PEEPminEsr foi similar em ambas as estratégias de titulação da PEEP (Lenta *versus* Rápida); 3) A inclusão de um componente elástico não-linear (E₁) não interferiu na capacidade da manobra de titulação lenta da PEEP em estratificar e identificar os pacientes que necessitam de altos níveis de PEEP de forma similar à manobra de titulação rápida da PEEP; 4) a PEEPminE₁ foi similar em ambas as estratégias de titulação da PEEP (Lenta *versus* Rápida); 5) Após a Manobra de titulação lenta da PEEP, as PEEPminE₁ e PEEPmáxPaO₂ foram significativamente maiores que a PEEPminEsr. Assim, enquanto a PEEPminEsr favoreceu baixos níveis de PEEP, a PEEPminE₁ e PEEPmáxPaO₂, favoreceram, respectivamente, níveis moderados e altos de PEEP.

Sabe-se que a MR refere-se ao processo dinâmico de reabrir as unidades alveolares recrutáveis através de um aumento intencional e transitório da pressão transpulmonar (104,105). Nos pacientes com SDRA, dois diferentes métodos têm sido amplamente propostos para a realização do recrutamento pulmonar: 1) Altos níveis de Pressão Positiva Contínua nas Vias Aereas, e 2) PCV com altos níveis de pressão de pico inspiratório e PEEP.

Em nosso estudo, foi utilizada a estratégia PCV com PEEP, através da aplicação de um gradual aumento na PEEP até 35 cmH₂O com uma pressão inspiratória fixa em 15 cmH₂O (resultando em uma pressão de pico inspiratório de até 50 cmH₂O), semelhante ao esquema usado por Borges *et al.* [59].

Estudos mostram que para um satisfatório recrutamento, deve haver uma adequada combinação entre os fatores relacionados à patologia da SDRA e aos parâmetros ventilatórios [104–106].

Embora não tenha sido possível avaliar a efetividade da estratégia de recrutamento utilizado em nosso estudo, sabe-se que nos pacientes com SDRA o tecido pulmonar tende a apresentar um padrão heterogêneo de condensação, e a adoção de altos níveis de PEEP (≥ 25 cmH₂O) associado a elevadas pressões inspiratórias podem promover a homogeneização do parênquima pulmonar na fase inicial ou exsudativa [59,60].

Visando avaliar a relação entre a porcentagem de pulmão potencialmente recrutável e os efeitos clínicos e fisiológicos da PEEP, Gattinoni *et al.* [107] reportaram que na SDRA a porcentagem de pulmão potencialmente recrutável é extremamente variável ($13 \pm 11\%$, considerando a massa pulmonar total) [107]. Contudo, possivelmente a combinação de parâmetros ventilatórios inadequados na MR e o tempo de instalação da lesão pulmonar, tenham influenciado na variabilidade do potencial de recrutabilidade pulmonar. Neste estudo, os baixos níveis de PEEP durante a fase de recrutamento, provavelmente, contrabalancearam a eficácia da MR, promovendo o recrutamento cíclico. Além disso, outros estudos sugerem que a pressão máxima de recrutamento de 45 cmH₂O não é capaz de promover a completa abertura das zonas pouco e pobremente aeradas, localizadas principalmente nas regiões dependentes [59,60].

No intuito de avaliar se a eficácia de uma estratégia de recrutamento na melhora da oxigenação seria influenciada pelas propriedades elásticas do pulmão e da parede torácica, Grasso *et al.* [57] estratificaram os pacientes com SDRA em dois grupos (recrutáveis e não-recrutáveis), cujo principal fator de distinção era o tempo de implementação da MR após o diagnóstico da lesão pulmonar. Assim, enquanto os

recrutáveis foram recrutados no início da SDRA, $1,0 \pm 0,3$ dias; os não-recrutáveis foram recrutados tardiamente, $7,1 \pm 1,5$ dias ($p < 0,001$) [57]. Além disso, os autores também observaram uma significativa correlação positiva entre as propriedades elásticas da parede torácica e os dias em VM ($R^2 = 0,72$, $p < 0,001$), sugerindo que a VM pode induzir uma deficiência mecânica da parede torácica, independentemente da doença de base, por exemplo, devido a presença de um derrame pleural [57]

Em nosso estudo, embora o tempo de VM até a realização do estudo tenha sido de $5,2 \pm 6,3$ dias, o protocolo ventilatório foi realizado após $36 \pm 14,8$ horas do diagnóstico da SDRA (Tabela 6.1). É possível que o tempo de VM prévio ao desenvolvimento da lesão pulmonar, tenha favorecido uma deficiência mecânica da parede torácica nos pacientes 2, 6, 7 e 8, cujo tempo de VM até o desenvolvimento da lesão foi de $15,0 \pm 7,6$ dias.

Estudos mostram que a combinação de elevadas pressões inspiratórias e altos níveis de PEEP, em pacientes com SDRA na fase exsudativa, podem reduzir significativamente a quantidade de tecido pulmonar colapsado e/ou pobremente aerado, resultando em uma alta taxa de sucesso da manobra recrutamento pulmonar [59,60]. Segundo Borges *et al.* [59], a combinação de uma estratégia anti-derecrutamento (níveis de PEEP ≥ 25 cm H₂O durante toda a fase de recrutamento) e altas pressões inspiratórias são capazes de promover a completa abertura das zonas pouco e não-aeradas, localizadas principalmente nas regiões dependentes. Além disso, os autores também sugerem que o índice $PaO_2 + PaCO_2 \geq 400$ (F_IO₂ de 100 %) é um indicador confiável para o efetivo recrutamento pulmonar ($\leq 5\%$ área, massa pulmonar colapsadas) na ausência de exames de imagem, com boa sensibilidade e especificidade nos pacientes com SDRA precoce [59].

No geral, após nossa estratégia de recrutamento, observamos uma significativa melhora na PaO₂, $198,24 \pm 78,1$ mmHg *versus* $276,37 \pm 98,2$ mmHg $p < 0,001$. Contudo, somente 4 pacientes (pacientes 1, 5, 8 e 10) atingiram o limiar proposto para o efetivo recrutamento pulmonar ($\leq 5\%$ área, massa pulmonar colapsadas). Com base no modelo de regressão proposto por Reske *et al.* [102] nós quantificamos a fração de *shunt* pulmonar e observamos que a combinação da MR e PEEP de 25 cmH₂O promoveu uma significativa redução da fração de *shunt* predito, $34,73 \pm 12,98\%$ *versus* $24,51 \pm 11,96\%$, $p < 0,001$, apesar de somente três pacientes apresentaram uma quantidade de massa pulmão total não-aerado inferior a 10 % (Tabela 6.10) [27,102]. Além disso, constatamos que em três pacientes (paciente 2, 4 e 12) houve um aumento da fração de *shunt* predito, provavelmente devido a hiperdistensão induzida pela PEEP e

redistribuição do fluxo sanguíneo para regiões pobremente aeradas (Figura 6.14) [69–71,85].

Com base nas informações supramencionadas é possível que nossa estratégia de recrutamento tenha sido capaz de homogeneizar o tecido pulmonar, apesar de não termos atingido um recrutamento pleno.

Ao analisarmos o comportamento da Rsr durante a redução gradual da PEEP, conforme visto nas Figuras 6.13, 6.14 e 6.15, observamos uma similar variação na Rsr durante as estratégias (Lenta e Rápida), com um significativo efeito da PEEP (Titulação Decrescente), exceto para o paciente 6. Em seis pacientes (2, 3, 5, 11, 15 e 17) a gradual redução da PEEP induziu uma progressiva redução na Rsr até um determinado valor de PEEP com subsequente aumento. É provável que em baixos níveis de PEEP, o aumento em Rrs tenha sido atribuído ao progressivo colapso das vias aéreas, e em altos níveis de PEEP pode ter sido causado pela redistribuição da ventilação como consequência da hiperdistensão alveolar [16,17,31].

Nos pacientes 7, 12, 13, 14, 16 e 18 a progressiva redução da PEEP ocasionou um gradual aumento da Rsr, devido, provavelmente, ao gradativo aumento do colapso das vias aéreas [16,17,31]. Finalmente, nos pacientes 4, 8, 9 e 10 a Rsr exibiu uma gradual redução; pois, provavelmente, a ventilação foi se tornando mais homogênea [16,17,31].

Diversos métodos para individualização do ajuste da PEEP, PEEP ótima, têm sido sugeridos visando a otimizar a mecânica pulmonar, melhorar a troca gasosa e reduzir a lesão pulmonar induzida pela ventilação mecânica.

Parâmetros derivados da oxigenação têm sido amplamente utilizados para o adequado ajuste da PEEP. Entretanto, longos períodos são necessários para a adequada avaliação das alterações gasométricas, devido aos efeitos induzidos pela PEEP sob a CRF, recrutamento pulmonar, edema alveolar e redistribuição do fluxo sanguíneo pulmonar [2,58,28,76,108,109].

Depois de definir e ajustar a PEEP ideal em uma série de 22 pacientes com SDRA, Tugrul *et al.* [58], sugerem que 20 minutos são suficientes para obtenção um equilíbrio na oxigenação após incremento da PEEP. Todavia, Chiumello *et al.* [109] sugerem que após redução a PEEP, medidas gasométricas obtidas após o quinto minuto são suficientes para predizer as principais modificações nas trocas gasosas induzidas pela PEEP.

No geral, apesar de termos avaliado a PaO₂ ao final do terceiro minuto, o perfil da PaO₂ em função da PEEP foi similar a diversos outros estudos experimentais e clínicos que também avaliaram parâmetros de trocas gasosas após MR e redução gradual da

PEEP [17,25,28,29,59,111]. Conforme observado na Tabela 6.14, constatamos elevados valores para a PEEP_{máxPaO₂}, $20,5 \pm 4,3$ cmH₂O, associados a uma PaO₂ e fração de *shunt* predito, de, respectivamente, $305,7 \pm 100,8$ mmHg e $21,1 \pm 11,4$ %. Contudo, somente 3 pacientes (pacientes 1, 5 e 8) apresentaram uma PaO₂ máxima superior a 400 mmHg (Tabela 6.13).

Interessantemente, ao avaliarmos individualmente os valores da PaO₂ em função da PEEP e a dinâmica do %E₂, observamos que, nos pacientes 1, 5, 6, 7, 10, 14 e 15 a redução PEEP ocasionou uma gradual queda da oxigenação, devido, possivelmente, ao progressivo de-recrutamento induzido pela PEEP.

De fato, Borges *et al.* [59] descreveram uma forte correlação ($r \leq -0,91$) entre a ocorrência de um de-recrutamento pulmonar (avaliada através de tomografia computadorizada) e a progressiva redução da PaO₂. Curiosamente, Rodriguez *et al.* [25] também reportaram a associação entre a redução da PaO₂ e a ocorrência de colapso pulmonar (avaliada pela ocorrência de valores negativos na pressão transpulmonar expiratória). Em um modelo experimental com SDRA, Suarez-Sipmann *et al.* [16], sugerem que o de-recrutamento pulmonar (identificado através da tomografia computadorizada como uma área de tecido pulmonar colapsado superior a 5%) está associado a uma súbita queda na oxigenação.

Em contrapartida, também observamos que nos pacientes 2, 3, 4, 11, 12, 13, 17 e 18 a progressiva redução da PEEP, ocasionou uma melhora da PaO₂ devido a, provavelmente, progressiva redução da hiperdistensão dos alvéolos previamente aerados, com conseqüente, redistribuição do fluxo sanguíneo local para regiões aeradas, melhora das relações V/Q e diminuição do *shunt* pulmonar [62–65,108,111].

Apesar de estudos mostrarem que a combinação de baixos V_T e níveis de PEEP e F_IO₂ ajustadas para atingir a melhor oxigenação, após a MR e titulação da PEEP, sejam eficazes na redução do colapso pulmonar, é possível que o ajuste da PEEP baseado em parâmetros da oxigenação sejam incapazes de promover o melhor compromisso entre as trocas gasosas e o estresse mecânico, pois embora tendam a aumentar a oxigenação e a limitar o colapso cíclico alveolar, podem induzir o excessivo estresse mecânico pulmonar, aumentar a ventilação de espaço morto e os níveis da PaCO₂ [3,6,4,62–65,7].

Sob a ótica das propriedades mecânicas do sistema respiratório, o ajuste da PEEP baseado nas propriedades elásticas do sistema respiratório tem como fundamentação teórica a determinação de uma PEEP capaz de minimizar a hiperdistensão e o recrutamento cíclico de unidades alveolares [16,17,25,29,92,108,110–113].

Concentrando-se nas propriedades elásticas do sistema respiratório, sabe-se que a progressiva redução da PEEP após a MR permite a titulação da PEEP sob o ramo expiratório da curva PV, e com isso, a obtenção do menor nível de PEEP (PEEP ótima) capaz de prevenir o colapso alveolar ao final da expiração [112,114–116]. Assim, a PEEP ótima pode ser reconhecida como a pressão que minimiza a elastância do sistema respiratório [112]. De fato, três estudos experimentais envolvendo tomografia computadorizada e mecânica respiratória sinalizam que a PEEP onde o valor da elastância é mínima coincide com o melhor compromisso entre hiperdistensão e o recrutamento cíclico alveolar [17,117] e significativo surgimento de colapso alveolar e piora da oxigenação [16].

No presente estudo, em todos os pacientes, o ajuste da PEEP ao nível da PEEP_{minEsr} foi significativamente inferior ao da PEEP_{máxPaO₂}, $11,7 \pm 2,5$ cmH₂O *versus* $20,5 \pm 4,3$ cmH₂O, $p < 0,001$ (Tabela 6.14), associado a uma queda na oxigenação, $236,9 \pm 85,3$ mmHg *versus* $305,7 \pm 100,8$ mmHg, $p < 0,001$, sugerindo um de-recrutamento alveolar induzido pela gradual redução da PEEP.

Nos pacientes com SDRA precoce, vários estudos que avaliaram os efeitos induzidos pela titulação da PEEP sob a mecânica respiratória, troca gasosa e hemodinâmica, mostraram que o ajuste da pressão expiratória final ao nível da PEEP_{minEsr} pode promover uma melhora das propriedades elásticas do sistema respiratório e das trocas gasosas, enquanto previne o excessivo stress mecânico [25,108,110,111,113].

Gernoth *et al.* [29] sugerem que, nos pacientes com SDRA na fase exsudativa após um protocolo de MR e titulação da PEEP, o ajuste da PEEP baseado em parâmetros da mecânica respiratória asseguram um adequado compromisso entre as trocas gasosa, mecânica respiratória e função cardíaca, devido ao satisfatório compromisso entre hiperdistensão e o recrutamento cíclico alveolar. Possivelmente a redução do excessivo stress mecânico ocasionou uma melhora da performance do ventrículo direito devido a redução da resistência vascular pulmonar e redistribuição do fluxo sanguíneo local para regiões aeradas [29].

Conforme avaliado pelo %E₂, a progressiva redução da PEEP induziu um de-recrutamento em onze pacientes (3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15 e 17), dos quais cinco (3, 5, 6, 10 e 13) apresentam uma predominância de recrutamento cíclico alveolar associada a PEEP_{minEsr}. Contudo, apesar das variações nas trocas gasosas e propriedades elásticas sugerirem que, de fato, a redução da PEEP promoveu um de-recrutamento alveolar; a análise quantitativa da distensão do parênquima pulmonar pelo

%E₂ deve ser cautelosa, pois estudos têm sido relatado que na lesão pulmonar, o %E₂ apresenta uma baixa especificidade para detectar hiperdistensão e o recrutamento cíclico alveolar devido ao formato sigmoide da curva PV dinâmica [49,92,118].

Sabe-se que a elastância do sistema respiratório é dependente do V_T utilizado na manobra de titulação da PEEP, o que pode influenciar a determinação da PEEP_{minEsr} (120,121). No intuito de minimizar as perturbações geradas pelo V_T, Carvalho *et al.*, [114], sugerem a avaliação das propriedades elásticas do sistema respiratória através do modelo unicompartimental volume-dependente, Equação 15; onde a Elastância ($E_1 + E_2 \cdot V_T$) torna-se igual a E₁ quando E₂ for nulo, e assim, permitindo a identificação da PEEP ótima, independentemente do V_T ajustado.

Em nosso estudo, observamos que o ajuste da PEEP ao nível da PEEP_{minE₁} foi significativamente superior a PEEP_{minEsr}, $13,8 \pm 3,6$ cmH₂O *versus* $11,7 \pm 2,5$ cmH₂O, $p = 0,005$, associado a uma pequena melhora da oxigenação, $251,6 \pm 90,2$ mmHg *versus* $236,9 \pm 85,3$ mmHg, $p = 0,074$. Apesar de não terem sido identificado quaisquer diferenças significativa no V_T, observamos uma tendência de aumento no V_T com a gradual redução da PEEP (Figura 7.1).

É possível que as alterações no V_T tenham modificado o componente E₂V_T, ocasionando, assim, valores mais baixos para a PEEP_{minEsr} em relação à PEEP_{minE₁} [114].

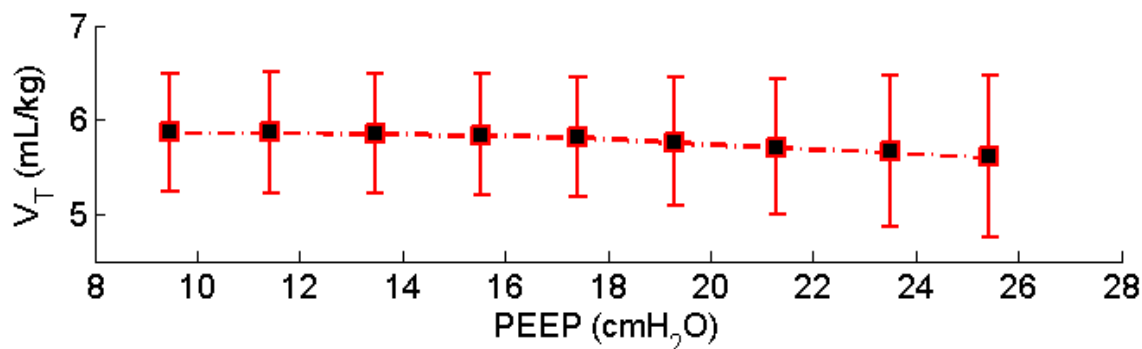


Figura 7.1 - Comparação entre o volume corrente (V_T) durante a titulação lenta da PEEP.

Ao nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo clínico experimental, que avaliou a influência do tempo em cada nível de PEEP na titulação da PEEP, sob a ótica das estimativas dos parâmetros da mecânica respiratória e identificação da PEEP que minimize a hiperdistensão e o recrutamento cíclico (PEEP_{minEsr} e PEEP_{minE₁}).

No geral, independente do modelo matemático utilizado para descrever a propriedade elástica, observamos um similar padrão de variação do componente elástico durante a redução gradual da PEEP, Esr.Lenta *versus* Esr.Rápida e E₁.Lenta *versus*

E₁.Rápida. Em uma análise individual, observa-se que somente em três pacientes (pacientes 2, 8 e 9) a estratégia de titulação (Efeito Titulação, Lenta *versus* Rápida) não influenciou nas estimativas da E_s. Ao minimizarmos a influência do V_T na avaliação das propriedades elásticas, observamos que em cinco pacientes (pacientes 5, 9, 11, 12, 13 e 15) a estratégia de titulação (Efeito Titulação, Lenta *versus* Rápida) não influenciou nas estimativas da E₁.

Extensivas evidências sugerem que as mudanças na mecânica pulmonar podem ser resultantes da combinação dos efeitos viscoelásticos teciduais, redistribuição regional do gás ("*pendelluft*"), da dinâmica do surfactante na interface alveolar ar-liquido (tensão superficial) e dos efeitos do recrutamento/de-recrutamento das pequenas vias aéreas e/ou unidades alveolares [121–124]. Assim, apesar de termos utilizado a mesma estratégia de recrutamento e níveis de PEEP durante as estratégias de titulação, é possível que o tempo despendido em cada nível de PEEP durante a titulação, Lenta *versus* Rápida, tenha influenciado nos efeitos do recrutamento/de-recrutamento das pequenas vias aéreas e/ou unidades alveolares.

Modelos matemáticos e estudos experimentais sugerem que a dependência temporal dos efeitos do recrutamento/de-recrutamento têm significativo efeito sob as estimativa das propriedades mecânicas do sistema respiratório, principalmente na presença de uma lesão pulmonar [121–123]. Além disso, estudos sugerem que a velocidade do recrutamento/de-recrutamento é dependente da natureza e do grau da lesão pulmonar [125].

Provavelmente, durante a titulação rápida da PEEP, as estimativas das propriedades mecânicas foram realizadas no período de transiente de acomodação do parênquima pulmonar. De fato, em uma simulação matemática, Bates & Irvin [121], mostraram que a elastância progressivamente aumenta devido ao de-recrutamento temporal das unidades alveolares após ajuste da PEEP, sendo que a taxa de modificação das propriedades elásticas altera conforme a PEEP e/ou na presença de uma lesão pulmonar. Posteriormente, Albert *et al.* [123], reiteram que quantidade de parênquima pulmonar recrutado é dependente da magnitude da pressão e da duração da pressão aplicada.

Apesar de ter sido observada uma significativa influência do tempo sob as propriedades elásticas do sistema respiratório, este não influenciou na identificação da PEEP_{minE_s} e PEEP_{minE₁} (Lenta *versus* Rápida), $11,7 \pm 2,5$ cmH₂O *versus* $11,4 \pm 2,7$ cmH₂O, $p = 0,463$ para PEEP_{minE_s} e $13,8 \pm 3,6$ cmH₂O *versus* $13,6 \pm 3,6$ cmH₂O, $p = 0,855$ para PEEP_{minE₁}. Em concordância com nossos achados, após a instituição de

um algoritmo matemático automático para o ajuste automático da PEEP, baseado na identificação da PEEPminEsr, Jandre *et al.* [126], observaram, em suínos saudáveis, valores similares para PEEPminEsr durante duas diferentes estratégias de titulação da PEEP (automática/rampa *versus* manual - 2 cmH₂O/PEEP com 120 seg/PEEP). Enquanto na estratégia automática/rampa o tempo necessário para encontrar a PEEPminEsr (6,5 ± 1,0 cmH₂O), foi de aproximadamente 4 min (235 ± 182 seg); na estratégia manual a PEEPminEsr (5,8 ± 1,0 cmH₂O) só foi identificada após o sexto minuto [126]. Em um recente estudo experimental de SDRA, Carvalho *et al.*, [31] também demonstraram que a redução do tempo despendido em cada degrau de PEEP (Lenta: 300 seg/PEEP, tempo total de 45 min - *versus* Rápida: 30 seg/PEEP, tempo total de 4,5 min *versus* Rampa: 7,5 seg/PEEP, tempo total de 1 min) não influencia na identificação da pressão que minimiza as propriedades elásticas do sistema respiratório, 5,3 cmH₂O [4,6 - 5,7 cmH₂O] *versus* 5,3 cmH₂O [4,1 - 5,6 cmH₂O] *versus* 5,1 cmH₂O [4,1 - 5,5 cmH₂O], enquanto minimiza as repercussões hemodinâmicas, devido ao pequeno período de tempo gasto na identificação da PEEP ótima [30,31].

Sabe-se que os principais efeitos colaterais previstos durante a estratégia de recrutamento e titulação da PEEP são as alterações hemodinâmicas e o desenvolvimento de hiperinsuflação e barotrauma, principalmente em altos níveis de PEEP. Uma recente revisão sistemática revelou que a hipotensão (12%) e a dessaturação (9 %) são as complicações mais frequentes durante a MR [104].

Extensivas evidências sugerem que altos níveis de PEEP podem comprometer a função cardíaca e a hemodinâmica, devido à diminuição do retorno venoso e compressão das câmaras cardíacas e veias cavas [67–71,74]. Contudo, apesar de termos utilizado elevados níveis de pressão inspiratória e PEEP não observamos quaisquer alterações na FC e PA induzida pela variação da pressão durante a MR (Tabela 6.8, Figuras 6.11 e 6.12). Medoff *et al* [56] e Villagra *et al* [105], também relataram que a FC e PA mantiveram-se estáveis durante uma MR, todavia estudos sugerem que variação no DC pode ocorrer independentemente das alterações na PA e FC [19,127]. De fato, após observar uma redução transitória do Índice Cardíaco (IC) seguido de uma rápida recuperação na fase pós-MR, sem quaisquer alterações na FC e PA durante ou após a MR, Toth *et al.* [127], relatam que as variações na FC e PA não refletem os verdadeiros efeitos das elevadas pressões intratorácicas sobre o DC [127]. Em um estudo recente, Gernoth *et al.* [29] visualizaram, através ecocardiografia transesofágica um aumento transitório da tensão e do estresse do ventrículo direito em altos níveis de PEEP, apesar da aparente estabilidade da FC, PA e IC durante MR e titulação decrescente da PEEP

Estes estudos demonstram que a MR e titulação decrescente da PEEP pode ser associada a alterações hemodinâmicas não reveladas pela monitorização da FC e PA.

8. LIMITAÇÕES

Apesar de ter sido um estudo transversal experimental, com a participação de um pequeno grupo de pacientes com SDRA na fase exsudativa, indubitavelmente, a principal limitação foi o fato de não termos avaliado a efetividade da MR pulmonar. Como já mencionado, estudos sugerem que nos pacientes com SDRA o completo recrutamento pulmonar só pode ser atingindo na presença de altas pressões inspiratórias (40 - 60 cmH₂O), pois, possivelmente, as unidades alveolares apresentam um padrão bimodal de abertura alveolar, e somente altas pressões inspiratórias são capazes de promover a completa abertura das zonas pouco e pobremente aeradas (Figura 8.1) [59,60,113]. De fato ao observamos os índices propostos para avaliação da recrutabilidade pulmonar, observamos que somente três pacientes apresentaram valores compatíveis para um efetivo recrutamento, apesar da significativa redução da fração de *shunt* predita, $34,73 \pm 12,98 \% \text{ versus } 24,51 \pm 11,96 \%$, $p < 0,001$. Embora isto não tenha comprometido a avaliação da identificação da pressão que minimiza a elastância do sistema respiratório, é provável que a PEEP ótima estimada não seja a verdadeira PEEP que minimiza a hiperdistensão e o recrutamento cíclico de unidades alveolares devido à alta quantidade de tecido pulmonar colapsado e/ou pobremente aerado não recrutado na MR.

Outra limitação é o fato de não termos avaliarmos de forma consistente quaisquer alterações hemodinâmicas induzidas pela PEEP e/ou pelo tempo despendido em cada nível de PEEP através da monitoração da *performance* cardíaca. Apesar de não termos observado quaisquer diferenças significativas na FC e PA durante a estratégia ventilatória proposta, estudos sugerem que o monitoramento hemodinâmico através da FC, PA e DC talvez sejam inespecíficos e insensíveis na detecção da alterações do retorno venoso e/ou das condições de carga do ventrículo direito [19,29,127]. Monge Garcia *et al.* [19], também sugerem que a contínua monitoração hemodinâmica deve possibilitar uma melhor informação da função ventricular direita, além de ser cuidadosamente assegurada pelo uso de dispositivos que não geram artefatos devido as alterações das pressões intratorácicas.

9. CONCLUSÃO

Este estudo avaliou a influência do tempo sob as estimativa das propriedades mecânicas do sistema respiratório durante uma estratégia de MR e titulação decrescente da PEEP (Lenta *versus* Rápida).

Nossos resultados sugerem que durante uma estratégia ventilatória protetora com baixos V_T (4-6 ml/kg) em pacientes com SDRA na fase exsudativa, a manobra de titulação rápida da PEEP é capaz de estratificar os pacientes de forma similar a titulação lenta da PEEP.

Além disso, sob a ótica das propriedades mecânicas do sistema respiratória, nossos dados indicam que a inclusão do E_1 não foi capaz de interfere na identificação do nível de PEEP capaz de minimizar a hiperdistensão e prevenir o colapso alveolar ao final da expiração.

Em síntese, este estudo corrobora a idéia de que no ambiente de terapia intensiva, a MR e titulação rápida da PEEP é factível na identificação da PEEP ótima que minimiza a hiperdistensão e o recrutamento cíclico.

10.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

1. Ashbaugh D, Boyd Bigelow D, Petty T, Levine B. ACUTE RESPIRATORY DISTRESS IN ADULTS. The Lancet. 1967 Aug;290(7511):319–23.
2. Falke KJ, Pontoppidan H, Kumar A, Leith DE, Geffin B, Laver MB. Ventilation with end-expiratory pressure in acute lung disease. J Clin Invest. 1972 Sep 1;51(9):2315–23.
3. Hubmayr RD, Abel MD, Rehder K. Physiologic approach to mechanical ventilation. Crit Care Med. 1990 Jan;18(1):103–13.
4. Hubmayr RD. Perspective on Lung Injury and Recruitment: A Skeptical Look at the Opening and Collapse Story. Am J Respir Crit Care Med. 2002 Jun 15;165(12):1647–53.
5. Fu Z, Costello ML, Tsukimoto K, Prediletto R, Elliott AR, Mathieu-Costello O, et al. High lung volume increases stress failure in pulmonary capillaries. J Appl Physiol Bethesda Md 1985. 1992 Jul;73(1):123–33.

6. Dreyfuss D, Saumon G. Ventilator-induced Lung Injury: Lessons from Experimental Studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jan;157(1):294–323.
7. Vlahakis NE, Hubmayr RD. Invited review: plasma membrane stress failure in alveolar epithelial cells. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2000 Dec;89(6):2490–6;discussion 2497.
8. Ventilation with Lower Tidal Volumes as Compared with Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2000 May 4;342(18):1301–8.
9. Tremblay L, Valenza F, Ribeiro SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventilatory strategies increase cytokines and c-fos m-RNA expression in an isolated rat lung model. *J Clin Invest.* 1997 Mar 1;99(5):944–52.
10. Richard J-C, Maggiore SM, Jonson B, Mancebo J, Lemaire F, Brochard L. Influence of Tidal Volume on Alveolar Recruitment: Respective Role of PEEP and a Recruitment Maneuver. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jun;163(7):1609–13.
11. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, Slutsky AS, Arabi YM, Cooper DJ, et al. Ventilation Strategy Using Low Tidal Volumes, Recruitment Maneuvers, and High Positive End-Expiratory Pressure for Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2008 Feb 13;299(6):637.
12. Mercat A, Richard J-CM, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl J-L, et al. Positive End-Expiratory Pressure Setting in Adults With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA.* 2008 Feb 13;299(6):646.
13. Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, Frutos-Vivar F, Apezteguia C, Brochard L, et al. Evolution of Mechanical Ventilation in Response to Clinical Research. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jan 15;177(2):170–7.
14. Hickling KG. The Pressure–Volume Curve Is Greatly Modified by Recruitment: A Mathematical Model of ARDS Lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jul;158(1):194–202.

15. Hickling KG. Reinterpreting the pressure-volume curve in patients with acute respiratory distress syndrome. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Feb;8(1):32–8.
16. Carvalho ARS, Jandre FC, Pino AV, Bozza FA, Salluh J, Rodrigues R, 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. *Crit Care Lond Engl*. 2007;11(4):R86.
17. Suarez-Sipmann F, Böhm SH, Tusman G, Pesch T, Thamm O, Reissmann H, et al. Use of dynamic compliance for open lung positive end-expiratory pressure titration in an experimental study. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):214–21.
18. Caramaz MP, Kacmarek RM, Helmy M, Miyoshi E, Malhotra A, Amato MBP, et al. A comparison of methods to identify open-lung PEEP. *Intensive Care Med*. 2009 Apr;35(4):740–7.
19. Monge García MI, Gil Cano A, Gracia Romero M, Díaz Monrové JC. [Respiratory and hemodynamic changes during lung recruitment maneuvering through progressive increases and decreases in PEEP level]. *Med Intensiva Soc Esp Med Intensiva Unidades Coronarias*. 2012 Mar;36(2):77–88.
20. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Schettino G de P, Lorenzi Filho G, Kairalla RA, et al. Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Dec;152(6 Pt 1):1835–46.
21. Amato MBP, Barbas CSV, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a Protective-Ventilation Strategy on Mortality in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 1998 Feb 5;338(6):347–54.
22. Villar J, Kacmarek RM, Pérez-Méndez L, Aguirre-Jaime A. A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med*. 2006 May;34(5):1311–8.
23. Takeuchi M, Goddon S, Dolhnikoff M, Shimaoka M, Hess D, Amato MBP, et al. Set positive end-expiratory pressure during protective ventilation affects lung injury. *Anesthesiology*. 2002 Sep;97(3):682–92.

24. Talmor D, Sarge T, Malhotra A, O'Donnell CR, Ritz R, Lisbon A, et al. Mechanical Ventilation Guided by Esophageal Pressure in Acute Lung Injury. *N Engl J Med*. 2008 Nov 13;359(20):2095–104.
25. Rodriguez PO, Bonelli I, Setten M, Attie S, Madorno M, Maskin LP, et al. Transpulmonary pressure and gas exchange during decremental PEEP titration in pulmonary ARDS patients. *Respir Care*. 2013 May;58(5):754–63.
26. Higher versus Lower Positive End-Expiratory Pressures in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2004 Jul 22;351(4):327–36.
27. Hodgson CL, Tuxen DV, Bailey MJ, Holland AE, Keating JL, Pilcher D, et al. A positive response to a recruitment maneuver with PEEP titration in patients with ARDS, regardless of transient oxygen desaturation during the maneuver. *J Intensive Care Med*. 2011 Feb;26(1):41–9.
28. Girgis K, Hamed H, Khater Y, Kacmarek RM. A decremental PEEP trial identifies the PEEP level that maintains oxygenation after lung recruitment. *Respir Care*. 2006 Oct;51(10):1132–9.
29. Gernoth C, Wagner G, Pelosi P, Luecke T. Respiratory and hemodynamic changes during decremental open lung positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2009;13(2):R59.
30. Carvalho NS, Jardim-Neto AC, Casulari G, Zin WA, Carvalho ARS, Jandre FC, et al. INFLUÊNCIA DO TEMPO NA TITULAÇÃO DA PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO E REPERCUSSÕES HEMODINÂMICAS. XXII Congr Bras Eng Bioméd. 2010;1–4.
31. Carvalho NS. INFLUÊNCIA DO TEMPO DA TITULAÇÃO DA PRESSÃO POSITIVA AO FINAL DA EXPIRAÇÃO [Dissertação de Mestrado]. [Rio de Janeiro (RJ)]: Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ; 2011.
32. Bernard GR. Acute Respiratory Distress Syndrome: A Historical Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Oct;172(7):798–806.
33. Petty TL, Ashbaugh DG. The adult respiratory distress syndrome. Clinical features, factors influencing prognosis and principles of management. *Chest*. 1971 Sep;60(3):233–9.

34. Murray JF, Matthay MA, Luce JM, Flick MR. An expanded definition of the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis*. 1988 Sep;138(3):720–3.
35. ARDS Definition Task Force, Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA J Am Med Assoc*. 2012 Jun 20;307(23):2526–33.
36. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. *Intensive Care Med*. 2012 Oct;38(10):1573–82.
37. Weinacker AB, Vaszar LT. Acute respiratory distress syndrome: physiology and new management strategies. *Annu Rev Med*. 2001;52:221–37.
38. Udobi KF, Childs E, Touijer K. Acute respiratory distress syndrome. *Am Fam Physician*. 2003 Jan 15;67(2):315–22.
39. Ware LB, Matthay MA. The Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1334–49.
40. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest*. 2012 Aug 1;122(8):2731–40.
41. Manicone AM. Role of the pulmonary epithelium and inflammatory signals in acute lung injury. *Expert Rev Clin Immunol*. 2009 Jan 1;5(1):63–75.
42. Tsushima K, King LS, Aggarwal NR, De Gorordo A, D’Alessio FR, Kubo K. Acute lung injury review. *Intern Med Tokyo Jpn*. 2009;48(9):621–30.
43. Dushianthan A, Grocott MPW, Postle AD, Cusack R. Acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Postgrad Med J*. 2011 Sep 1;87(1031):612–22.
44. Johnson ER, Matthay MA. Acute Lung Injury: Epidemiology, Pathogenesis, and Treatment. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2010 Aug;23(4):243–52.
45. Corrado A, Gorini M, Vilella G, De Paola E. Negative pressure ventilation in the treatment of acute respiratory failure: an old noninvasive technique reconsidered. *Eur Respir J*. 1996 Jun 1;9(7):1531–44.

46. LASSEN HCA. A preliminary report on the 1952 epidemic of poliomyelitis in Copenhagen with special reference to the treatment of acute respiratory insufficiency. *Lancet*. 1953 Jan 3;1(6749):37–41.
47. Bach JR. Management of post-polio respiratory sequelae. *Ann N Y Acad Sci*. 1995 May 25;753:96–102.
48. Bach JR. Amyotrophic lateral sclerosis: Predictors for prolongation of life by noninvasive respiratory aids. *Arch Phys Med Rehabil*. 1995 Sep;76(9):828–32.
49. Terragni PP, Rosboch GL, Lisi A, Viale AG, Ranieri VM. How respiratory system mechanics may help in minimising ventilator-induced lung injury in ARDS patients. *Eur Respir J*. 2003 Aug 1;22(Supplement 42):15s – 21s.
50. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of Mechanical Ventilation on Inflammatory Mediators in Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1999 Jul 7;282(1):54.
51. Navarrete-Navarro P, Ruiz-Bailén M, Rivera-Fernández R, Guerrero-López F, Pola-Gallego-de-Guzmán MD, Vázquez-Mata G. Acute respiratory distress syndrome in trauma patients: ICU mortality and prediction factors. *Intensive Care Med*. 2000 Nov;26(11):1624–9.
52. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation*: *Crit Care Med*. 2004 Sep;32(9):1817–24.
53. Lachmann B. Open up the lung and keep the lung open. *Intensive Care Med*. 1992;18(6):319–21.
54. Gattinoni L, Caironi P. Refining ventilatory treatment for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *JAMA J Am Med Assoc*. 2008 Feb 13;299(6):691–3.
55. Briel M, Meade M, Mercat A, Brower RG, Talmor D, Walter SD, et al. Higher vs Lower Positive End-Expiratory Pressure in Patients With Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2010 Mar 3;303(9):865.

56. Medoff BD, Harris RS, Kesselman H, Venegas J, Amato MB, Hess D. Use of recruitment maneuvers and high-positive end-expiratory pressure in a patient with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2000 Apr;28(4):1210–6.
57. Grasso S, Mascia L, Del Turco M, Malacarne P, Giunta F, Brochard L, et al. Effects of recruiting maneuvers in patients with acute respiratory distress syndrome ventilated with protective ventilatory strategy. *Anesthesiology.* 2002 Apr;96(4):795–802.
58. Tugrul S, Akinci O, Ozcan PE, Ince S, Esen F, Telci L, et al. Effects of sustained inflation and postinflation positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome: focusing on pulmonary and extrapulmonary forms. *Crit Care Med.* 2003 Mar;31(3):738–44.
59. Borges JB, Okamoto VN, Matos GFJ, Caramez MPR, Arantes PR, Barros F, et al. Reversibility of Lung Collapse and Hypoxemia in Early Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006 Aug;174(3):268–78.
60. De Matos GFJ, Stanzani F, Passos RH, Fontana MF, Albaladejo R, Caserta RE, et al. How large is the lung recruitability in early acute respiratory distress syndrome: a prospective case series of patients monitored by computed tomography. *Crit Care Lond Engl.* 2012;16(1):R4.
61. Carvalho ARS, Jandre FC, Pino AV, Bozza FA, Salluh J, Rodrigues R, 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. *Crit Care Lond Engl.* 2007;11(4):R86.
62. Rouby JJ, Lu Q, Goldstein I. Selecting the right level of positive end-expiratory pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Apr 15;165(8):1182–6.
63. Rouby J-J. Lung overinflation. The hidden face of alveolar recruitment. *Anesthesiology.* 2003 Jul;99(1):2–4.
64. Rouby J-J, Brochard L. Tidal recruitment and overinflation in acute respiratory distress syndrome: yin and yang. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Jan 15;175(2):104–6.

65. Vieillard-Baron A, Jardin F. Right level of positive end-expiratory pressure in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Jun;167(11):1576–7.
66. Feihl F, Broccard AF. Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part I: basic concepts. *Intensive Care Med.* 2009 Jan;35(1):45–54.
67. Pinsky MR. Cardiovascular issues in respiratory care. *Chest.* 2005 Nov;128(5 Suppl 2):592S – 597S.
68. Luecke T, Pelosi P. Clinical review: Positive end-expiratory pressure and cardiac output. *Crit Care Lond Engl.* 2005;9(6):607–21.
69. Fishman AP, Elias JA, editors. *Fishman’s pulmonary diseases and disorders.* 4th ed. New York: McGraw-Hill Medical; 2008. 2 p.
70. Leff AR, Schumacker PT. *Fisiologia Respiratória: Fundamentos e Aplicações.* 1^a ed. Interlivros; 214 p.
71. Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica.* Madrid: Elsevier España; 2006.
72. Berne RM, Levy, Stanton, Koeppen BM. *Berne & Levy Fisiologia.* Rio de Janeiro: Elsevier; 2009.
73. Mitchell JR, Sas R, Zuege DJ, Doig CJ, Smith ER, Whitelaw WA, et al. Ventricular interaction during mechanical ventilation in closed-chest anesthetized dogs. *Can J Cardiol.* 2005 Jan;21(1):73–81.
74. Jardin F, Farcot J-C, Boisante L, Curien N, Margairaz A, Bourdarias J-P. Influence of Positive End-Expiratory Pressure on Left Ventricular Performance. *N Engl J Med.* 1981 Feb 12;304(7):387–92.
75. Feihl F, Broccard AF. Interactions between respiration and systemic hemodynamics. Part II: practical implications in critical care. *Intensive Care Med.* 2009 Feb;35(2):198–205.
76. Zimmerman GA, Morris AH, Cengiz M. Cardiovascular alterations in the adult respiratory distress syndrome. *Am J Med.* 1982 Jul;73(1):25–34.

77. Malbouisson LM, Muller J-C, Constantin J-M, Lu Q, Puybasset L, Rouby J-J, et al. Computed Tomography Assessment of Positive End-expiratory Pressure-induced Alveolar Recruitment in Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 May;163(6):1444–50.
78. Eachempati SR, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Outcomes of Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) in Elderly Patients: *J Trauma Inj Infect Crit Care.* 2007 Aug;63(2):344–50.
79. Mascia L, Mastromauro I, Viberti S. High tidal volume as a predictor of acute lung injury in neurotrauma patients. *Minerva Anestesiol.* 2008 Jun;74(6):325–7.
80. Dreyfuss D, Soler P, Basset G, Saumon G. High inflation pressure pulmonary edema. Respective effects of high airway pressure, high tidal volume, and positive end-expiratory pressure. *Am Rev Respir Dis.* 1988 May;137(5):1159–64.
81. Muscedere JG, Mullen JB, Gan K, Slutsky AS. Tidal ventilation at low airway pressures can augment lung injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994 May;149(5):1327–34.
82. Hubmayr RD. Ventilator-induced lung injury without biotrauma? *J Appl Physiol.* 2005 Aug 1;99(2):384–5.
83. Oeckler RA, Hubmayr RD. Ventilator-associated lung injury: a search for better therapeutic targets. *Eur Respir J.* 2007 Aug 9;30(6):1216–26.
84. Kano S, Lanteri CJ, Duncan AW, Sly PD. Influence of nonlinearities on estimates of respiratory mechanics using multilinear regression analysis. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1994 Sep;77(3):1185–97.
85. NÈVE V, de la ROQUE ED, LECLERC F, LETEURTRE S, DORKENOO A, SADIK A, et al. Ventilator-induced Overdistension in Children Dynamic versus Low-flow Inflation Volume–Pressure Curves. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(1):139–47.
86. West JB. *Fisiologia Respiratória: Princípios básicos.* Porto Alegre (RS): ARTMED; 2010.

87. Sullivan M, Paliotta J, Saklad M. Endotracheal tube as a factor in measurement of respiratory mechanics. *J Appl Physiol*. 1976 Oct;41(4):590–2.
88. Modesto FC. INFLUÊNCIA DE PARÂMETROS LINEARES E NÃO-LINEARES DA MECÂNICA RESPIRATÓRIA NUM MODELO DE IDENTIFICAÇÃO DE HIPERDISTENSÃO [Dissertação de Mestrado]. [Rio de Janeiro (RJ)]: Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ; 2006.
89. Bersten AD. Measurement of overinflation by multiple linear regression analysis in patients with acute lung injury. *Eur Respir J*. 1998 Aug 15;12(3):526–32.
90. Pacheco SAG. HIPERDISTENSÃO E RECRUTAMENTO CÍCLICO ALVEOLAR DURANTE ANESTESIA GERAL EM PACIENTES COM PULMÕES SADIOS [Dissertação de Mestrado]. [Rio de Janeiro (RJ)]: Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ; 2007.
91. Ranieri VM, Zhang H, Mascia L, Aubin M, Lin CY, Mullen JB, et al. Pressure-time curve predicts minimally injurious ventilatory strategy in an isolated rat lung model. *Anesthesiology*. 2000 Nov;93(5):1320–8.
92. Grasso S, Terragni P, Mascia L, Fanelli V, Quintel M, Herrmann P, et al. Airway pressure-time curve profile (stress index) detects tidal recruitment/hyperinflation in experimental acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004 Apr;32(4):1018–27.
93. Carvalho AR, Spieth PM, Pelosi P, Vidal Melo MF, Koch T, Jandre FC, et al. Ability of dynamic airway pressure curve profile and elastance for positive end-expiratory pressure titration. *Intensive Care Med*. 2008 Sep 30;34(12):2291–9.
94. Rocha PV de S. EFEITOS DOS ATRASOS, FILTROS E MODELOS DE ESTIMAÇÃO SOBRE UM ÍNDICE DE DISTENSÃO PULMONAR DE PACIENTES VENTILADOS MECANICAMENTE [Dissertação de Mestrado]. [Rio de Janeiro (RJ)]: Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UFRJ; 2009.
95. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA J Am Med Assoc*. 1993 Dec 22;270(24):2957–63.
96. Sakr Y, Krauss C, Amaral ACKB, Rea-Neto A, Specht M, Reinhart K, et al. Comparison of the performance of SAPS II, SAPS 3, APACHE II, and their

- customized prognostic models in a surgical intensive care unit. *Br J Anaesth.* 2008 Dec 1;101(6):798–803.
97. Capuzzo M, Moreno RP, Le Gall J-R. Outcome prediction in critical care: the Simplified Acute Physiology Score models. *Curr Opin Crit Care.* 2008 Oct;14(5):485–90.
98. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA J Am Med Assoc.* 2001 Oct 10;286(14):1754–8.
99. Minne L, Abu-Hanna A, de Jonge E. Evaluation of SOFA-based models for predicting mortality in the ICU: A systematic review. *Crit Care Lond Engl.* 2008;12(6):R161.
100. Pino AV, Kagami LT, Jandre FC. DAS - um Programa de Aquisição e Processamento de Sinais para Engenharia Pulmonar. *Proceedings of the III Congresso Latino Americano de Engenharia Biomédica.* 2004. p. 765–8.
101. Soares JHN, Albuquerque FA, Santos F, Carvalho ARS, Jandre FC, Gianella Neto A. Comparação de dois métodos para calibração de pneumotacógrafos. *XXI Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica.* Salvador / Bahia; 2008.
102. Pino AV, Costa JCGD, Jandre FC. Mecânica - um sistema para análise do sistema respiratório. *Anais do XVIII Congresso Brasileiro de Engenharia Biomédica.* 2002. p. 253–7.
103. Reske AW, Costa ELV, Reske AP, Rau A, Borges JB, Beraldo MA, et al. Bedside estimation of nonaerated lung tissue using blood gas analysis. *Crit Care Med.* 2013 Mar;41(3):732–43.
104. Guerin C, Debord S, Leray V, Delannoy B, Bayle F, Bourdin G, et al. Efficacy and safety of recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):9.
105. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, Stewart TE, Mehta S, Lapinsky SE, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Dec 1;178(11):1156–63.

106. Villagra A, Ochagava A, Vatua S, Murias G, Del Mar Fernández M, Aguilar JL, et al. Recruitment Maneuvers during Lung Protective Ventilation in Acute Respiratory Distress Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan 15;165(2):165–70.
107. Valente Barbas CS. Lung recruitment maneuvers in acute respiratory distress syndrome and facilitating resolution. *Crit Care Med.* 2003 Apr;31(4 Suppl):S265–71.
108. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, Chiumello D, Ranieri VM, Quintel M, et al. Lung Recruitment in Patients with the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med.* 2006 Apr 27;354(17):1775–86.
109. Fengmei G, Jin C, Songqiao L, Congshan Y, Yi Y. Dead Space Fraction Changes During PEEP Titration Following Lung Recruitment in Patients With ARDS. *Respir Care.* 2012 Oct 1;57(10):1578–85.
110. Chiumello D, Coppola S, Froio S, Mietto C, Brazzi L, Carlesso E, et al. Time to reach a new steady state after changes of positive end expiratory pressure. *Intensive Care Med.* 2013 Aug;39(8):1377–85.
111. Badet M, Bayle F, Richard J-C, Guérin C. Comparison of optimal positive end-expiratory pressure and recruitment maneuvers during lung-protective mechanical ventilation in patients with acute lung injury/acute respiratory distress syndrome. *Respir Care.* 2009 Jul;54(7):847–54.
112. Hodgson CL, Tuxen DV, Davies AR, Bailey MJ, Higgins AM, Holland AE, et al. A randomised controlled trial of an open lung strategy with staircase recruitment, titrated PEEP and targeted low airway pressures in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Lond Engl.* 2011;15(3):R133.
113. Hickling KG. Best compliance during a decremental, but not incremental, positive end-expiratory pressure trial is related to open-lung positive end-expiratory pressure: a mathematical model of acute respiratory distress syndrome lungs. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jan;163(1):69–78.

114. Huh JW, Jung H, Choi HS, Hong S-B, Lim C-M, Koh Y. Efficacy of positive end-expiratory pressure titration after the alveolar recruitment manoeuvre in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Lond Engl.* 2009;13(1):R22.
115. Carvalho AR, Bergamini BC, Carvalho NS, Cagido VR, Neto AC, Jandre FC, et al. Volume-independent elastance: a useful parameter for open-lung positive end-expiratory pressure adjustment. *Anesth Analg.* 2013 Mar;116(3):627–33.
116. Harris RS, Hess DR, Venegas JG. An objective analysis of the pressure-volume curve in the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2):432–9.
117. Harris RS. Pressure-volume curves of the respiratory system. *Respir Care.* 2005;50(1):78–99.
118. Carvalho ARS, Jandre FC, Pino AV, Bozza FA, Salluh JJ, Rodrigues R, et al. Effects of descending positive end-expiratory pressure on lung mechanics and aeration in healthy anaesthetized piglets. *Crit Care Lond Engl.* 2006;10(4):R122.
119. Carvalho AR, Pacheco SA, de Souza Rocha PV, Bergamini BC, Paula LF, Jandre FC, et al. Detection of tidal recruitment/overdistension in lung-healthy mechanically ventilated patients under general anesthesia. *Anesth Analg.* 2013 Mar;116(3):677–84.
120. Suter PM, Fairley HB, Isenberg MD. Optimum End-Expiratory Airway Pressure in Patients with Acute Pulmonary Failure. *N Engl J Med.* 1975 Feb 6;292(6):284–9.
121. Suter PM. Effect of tidal volume and positive end-expiratory pressure on compliance during mechanical ventilation. *CHEST J.* 1978 Feb 1;73(2):158.
122. Bates JHT, Irvin CG. Time dependence of recruitment and derecruitment in the lung: a theoretical model. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2002 Aug;93(2):705–13.
123. Massa CB, Allen GB, Bates JHT. Modeling the dynamics of recruitment and derecruitment in mice with acute lung injury. *J Appl Physiol.* 2008 Sep 18;105(6):1813–21.

124. Albert SP, DiRocco J, Allen GB, Bates JHT, Lafollette R, Kubiak BD, et al. The role of time and pressure on alveolar recruitment. *J Appl Physiol*. 2009 Mar 1;106(3):757–65.
125. Ma B, Suki B, Bates JHT. Effects of recruitment/derecruitment dynamics on the efficacy of variable ventilation. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2011 May;110(5):1319–26.
126. Allen G, Bates JHT. Dynamic mechanical consequences of deep inflation in mice depend on type and degree of lung injury. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2004 Jan;96(1):293–300.
127. Jandre FC, Pino AV, Lacorte I, Neves JHS, Giannella-Neto A. A closed-loop mechanical ventilation controller with explicit objective functions. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2004 May;51(5):823–31.
128. Toth I, Leiner T, Mikor A, Szakmany T, Bogar L, Molnar Z. Hemodynamic and respiratory changes during lung recruitment and descending optimal positive end-expiratory pressure titration in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2007 Mar;35(3):787–93.

11. ANEXOS

11.1. ANEXO I: APROVAÇÃO JUNTO AO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas



Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO – 047/2009

Protocolo 0031.0.009.000-09

1. Identificação:

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

Pesquisadora Responsável: Fernando Augusto Bozza

Instituição Responsável: Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas/FIOCRUZ.

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

2. Sumário:

Destacam-se como objetivos gerais: 1) a partir da monitoração contínua de parâmetros da mecânica do sistema respiratório e da hemodinâmica, avaliar o impacto relacionado às estratégias ventilatórias comumente empregadas em pacientes críticos com Lesão Pulmonar Aguda (LPA) / Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA); 2) determinar se a manobra de recrutamento pulmonar e titulação decrescente da PEEP resultam em um melhor compromisso entre recrutar volume pulmonar, troca gasosa e a mecânica pulmonar em pacientes com LPA/SARA. Trata-se de estudo fisiológico, coorte, prospectivo, sem caso controle, realizado na UTI do Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas IPEC/FIOCRUZ. Todos os pacientes que concordarem em participar do estudo realizarão a estratégia ventilatória proposta. Previamente ao protocolo experimental será obtido o diagnóstico clínico, o esquema de sedação, os parâmetros ventilatórios (modo ventilatório, volume corrente, frequência respiratória, volume minuto, pressão expiratória final positiva e fração de oxigênio inspirado) e os parâmetros gasométricos (pressão arterial de oxigênio, pressão arterial de dióxido de carbono, o pH sanguíneo, a relação PaO_2/FiO_2 (ou bicarbonato)). Em seguida será acoplado ao tórax do paciente o sistema de aquisição para obtenção das imagens pulmonares e então realizada a curva PV, manobra de recrutamento alveolar acompanhada da titulação decrescente da PEEP. Durante o protocolo haverá monitoração dos parâmetros hemodinâmicos, mecânica respiratória e imagem pulmonar. Ao longo do estudo serão colhidas 19 (dezoito) alíquotas de sangue arterial (0,5 ml por amostra sanguínea), para acompanhamento gasométrico (pressão arterial de oxigênio, pressão arterial de dióxido de carbono, o pH sanguíneo, a relação PaO_2/FiO_2 (ou bicarbonato)) obtidas de acordo com rotina clínica do Centro de Terapia Intensiva (CTI). Ressalta-se que antes e após o protocolo experimental todos os paciente serão submetidos a um exame de RX de tórax. Além disso, destaca-se que limites impostos aos parâmetros ventilatórios (V_T e PEEP) garantem pressões de pico dentro da faixa de segurança recomendada pela literatura, minimizando os riscos de pneumotórax. Com base em estudos prévios semelhantes e adotando-se um intervalo de confiança de 95% e um $p < 0,05$ como sendo significativo, para este estudo serão alocados 25 (vinte e cinco) pacientes, intubados e mecanicamente ventilados em modo estritamente controlado.

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

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

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

4. Diligências:

Sim. Foram satisfeitas.

5. Parecer: APROVADO.

Data: 4 de setembro de 2009.

Assinatura do Coordenador:

Les Camillo Bozza

Dr. Les Camillo Bozza
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPEC/FIOCRUZ



Ministério da Saúde
FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto de Pesquisas Clínicas Evandro Chagas



Rio de Janeiro, 3 de março de 2011.

Do: Comitê de Ética em Pesquisa

Para: Dr. Fernando Bozza

Prezado Dr. Bozza,

Com referência ao projeto "Avaliação da Recrutabilidade Pulmonar dos Pacientes com Lesão Pulmonar Aguda ou Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Através da Titulação Decrescente da PEEP (Pressão Expiratória Final Positiva)", aprovado por este Comitê em 04/09/2009, acusamos o recebimento em 22/02/2011 da notificação em relação às seguintes modificações:

1. Substituição do enquadramento funcional do pesquisador Bruno Curty Bergamini. Assim onde se lê Pesquisador Associado, mestrando do laboratório de Engenharia Pulmonar do Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UF RJ, leia-se Pesquisador Associado, doutorando do laboratório de Engenharia Pulmonar do Programa de Engenharia Biomédica, COPPE/UF RJ.
2. Promulgação do cronograma de execução das atividades experimentais até Dezembro de 2012.
3. Inclusão de uma manobra de titulação rápida decrescente da PEEP em modo Volume Controlado: Assim depois de terminada a manobra de recrutamento e titulação decrescente da PEEP em VCV em passos de 2 cmH_2O , com três minutos em cada nível de PEEP (Titulação lenta da PEEP em VCV) será realizada nova manobra de recrutamento (similar as anteriores) seguido de uma titulação decrescente da PEEP em VCV, em passos de 2 cmH_2O até 6 cmH_2O com trinta segundos em cada nível (Titulação rápida da PEEP em VCV). Ressalta-se que a inclusão deste procedimento visa a avaliar os impactos hemodinâmicos de diferentes estratégias de titulação da PEEP.

A Coordenação do CEP apreciou o documento enviado e considera-o aprovado como um Anexo ao projeto principal.

Atenciosamente,

VL

Les Camillo Bozza
Dr. Les Camillo Bozza
Coordenadora do Comitê
de Ética em Pesquisa
IPEC/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 10 de junho de 2011.

DECLARAÇÃO

O projeto "Avaliação dos Impactos Cardiopulmonares da Manobra de Titulação Rápida Versus Titulação Lenta Durante uma Estratégia Ventilatória Protetora", submetido a este Comitê em 22/02/2011, se refere a um subprojeto do estudo "Avaliação da Recrutabilidade Pulmonar dos Pacientes com Lesão Pulmonar Aguda ou Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Através da Titulação Decrescente da PEEP (Pressão Expiratória Final Positiva)", aprovado por este Comitê em 04/09/2009, Parecer 047/2009, coordenado pelo dr. Fernando Augusto Bozza.

Com este novo estudo o investigador pretende: 1) Avaliar a correspondência entre o perfil da alça inspiratória da curva volume-pressão com a oxigenação e a necessidade de altos níveis de PEEP em pacientes críticos, com e sem LPA/SARA; 2) Avaliar o perfil da Curva Elástica dos pacientes críticos obtida pela Titulação Decrescente da PEEP realizada de forma rápida (30 segundos por degrau); 3) Comparar os efeitos hemodinâmicos, de oxigenação, stress mecânico e marcadores inflamatórios da manobra de recrutamento e Titulação Decrescente da PEEP realizada de forma rápida (30 segundos por degrau) com a manobra de Recrutamento e Titulação Decrescente da PEEP realizada de forma lenta (180 segundos por degrau). Este projeto, será um estudo fisiológico, coorte, prospectivo, sem caso controle, realizada na UTI do Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas (IPEC/FIOCRUZ) na cidade do Rio de Janeiro. A população alvo é admitida na UTI gravemente enferma ou ainda sob efeito de sedação, o que limitaria a obtenção do consentimento informado. Sendo assim, o termo de consentimento será obtido de familiares dos pacientes antes da inclusão no estudo. Os

pesquisadores envolvidos garantem a confidencialidade dos resultados individuais e comprometem-se a divulgá-los apenas em comunicações científicas.

Declaramos que este Comitê o apreciou e o aprova na presente data.

Atenciosamente,

Lea Camillo Costa
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa do IPEC/FIOCRUZ

CAAE 0031.0.009.000-09
VL

11.2. ANEXO II: TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento LIVRE E ESCLARECIDO

Título: Avaliação dos Impactos Cardiopulmonares da Manobra de Titulação Rápida Versus Titulação Lenta Durante uma Estratégia Ventilatória Protetora

Justificativa e objetivos

Durante a ventilação mecânica é possível que o pulmão seja esticado a níveis que podem fazer mal e importantes reações pulmonares podem ocorrer em razão de uma lesão nos tecidos pulmonares. Com este estudo pretendemos compreender melhor o funcionamento da respiração quando controlada por aparelhos mecânicos a partir de cálculos matemáticos realizados com a ajuda de instrumentos que rotineiramente medem o volume e as pressões pulmonares.

Proposta do Estudo

O Sr(a) _____ está sendo convidado a participar deste estudo, para estudar as reações pulmonares nos pacientes em ventilação mecânica com respiração completamente dependente do aparelho.

Explicação dos Procedimentos

Para a realização do procedimento, os pacientes em ventilação mecânica com sua respiração completamente dependente do aparelho, serão conectados a sensores, situados ao longo das mangueiras que ligam o paciente ao respirador. Estes sensores irão gravar, em um computador, as medidas de fluxo e pressão do ar dentro dos pulmões durante a respiração normal e durante a elevação e redução progressiva do volume de ar dentro do pulmão. Também serão obtidas imagens do pulmão durante o estudo através de um aparelho portátil específico para isto que utiliza uma faixa sobre o peito do paciente para adquirir sinais do pulmão. A pressão arterial e a frequência cardíaca também serão medidas e gravadas, em um computador, durante a respiração normal e durante a elevação e redução progressiva do volume de ar dentro do pulmão.

O estudo será realizado em cerca de 120 minutos, período durante o qual os pacientes estarão sendo acompanhados ininterruptamente, pelo médico plantonista, independentemente do pesquisador que realizará as medidas. Para que a respiração seja completamente dependente do aparelho o paciente vai dormir profundamente sem nenhuma atividade da musculatura respiratória podendo ser usado drogas para completa inatividade dos músculos da respiração.

Benefícios

O paciente ou seu representante legal ou procurador, não terá benefício direto, mas este estudo poderá ajudar a entender melhor os fenômenos ligados às alterações pulmonares durante a ventilação completamente dependente dos aparelhos respiratórios e futuramente contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias de ventilação mecânica.

Desconfortos e Riscos

O procedimento de forma alguma provocará desconforto, e é programado para não provocar riscos adicionais à saúde.

Participação voluntária no estudo

A participação neste estudo é voluntária. O representante legal ou o paciente poderá recusar-se a participar, bem como cancelar sua participação a qualquer momento do estudo. Esta decisão não afetará de nenhuma maneira os cuidados médicos oferecidos aos pacientes internados na instituição.

Tratamento Médico em Caso de Danos

Todo e qualquer dano decorrente do desenvolvimento deste projeto de pesquisa, e que necessite de atendimento médico, ficará a cargo da instituição. Caso não deseje autorizar a sua participação no estudo, não haverá qualquer restrição ou mudança no tratamento planejado previamente pela equipe médica e a você oferecido.

Custeio

Não haverá qualquer custo ou forma de pagamento para o paciente pela sua participação nesse estudo.

Confidencialidade

A publicação dos resultados desta pesquisa, em parte ou no seu todo e em qualquer das Instituições participantes não identificará os pacientes envolvidos, preservando totalmente sua identidade.

Em caso de dúvidas

Em caso de dúvidas sobre o estudo, por favor, telefone para a Dra. Denise Medeiros, Dr. Fernando Bozza ou Bruno Curty Bergamini nos telefones 3865-9620 ou 25627796.

Consentimento para a participação no estudo

A sua assinatura significa que você leu este formulário ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre o estudo, que você recebeu respostas para as suas dúvidas, está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a participação no estudo.

Assinatura (Paciente)

Data

Se o paciente não é capaz de consentir:

A sua assinatura significa A sua assinatura, como representante legal do paciente, significa que você leu este formulário ou que ele foi lido para você, que lhe foram dadas todas as explicações sobre o estudo, que você recebeu respostas para as suas dúvidas, está satisfeito com as informações que lhe foram dadas e concordou com a participação do paciente no estudo.

_____ não é capaz de dar o seu consentimento.
Nome do Paciente (em letra de forma)

Nome do Representante Legal

Grau de parentesco com o paciente (em letra de forma)

Assinatura (Representante legal)

Data

11.3. ANEXO III: VARIÁVEIS RESPIRATÓRIAS, HEMODINÂMICA E TROCAS GASOSAS, DURANTE A TITULAÇÃO

1 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 1

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	7,76	8,14	8,21	8,43	8,35	8,37	8,46	8,60	8,80
Ers (cmH ₂ O/L)	32,82	31,36	30,15	28,83	28,73	28,41	28,54	29,21	30,32
PEEP(cmH ₂ O)	25,11	22,97	20,97	18,83	17,12	15,12	13,12	10,98	9,41
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	39,38	36,67	34,53	31,96	30,25	28,53	26,68	24,97	24,11
Pmédia(cmH ₂ O)	27,54	25,52	23,48	21,42	19,46	17,55	15,61	13,62	12,16
V _T (mL/kg)	5,09	5,03	5,02	5,02	5,06	5,08	5,09	5,12	5,11
E1 (cmH ₂ O/L)	31,11	29,78	28,32	28,31	27,06	27,68	28,12	29,47	27,60
%E2 (%)	6,26	5,67	7,19	1,93	6,80	2,27	1,94	-0,99	13,32
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	139,00	139,00	138,00	136,00	135,00	135,00	133,00	137,00	136,00
PAM (mmHg)	74,00	75,00	76,00	71,00	73,00	73,00	72,00	72,00	71,00
PMP (mmHg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
pH	7,30	7,30	7,20	7,15	7,28	7,21	7,19	7,26	7,22
PaCO ₂ (mmHg)	37,40	35,40	61,10	50,20	52,90	47,80	42,20	52,00	52,70
PaO ₂ /F _I O ₂	151,00	234,50	418,10	467,70	492,00	446,50	394,60	397,30	339,70
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	18,30	17,10	25,10	17,80	25,20	19,30	16,20	23,30	21,80
SaO ₂ (%)	96,10	-	-	100,00	100,00	100,00	99,90	x	99,90
Lactato	-	-	-	-	-	-	-	-	-
BE (mEq/L)	-6,60	-	-5,20	-11,20	-1,70	-8,80	-12,20	-4,00	-6,20

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Rápida									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	7,85	7,57	7,58	7,68	7,94	7,89	8,13	8,40	8,63
Ers (cmH ₂ O/L)	28,46	26,97	25,82	24,68	24,90	24,14	24,50	25,42	26,98
PEEP(cmH ₂ O)	23,68	21,69	19,69	17,83	17,40	15,55	13,27	11,55	9,99
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	36,81	34,10	31,82	29,53	29,25	27,25	25,40	23,68	22,83
Pmédia(cmH ₂ O)	26,39	24,31	22,26	20,29	19,78	17,74	15,78	13,83	12,42
V _T (mL/kg)	5,22	5,23	5,23	5,25	5,22	5,29	5,28	5,30	5,31
E1 (cmH ₂ O/L)	28,05	27,10	25,80	25,24	27,92	26,92	27,73	29,34	31,27
%E2 (%)	3,88	-0,57	-0,12	-2,71	-11,55	-11,37	-12,48	-14,10	-14,13
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	139,00	139,00	138,00	136,00	135,00	135,00	133,00	137,00	136,00
PAM (mmHg)	75,00	75,00	80,00	80,00	81,00	81,00	81,00	87,00	80,00
PMP (mmHg)	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

2 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 2

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	9,18	8,26	6,98	6,62	7,66	7,20	7,92	9,15	8,63
Ers (cmH ₂ O/L)	169,67	154,50	135,16	122,78	110,11	90,39	73,91	71,57	67,79
PEEP(cmH ₂ O)	25,37	23,46	21,46	19,21	16,84	15,18	13,04	10,70	8,87
R2 - Linear	0,98	0,98	0,97	0,97	0,96	0,97	0,96	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	64,21	64,24	64,29	64,21	61,33	52,96	43,98	39,32	35,98
Pmédia(cmH ₂ O)	32,60	31,32	29,01	27,66	26,01	22,84	19,59	17,49	15,23
V _T (mL/kg)	3,20	3,60	4,20	4,72	5,21	5,31	5,30	5,22	5,24
E1 (cmH ₂ O/L)	97,86	75,99	57,71	46,61	37,39	36,08	28,80	44,43	43,70
%E2 (%)	45,96	53,85	61,60	66,42	69,67	63,73	63,78	41,98	39,39
R2 - Nlinear	0,99	0,99	1,00	1,00	1,00	0,99	0,99	1,00	1,00
FC (bpm)	128,61	131,51	132,38	131,47	129,69	126,67	124,55	121,17	121,11
PAM (mmHg)	115,44	114,49	112,65	112,90	108,93	109,52	112,05	114,86	108,72
PMP (mmHg)	73,15	71,84	73,35	70,04	65,41	65,90	64,83	66,38	62,86
pH	7,40	7,22	7,19	7,36	7,33	7,21	7,28	7,37	7,29
PaCO ₂ (mmHg)	92,40	108,40	100,60	91,00	81,20	88,40	81,10	85,40	79,40
PaO ₂ /F _I O ₂	293,80	341,30	308,60	268,90	274,20	300,80	294,90	296,20	319,30
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	58,20	44,90	39,00	52,00	43,30	35,80	38,00	49,30	38,40
SaO ₂ (%)	74,40	99,30	99,20	98,70	98,20	99,30	98,80	98,00	99,10
Lactato	0,70	0,70	0,70	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
BE (mEq/L)	33,30	17,00	10,60	26,40	17,20	7,70	11,00	23,80	11,50

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Rápida									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	11,76	10,76	10,81	10,28	9,67	10,42	10,31	10,57	10,71
Ers (cmH ₂ O/L)	164,11	144,37	132,72	123,02	109,71	91,58	81,57	72,11	65,86
PEEP(cmH ₂ O)	25,54	23,40	21,26	19,26	17,12	15,27	13,13	10,99	9,13
R2 - Linear	0,96	0,97	0,97	0,97	0,96	0,97	0,98	0,98	0,98
Ppeak(cmH ₂ O)	64,21	64,35	64,35	64,49	62,07	51,65	46,23	39,67	35,10
Pmédia(cmH ₂ O)	31,87	29,96	28,60	27,34	25,49	22,32	19,61	16,92	14,64
V _T (mL/kg)	3,34	3,88	4,34	4,76	5,25	5,25	5,22	5,18	5,17
E1 (cmH ₂ O/L)	64,82	61,23	55,34	44,87	37,10	38,19	36,76	37,85	37,77
%E2 (%)	63,55	61,39	61,70	66,73	69,22	61,28	58,41	51,30	46,31
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
FC (bpm)	128,61	131,51	132,38	131,47	129,69	126,67	124,55	121,17	121,11
PAM (mmHg)	123,14	121,42	120,01	116,99	115,42	113,09	114,03	114,02	114,35
PMP (mmHg)	42,53	45,15	48,85	47,79	46,98	45,03	39,16	33,45	37,69

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

3 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 3

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	9,23	8,63	8,66	8,61	8,80	9,12	9,28	9,59	9,98
Ers (cmH ₂ O/L)	46,31	35,90	30,11	27,18	25,15	23,16	22,06	21,90	22,60
PEEP(cmH ₂ O)	26,91	24,85	21,34	19,38	17,26	15,24	13,27	11,21	9,70
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ppeak(cmH ₂ O)	48,08	42,12	36,41	33,27	30,45	27,82	25,43	23,46	22,31
Pmédia(cmH ₂ O)	30,78	28,14	24,26	22,12	20,00	17,97	15,90	13,97	12,54
V _T (mL/kg)	5,75	5,69	5,72	5,71	5,72	5,77	5,78	5,79	5,79
E1 (cmH ₂ O/L)	36,14	29,93	25,76	24,06	23,77	23,49	23,67	24,59	26,13
%E2 (%)	25,49	19,84	16,74	13,10	6,28	-2,02	-7,37	-11,39	-13,36
R2 - Nlinear	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
FC (bpm)	78,9	109,7	107,9	102,7	94,9	92,1	89,4	86,6	84,5
PAM (mmHg)	110,4	68,1	82,0	90,5	92,1	95,1	96,9	99,2	104,7
PMP (mmHg)	47,5	27,5	34,3	39,1	42,4	44,5	44,9	45,6	45,8
pH	7,48	7,49	7,48	7,47	7,48	7,47	7,53	7,47	7,49
PaCO ₂ (mmHg)	30,10	30,90	32,20	33,00	34,20	33,40	30,00	33,30	33,50
PaO ₂ /F _I O ₂	337,60	287,20	308,60	342,50	340,30	238,40	240,50	340,20	283,10
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	22,50	23,60	24,40	24,30	25,60	24,40	25,20	24,40	25,40
SaO ₂ (%)	99,70	99,70	99,70	99,70	99,80	99,70	99,70	99,70	99,70
Lactato	0,90	1,50	1,30	1,00	1,00	1,00	1,00	0,80	0,80
BE (mEq/L)	-1,30	0,00	0,70	1,00	1,90	0,50	2,30	0,50	1,80

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Rápida									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	9,61	9,03	8,72	8,65	8,66	8,80	9,07	9,57	10,20
Ers (cmH ₂ O/L)	45,69	37,95	30,68	26,28	23,30	21,98	20,39	19,78	19,96
PEEP(cmH ₂ O)	25,97	23,83	21,26	19,26	17,12	15,55	13,70	11,56	9,70
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	47,80	42,38	36,67	32,96	29,53	27,68	25,11	22,97	21,40
Pmédia(cmH ₂ O)	29,51	27,18	24,29	22,01	19,84	18,25	16,21	14,21	12,30
V _T (mL/kg)	5,73	5,72	5,74	5,69	5,72	5,71	5,72	5,72	5,74
E1 (cmH ₂ O/L)	32,44	28,28	25,18	22,89	22,52	21,99	21,09	21,44	22,04
%E2 (%)	33,91	29,70	20,74	14,37	4,27	-0,02	-4,30	-8,49	-8,07
R2 - Nlinear	89,3	99,3	102,4	103,3	101,4	98,4	94,6	87,7	84,7
FC (bpm)	54,9	61,5	73,9	73,6	82,9	83,2	94,1	97,3	102,7
PAM (mmHg)	29,3	31,5	35,3	37,4	40,5	41,3	42,8	47,2	47,8
PMP (mmHg)	89,3	99,3	102,4	103,3	101,4	98,4	94,6	87,7	84,7

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

4 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 4

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	16,91	16,57	16,11	15,71	15,52	15,30	15,40	15,33	15,47
Ers (cmH ₂ O/L)	49,18	44,77	39,38	36,86	34,76	33,07	30,77	29,12	28,31
PEEP(cmH ₂ O)	25,28	23,26	21,26	19,38	17,46	15,70	13,16	11,41	9,39
R2 - Linear	0,98	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	57,59	53,08	47,97	44,52	41,78	38,95	35,84	32,76	30,48
Pmédia(cmH ₂ O)	31,67	29,23	26,86	24,66	22,60	20,55	18,27	16,22	14,20
V _T (mL/kg)	5,56	5,55	5,54	5,54	5,57	5,56	5,56	5,57	5,59
E1 (cmH ₂ O/L)	27,44	26,40	27,77	26,73	25,81	25,82	24,67	25,66	25,61
%E2 (%)	47,83	44,61	32,96	30,34	28,75	22,81	21,94	13,12	10,70
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	114,75	110,32	107,72	104,76	102,75	101,68	100,13	97,88	98,25
PAM (mmHg)	79,22	84,05	90,84	96,26	97,94	98,69	99,90	102,56	101,89
PMP (mmHg)	29,85	30,96	33,74	35,55	35,72	36,36	35,77	36,48	36,72
pH	7,27	7,27	7,30	7,32	7,32	7,31	7,32	7,32	7,33
PaCO ₂ (mmHg)	49,20	47,90	45,70	44,20	45,60	46,20	44,50	44,00	44,60
PaO ₂ /F _I O ₂	75,90	80,60	95,20	97,30	104,20	98,60	102,80	103,00	99,60
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	22,70	22,30	22,50	22,80	23,70	23,40	23,10	22,90	23,90
SaO ₂ (%)	92,60	93,80	96,40	97,30	97,40	96,90	97,30	97,30	97,10
Lactato	1,80	2,00	-	-	-	-	-	-	-
BE (mEq/L)	-4,40	-4,80	-4,20	-3,60	-2,50	-3,10	-3,30	-3,30	-2,10

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Rápida									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	16,56	16,01	15,85	15,15	15,18	14,72	14,61	14,54	14,56
Ers (cmH ₂ O/L)	46,23	42,04	37,57	34,65	32,80	30,92	29,48	28,05	27,39
PEEP(cmH ₂ O)	25,57	23,54	21,52	19,49	17,46	15,52	13,55	11,50	9,56
R2 - Linear	0,97	0,98	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	56,53	52,05	47,60	43,69	40,64	37,58	35,07	32,25	29,96
Pmédia(cmH ₂ O)	31,51	29,19	26,96	24,70	22,58	20,45	18,37	16,27	14,27
V _T (mL/kg)	5,58	5,58	5,58	5,62	5,58	5,60	5,61	5,61	5,63
E1 (cmH ₂ O/L)	25,08	26,34	26,49	26,36	25,49	25,81	25,06	24,88	25,30
%E2 (%)	48,86	40,43	32,68	26,17	24,95	18,91	18,40	12,45	8,45
R2 - Nlinear	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	118,44	117,13	113,12	111,36	109,51	108,78	106,74	105,10	103,53
PAM (mmHg)	73,48	81,85	89,67	91,02	93,78	97,50	98,19	100,21	100,30
PMP (mmHg)	25,72	26,96	28,58	28,94	30,24	32,89	34,21	35,75	36,40

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

5 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 5

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	5,92	5,69	5,06	5,40	5,48	5,47	5,58	5,38	5,80
Ers (cmH ₂ O/L)	27,06	24,61	20,55	19,15	19,04	18,91	18,19	18,05	18,65
PEEP(cmH ₂ O)	25,32	23,32	19,73	17,73	16,87	16,42	13,28	11,19	9,25
R2 - Linear	0,99	0,98	0,96	0,99	0,99	0,99	0,98	0,98	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	39,56	36,48	30,94	28,49	27,52	27,12	23,64	21,75	19,96
Pmédia(cmH ₂ O)	27,83	25,78	22,11	19,93	19,00	18,47	15,31	13,71	11,29
V _T (mL/kg)	5,79	5,78	5,81	5,84	5,85	5,83	5,84	5,88	5,87
E1 (cmH ₂ O/L)	23,51	21,47	17,11	19,44	19,62	20,73	20,15	21,52	21,84
%E2 (%)	17,11	13,70	20,52	-2,06	-3,55	-10,01	-10,46	-13,60	-14,69
R2 - Nlinear	0,99	0,98	0,97	0,99	0,99	0,99	0,98	0,98	0,99
FC (bpm)	105,21	105,62	105,45	106,05	108,08	107,49	107,93	108,56	109,09
PAM (mmHg)	103,07	103,49	110,51	108,98	113,02	109,80	105,95	108,45	122,06
PMP (mmHg)	62,82	63,01	65,79	65,90	67,09	66,42	64,99	65,63	69,37
pH	7,51	7,38	7,37	7,35	7,36	7,51	7,40	7,37	7,39
PaCO ₂ (mmHg)	56,30	52,50	54,30	55,70	57,50	55,40	49,60	54,50	55,20
PaO ₂ /F _I O ₂	424,40	387,70	346,80	347,50	309,50	324,20	246,40	254,30	169,20
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	45,50	31,40	30,50	31,20	32,90	44,30	30,70	30,30	32,50
SaO ₂ (%)	99,80	99,60	99,90	99,80	99,50	99,90	99,70	99,70	98,10
Lactato	1,30	1,20	1,40	1,50	1,40	1,30	1,40	1,30	1,30
BE (mEq/L)	22,30	6,10	6,50	5,40	7,30	21,10	5,60	6,20	8,20

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Rápida									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	5,13	5,00	5,07	4,99	5,08	5,09	5,11	5,27	5,28
Ers (cmH ₂ O/L)	23,16	18,79	17,65	16,91	16,88	16,36	16,43	16,52	16,87
PEEP(cmH ₂ O)	26,72	21,90	20,01	18,07	16,05	13,56	13,13	11,08	9,57
R2 - Linear	0,99	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98	0,98
Ppeak(cmH ₂ O)	39,36	32,60	30,06	27,89	25,69	23,18	22,84	20,84	19,47
Pmédia(cmH ₂ O)	29,00	24,13	22,08	20,08	17,90	15,56	14,99	13,00	11,53
V _T (mL/kg)	5,94	5,97	5,98	6,01	5,99	5,97	5,99	5,99	6,01
E1 (cmH ₂ O/L)	23,24	19,85	18,95	19,05	19,58	18,77	20,58	20,65	21,23
%E2 (%)	-1,27	-5,84	-8,33	-11,43	-14,68	-13,41	-19,39	-19,50	-20,00
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,98	0,98	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	111,74	105,92	104,53	104,60	104,50	104,70	106,52	107,99	108,05
PAM (mmHg)	108,20	114,91	114,79	113,99	114,41	114,00	112,86	112,81	112,11
PMP (mmHg)	66,52	70,61	70,96	71,46	71,92	71,88	71,42	71,77	71,59

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

6 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 6

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	13,4	13,9	13,9	14,3	14,0	14,2	14,5	15,0	14,8
Ers (cmH ₂ O/L)	47,6	44,1	41,3	39,4	35,9	34,2	31,3	29,5	28,3
PEEP(cmH ₂ O)	25,0	23,0	20,9	19,8	17,6	15,6	13,8	11,7	9,7
R2 - Linear	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Ppeak(cmH ₂ O)	51,8	48,6	45,6	43,7	40,0	37,5	34,5	32,3	30,0
Pmédia(cmH ₂ O)	30,2	28,3	26,0	24,7	22,5	20,3	18,4	16,3	14,5
V _T (mL/kg)	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2	6,2	6,3	6,3	6,3
E1 (cmH ₂ O/L)	41,8	41,4	41,7	40,3	37,4	38,5	32,8	34,3	35,1
%E2 (%)	14,4	7,5	-1,8	-6,4	-6,5	-11,0	-7,2	-7,7	-22,3
R2 - Nlinear	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
FC (bpm)	134,50	133,81	132,71	132,60	131,62	131,05	130,37	129,26	128,19
PAM (mmHg)	109,03	104,78	102,22	101,91	100,66	99,98	99,58	96,93	98,10
PMP (mmHg)	45,93	41,26	39,18	38,75	39,00	39,11	38,75	38,27	38,51
pH	7,32	7,33	7,35	7,41	7,37	7,44	7,44	7,43	7,44
PaCO ₂ (mmHg)	75,30	71,80	73,60	66,00	67,80	66,00	64,00	65,90	64,30
PaO ₂ /F _I O ₂	185,40	175,10	174,50	165,60	159,30	129,50	139,70	146,60	124,60
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	38,70	38,50	40,80	42,60	39,80	44,90	43,60	43,80	43,80
SaO ₂ (%)	99,30	99,20	99,20	98,20	98,90	97,50	97,50	98,20	97,70
Lactato	1,30	1,20	1,20	1,10	1,10	1,10	1,20	1,30	1,30
BE (mEq/L)	12,30	12,50	15,00	17,80	14,40	20,50	19,20	19,20	19,30

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Rápida									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	15,68	16,90	16,91	17,08	17,77	16,96	18,14	17,03	17,38
Ers (cmH ₂ O/L)	44,92	49,40	42,81	42,84	38,35	36,76	33,09	30,73	30,25
PEEP(cmH ₂ O)	25,18	23,32	21,33	19,76	17,87	15,73	13,76	11,71	9,83
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,98
Ppeak(cmH ₂ O)	53,57	52,52	48,35	47,10	43,81	41,25	37,85	35,54	32,63
Pmédia(cmH ₂ O)	31,62	29,47	27,11	25,63	23,58	21,26	19,19	17,11	15,06
V _T (mL/kg)	6,37	6,31	6,35	6,33	6,35	6,38	6,36	6,42	6,36
E1 (cmH ₂ O/L)	43,31	64,10	54,43	53,56	51,99	48,45	35,64	29,67	34,88
%E2 (%)	0,48	-21,66	-18,87	-17,57	-19,78	-19,36	-18,13	-11,41	-24,90
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	128,62	128,69	127,90	128,24	127,48	127,21	126,48	127,22	126,85
PAM (mmHg)	120,21	115,20	111,08	108,66	105,12	103,61	103,43	102,36	101,66
PMP (mmHg)	54,99	52,44	49,76	47,10	45,89	44,40	43,81	43,12	42,77

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

7 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 7

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	8,00	8,05	8,40	9,01	8,66	8,72	9,14	9,42	9,45
Ers (cmH ₂ O/L)	71,62	67,75	65,56	61,81	58,48	57,16	54,00	54,49	52,30
PEEP(cmH ₂ O)	26,12	24,29	22,15	19,95	17,87	15,98	14,13	11,90	9,91
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	0,99	1,00
Ppeak(cmH ₂ O)	56,28	53,28	50,09	46,63	43,64	41,10	38,04	36,82	33,56
Pmédia(cmH ₂ O)	31,35	29,34	27,02	24,76	22,49	20,54	18,60	16,40	14,40
V _T (mL/kg)	6,86	6,86	6,82	6,86	6,87	6,90	6,92	6,96	6,99
E1 (cmH ₂ O/L)	55,13	50,60	51,98	51,69	45,69	47,91	48,27	45,04	47,87
%E2 (%)	26,77	29,14	25,23	19,82	25,53	18,57	13,47	20,38	10,67
R2 - Nlinear	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
FC (bpm)	125,76	125,40	125,71	125,54	123,33	123,39	121,50	119,35	110,80
PAM (mmHg)	72,36	65,69	65,45	68,69	68,67	70,79	71,08	70,83	70,49
PMP (mmHg)	37,53	32,81	32,06	34,43	37,81	37,13	37,76	39,40	40,30
pH	7,29	7,32	7,32	7,31	7,32	7,32	7,32	7,32	7,33
PaCO ₂ (mmHg)	55,00	54,30	51,90	54,10	54,20	55,30	56,00	54,10	54,00
PaO ₂ /F _I O ₂	277,20	244,60	214,90	240,50	205,70	172,90	157,50	132,30	114,10
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	26,70	28,00	27,00	27,70	28,20	28,60	28,90	28,30	28,50
SaO ₂ (%)	98,70	98,70	98,50	98,70	98,60	98,40	98,20	97,60	97,00
Lactato	2,40	2,70	2,70	2,60	2,70	2,90	2,80	2,60	2,70
BE (mEq/L)	0,01	1,60	0,70	1,30	1,90	2,20	2,50	2,00	2,30

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Rápida									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	8,50	8,75	8,89	9,09	9,18	9,41	9,78	10,05	10,24
Ers (cmH ₂ O/L)	76,30	69,57	62,19	60,15	53,80	52,32	52,87	52,23	49,92
PEEP(cmH ₂ O)	25,32	23,23	21,15	19,18	17,24	15,13	13,13	10,99	8,85
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ppeak(cmH ₂ O)	55,82	51,28	46,52	43,72	39,04	36,47	35,02	32,45	29,85
Pmédia(cmH ₂ O)	31,59	29,10	26,63	24,51	22,01	19,95	17,99	15,92	13,87
V _T (mL/kg)	6,65	6,64	6,63	6,63	6,62	6,61	6,63	6,62	6,67
E1 (cmH ₂ O/L)	62,62	55,71	51,98	50,60	47,74	49,19	48,83	48,12	48,94
%E2 (%)	21,79	23,33	17,43	21,29	12,47	8,02	10,94	9,56	0,82
R2 - Nlinear	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
FC (bpm)	124,57	125,99	126,49	126,85	126,48	126,59	124,97	126,78	126,82
PAM (mmHg)	79,02	78,89	77,10	77,90	77,73	74,95	73,90	73,06	72,94
PMP (mmHg)	48,41	46,94	44,29	43,57	43,00	41,24	40,70	40,92	41,47

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

8 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 8

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	14,12	13,22	13,13	12,29	11,90	11,46	11,26	10,63	10,05
Ers (cmH ₂ O/L)	43,80	35,68	33,83	29,10	26,49	24,40	23,67	22,37	23,57
PEEP(cmH ₂ O)	25,14	23,23	22,00	20,09	17,83	15,92	13,81	11,84	9,82
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,98	0,98
Ppeak(cmH ₂ O)	49,31	44,83	41,75	37,72	34,56	31,50	29,05	26,25	24,88
Pmédia(cmH ₂ O)	30,41	28,36	26,61	24,19	21,96	19,75	17,59	15,43	13,50
V _T (mL/kg)	5,76	5,77	5,76	5,74	5,76	5,78	5,80	5,82	5,81
E1 (cmH ₂ O/L)	30,47	27,61	28,08	24,92	24,01	21,90	22,96	21,88	23,90
%E2 (%)	35,74	28,95	19,97	16,08	10,62	11,15	2,48	2,61	1,58
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,98	0,98
FC (bpm)	139,63	140,98	146,48	142,36	142,13	131,72	127,67	121,17	114,26
PAM (mmHg)	118,73	116,94	121,55	117,97	118,18	114,81	115,57	109,15	109,79
PMP (mmHg)	49,92	48,33	45,32	48,72	45,94	46,43	45,30	44,63	47,38
pH	7,39	7,44	7,43	7,41	7,44	7,44	7,44	7,46	7,44
PaCO ₂ (mmHg)	50,10	41,40	42,90	44,10	42,20	42,10	41,80	40,90	43,30
PaO ₂ /F _I O ₂	482,70	297,80	322,70	397,80	357,20	377,80	376,00	332,40	362,30
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	30,80	28,60	28,70	28,80	28,60	28,40	26,80	29,20	29,40
SaO ₂ (%)	99,10	99,10	99,20	99,10	99,10	99,10	99,10	99,10	99,00
Lactato	1,50	1,70	1,20	1,70	1,70	1,70	1,60	1,50	-
BE (mEq/L)	5,10	4,30	4,10	4,10	4,20	4,00	4,50	5,10	5,00

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Rápida									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	10,56	10,53	10,48	10,05	9,71	9,41	9,46	9,47	9,61
Ers (cmH ₂ O/L)	41,91	37,98	33,91	29,94	26,69	24,20	22,65	21,55	22,97
PEEP(cmH ₂ O)	25,65	23,68	21,86	20,06	18,01	16,04	13,87	11,78	9,79
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	49,45	46,63	42,78	38,64	34,90	31,53	28,62	26,02	24,71
Pmédia(cmH ₂ O)	30,61	28,61	26,59	24,26	21,91	19,71	17,50	15,41	13,47
V _T (mL/kg)	5,99	6,31	6,26	6,27	6,29	6,29	6,30	6,29	6,30
E1 (cmH ₂ O/L)	33,48	30,71	28,24	27,00	25,57	24,51	24,66	25,00	25,92
%E2 (%)	24,81	26,85	18,03	11,74	4,93	-1,34	-8,34	-14,00	-11,43
R2 - Nlinear	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	114,88	112,47	113,93	115,24	116,18	113,25	112,09	112,01	111,68
PAM (mmHg)	106,18	106,12	106,63	106,30	111,37	106,84	110,02	111,34	111,06
PMP (mmHg)	52,87	53,72	52,51	51,87	52,10	53,52	53,36	54,55	54,38

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

9 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 9

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	9,09	8,67	8,67	8,20	8,00	7,93	7,79	7,96	7,89
Ers (cmH ₂ O/L)	60,23	55,20	48,90	41,45	36,55	33,26	31,14	29,13	27,43
PEEP(cmH ₂ O)	25,43	23,94	21,83	19,32	17,38	15,30	13,33	11,19	9,05
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	50,57	47,51	43,00	37,95	33,96	30,65	27,88	24,83	22,52
Pmédia(cmH ₂ O)	30,50	28,47	25,74	22,47	20,23	18,06	15,97	13,78	11,76
V _T (mL/kg)	4,97	4,99	4,99	4,97	5,00	4,99	5,01	4,98	4,98
E1 (cmH ₂ O/L)	45,60	43,18	37,70	32,69	30,86	29,79	27,59	29,05	26,03
%E2 (%)	27,86	26,39	26,98	24,60	17,97	11,37	9,66	1,93	-1,95
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	152,52	151,51	150,48	149,74	149,13	147,96	146,74	145,91	144,76
PAM (mmHg)	90,19	89,40	90,10	91,82	91,60	91,79	91,54	91,39	91,90
PMP (mmHg)	34,36	32,69	32,95	35,12	35,80	36,43	36,48	37,29	39,09
pH	7,07	7,10	7,09	7,05	7,04	7,03	7,03	7,04	7,02
PaCO ₂ (mmHg)	86,30	69,70	78,50	86,30	90,40	93,00	93,90	90,50	94,50
PaO ₂ /F _I O ₂	230,00	225,30	213,80	231,50	217,30	217,90	215,20	221,00	227,80
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	25,30	21,70	23,80	23,80	18,60	24,80	25,10	24,80	24,40
SaO ₂ (%)	98,20	98,20	98,10	98,20	98,10	98,00	98,00	98,10	98,10
Lactato	1,80	1,50	1,90	1,70	2,00	1,90	1,90	1,80	1,60
BE (mEq/L)	-5,00	-8,30	-6,30	-6,90	-5,90	-6,20	-5,30	-5,90	-6,80

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
	Titulação Rápida								
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	8,06	8,69	8,68	8,42	8,24	8,13	8,09	8,04	8,06
Ers (cmH ₂ O/L)	59,18	53,49	48,60	42,95	38,35	34,50	31,78	29,77	28,73
PEEP(cmH ₂ O)	24,88	23,06	21,32	19,21	17,15	15,04	12,98	10,99	8,90
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	48,80	45,83	42,12	38,35	34,70	30,85	27,85	25,08	22,60
Pmédia(cmH ₂ O)	29,50	27,40	25,00	22,41	20,18	17,90	15,76	13,67	11,61
V _T (mL/kg)	4,77	4,99	4,97	4,97	4,98	4,97	4,98	4,98	4,99
E1 (cmH ₂ O/L)	45,20	42,01	38,38	34,45	30,81	30,94	28,82	28,59	28,57
%E2 (%)	26,12	25,84	24,43	23,25	22,84	12,05	11,26	5,53	1,29
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	151,45	151,44	151,13	150,62	149,92	149,32	148,75	148,46	147,72
PAM (mmHg)	92,70	92,94	93,46	93,49	93,52	93,66	94,35	94,66	94,73
PMP (mmHg)	38,16	39,32	39,78	40,56	40,66	40,85	40,84	40,73	41,05

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

10 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 10

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	5,76	5,72	5,26	4,93	4,71	4,55	4,36	4,33	4,29
Ers (cmH ₂ O/L)	45,28	40,22	34,93	29,43	25,38	22,15	19,90	18,45	17,71
PEEP(cmH ₂ O)	24,83	22,66	20,40	18,69	16,61	14,55	12,58	10,53	8,56
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	43,26	39,52	35,61	31,70	28,25	25,11	22,11	19,55	17,46
Pmédia(cmH ₂ O)	28,28	25,88	23,53	21,42	19,16	17,05	14,92	12,87	10,89
V _T (mL/kg)	5,12	5,15	5,15	5,24	5,31	5,37	5,46	5,56	5,65
E1 (cmH ₂ O/L)	37,28	32,94	27,54	26,32	24,06	22,60	21,38	20,37	19,86
%E2 (%)	21,43	20,93	23,61	11,86	6,12	-1,46	-8,03	-9,96	-10,86
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	133,41	132,75	131,45	130,14	129,11	127,98	126,73	125,82	124,15
PAM (mmHg)	94,20	93,31	94,08	94,03	91,61	91,25	92,49	94,24	93,60
PMP (mmHg)	61,17	46,95	36,88	57,89	60,18	57,25	48,77	47,73	33,45
pH	7,09	7,10	7,10	7,27	7,09	7,13	7,22	-	7,25
PaCO ₂ (mmHg)	63,30	65,60	66,20	39,70	61,00	59,60	48,60	-	46,50
PaO ₂ /F _I O ₂	339,60	314,40	367,90	215,60	259,00	277,20	227,10	-	212,30
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	19,40	20,40	20,60	18,50	18,80	19,80	20,20	-	20,80
SaO ₂ (%)	98,10	98,20	98,20	97,40	98,20	98,00	97,00	-	97,00
Lactato	2,70	3,00	2,90	3,10	3,00	2,80	3,00	-	3,10
BE (mEq/L)	-10,60	-9,50	-9,30	-8,60	-11,20	-9,60	-7,70	-	-6,60

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
	Titulação Rápida								
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	5,60	5,64	5,22	5,02	4,78	4,57	4,51	4,53	4,49
Ers (cmH ₂ O/L)	46,33	40,74	34,66	28,98	24,48	21,26	18,94	17,65	16,94
PEEP(cmH ₂ O)	24,77	22,63	20,57	18,40	16,44	14,38	12,33	10,33	8,30
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,98
Ppeak(cmH ₂ O)	44,17	39,95	35,61	31,50	27,79	24,40	21,54	19,12	16,84
Pmédia(cmH ₂ O)	28,38	25,96	23,61	21,29	19,01	16,81	14,65	12,59	10,58
V _T (mL/kg)	5,16	5,17	5,23	5,26	5,34	5,36	5,41	5,47	5,51
E1 (cmH ₂ O/L)	36,43	30,96	29,01	24,98	22,97	21,64	20,76	19,91	19,94
%E2 (%)	24,90	27,68	18,81	15,64	6,48	-2,19	-9,74	-11,48	-14,86
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	126,12	125,92	126,77	128,27	129,27	129,57	129,68	129,96	129,57
PAM (mmHg)	94,52	95,35	95,61	96,73	97,47	98,37	97,75	97,88	96,28
PMP (mmHg)	60,94	62,53	63,15	64,17	64,73	65,49	64,71	65,11	64,07

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

11 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 11

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	7,35	7,07	7,04	7,14	7,24	7,46	7,49	7,81	8,21
Ers (cmH ₂ O/L)	75,95	68,28	61,00	52,90	49,71	45,89	43,98	43,71	46,16
PEEP(cmH ₂ O)	25,36	23,41	21,46	19,42	17,41	15,59	13,54	11,59	9,56
R2 - Linear	0,98	0,98	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00
Ppeak(cmH ₂ O)	49,12	45,40	41,94	37,85	35,23	32,19	29,67	27,65	26,36
Pmédia(cmH ₂ O)	30,24	27,99	25,79	23,51	21,44	19,38	17,36	15,44	13,65
V _T (mL/kg)	5,06	5,14	5,21	5,29	5,33	5,38	5,40	5,41	5,41
E1 (cmH ₂ O/L)	44,92	40,21	34,67	33,50	31,90	34,50	35,85	38,64	44,18
%E2 (%)	43,19	44,66	46,51	40,19	39,12	27,85	20,61	12,50	5,23
R2 - Nlinear	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
FC (bpm)	63,00	63,00	62,00	61,00	59,00	58,00	57,00	57,00	56,00
PAM (mmHg)	81,00	79,00	78,00	79,00	76,00	79,00	85,00	84,00	81,00
PMP (mmHg)	56,00	54,00	43,00	53,00	52,00	52,00	53,00	48,00	51,00
pH	7,42	7,44	7,45	7,45	7,45	7,47	7,49	7,48	7,48
PaCO ₂ (mmHg)	32,40	40,30	24,20	36,00	28,10	33,30	33,50	35,10	26,90
PaO ₂ /F _I O ₂	178,00	205,00	191,00	212,00	205,00	217,00	216,00	204,00	180,00
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	21,20	27,20	16,90	25,00	19,00	23,90	25,70	25,90	19,90
SaO ₂ (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Lactato	1,76	2,26	1,32	2,12	1,61	2,05	2,11	2,11	1,70
BE (mEq/L)	-3,00	3,00	-7,00	1,00	-4,00	0,00	2,00	2,00	-4,00

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
	Titulação Rápida								
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	7,56	7,69	7,35	6,96	6,89	7,16	7,08	7,40	7,57
Ers (cmH ₂ O/L)	77,40	68,94	63,62	53,43	47,99	44,63	41,33	40,64	42,41
PEEP(cmH ₂ O)	25,21	23,43	21,37	19,40	17,40	15,46	13,50	11,53	9,61
R2 - Linear	0,98	0,99	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00
Ppeak(cmH ₂ O)	49,04	45,42	42,31	37,81	34,51	31,69	28,77	26,57	24,96
Pmédia(cmH ₂ O)	30,27	28,13	25,75	23,44	21,26	19,19	17,13	15,21	13,39
V _T (mL/kg)	5,05	5,13	5,17	5,26	5,32	5,36	5,40	5,42	5,42
E1 (cmH ₂ O/L)	49,23	47,32	32,56	33,69	32,29	31,80	32,96	37,54	44,58
%E2 (%)	39,08	35,18	52,06	41,53	37,15	31,40	22,83	8,54	-4,51
R2 - Nlinear	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
FC (bpm)	72,00	67,00	64,00	66,00	65,00	66,00	65,00	65,00	63,00
PAM (mmHg)	88,00	85,00	80,00	82,00	80,00	80,00	81,00	82,00	81,00
PMP (mmHg)	55,00	56,00	56,00	56,00	55,00	55,00	54,00	55,00	55,00

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

12 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 12

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	6,82	6,76	7,29	7,50	7,36	7,78	8,47	7,98	8,19
Ers (cmH ₂ O/L)	51,28	45,73	41,42	38,32	36,26	34,63	34,55	35,00	36,28
PEEP(cmH ₂ O)	24,53	22,35	20,53	18,65	16,81	14,95	13,05	11,10	9,10
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,98
Ppeak(cmH ₂ O)	43,02	39,57	36,79	34,29	31,82	29,86	28,30	26,17	24,51
Pmédia(cmH ₂ O)	29,89	27,44	25,43	23,47	21,48	19,65	17,88	15,91	13,99
V _T (mL/kg)	6,20	6,30	6,34	6,38	6,42	6,45	6,41	6,47	6,45
E1 (cmH ₂ O/L)	36,14	32,60	32,45	28,76	27,59	27,08	25,71	27,91	27,66
%E2 (%)	31,72	30,63	22,00	26,79	24,57	23,18	28,26	21,52	23,69
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	91,00	89,00	90,00	92,00	93,00	94,00	95,00	96,00	96,00
PAM (mmHg)	87,00	-	84,00	86,00	90,00	97,00	99,00	102,00	103,00
PMP (mmHg)	-90,01	-	-89,01	-91,01	-92,01	-93,01	-94,01	-95,01	-95,01
pH	7,33	7,32	7,35	7,35	7,36	7,37	7,38	7,39	7,38
PaCO ₂ (mmHg)	72,70	55,70	60,80	61,90	63,10	60,60	57,20	55,70	61,70
PaO ₂ /F _I O ₂	222,00	224,00	228,00	257,00	254,00	262,00	247,00	221,00	172,00
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	38,50	28,60	33,40	34,10	35,90	34,60	33,50	33,50	36,20
SaO ₂ (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	99,00
Lactato	0,87	0,59	0,69	0,68	0,72	0,68	0,64	0,67	0,75
BE (mEq/L)	13,00	2,00	8,00	8,00	11,00	9,00	8,00	8,00	11,00

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
	Titulação Rápida								
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	6,90	6,74	7,12	7,03	7,27	7,36	7,43	7,68	8,18
Ers (cmH ₂ O/L)	47,16	42,76	39,28	36,87	35,77	34,24	34,07	33,61	33,67
PEEP(cmH ₂ O)	24,73	22,44	20,60	18,66	16,80	14,91	13,12	11,23	9,17
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	42,24	38,77	36,06	33,43	31,55	29,39	27,50	25,59	24,00
Pmédia(cmH ₂ O)	29,83	27,35	25,31	23,26	21,39	19,48	17,63	15,82	14,00
V _T (mL/kg)	6,26	6,33	6,36	6,38	6,39	6,41	6,43	6,44	6,44
E1 (cmH ₂ O/L)	32,44	30,11	28,78	28,44	28,27	27,43	28,48	30,83	33,51
%E2 (%)	32,58	31,46	29,06	23,79	20,24	22,35	15,02	9,60	2,87
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	97,00	97,00	96,00	96,00	96,00	96,00	96,00	96,00	96,00
PAM (mmHg)	95,00	97,00	97,00	97,00	97,00	97,00	95,00	94,00	93,00
PMP (mmHg)	53,00	54,00	54,00	56,00	56,00	57,00	56,00	55,00	55,00

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

13 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 13

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	7,05	7,20	7,27	6,97	6,98	6,94	7,01	7,34	7,49
Ers (cmH ₂ O/L)	46,61	43,78	41,53	39,52	37,17	35,63	34,02	34,22	34,48
PEEP(cmH ₂ O)	25,58	23,96	21,80	19,48	17,80	15,88	13,64	11,91	9,50
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	0,99	1,00
Ppeak(cmH ₂ O)	42,98	40,23	37,54	34,99	32,49	29,85	27,47	25,41	23,61
Pmédia(cmH ₂ O)	29,58	27,60	25,45	23,24	21,20	19,19	17,13	15,24	13,21
V _T (mL/kg)	5,98	6,05	6,07	6,10	6,10	6,12	6,13	6,14	6,13
E1 (cmH ₂ O/L)	36,32	38,34	36,62	33,03	31,96	33,06	33,09	36,51	36,49
%E2 (%)	25,37	14,21	12,85	18,62	15,71	8,37	3,10	-6,67	-5,94
R2 - Nlinear	1,00	0,99	0,99	1,00	0,99	0,99	1,00	0,99	1,00
FC (bpm)	62,00	62,00	62,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00	63,00
PAM (mmHg)	83,00	81,00	80,00	72,00	76,00	76,00	77,00	80,00	82,00
PMP (mmHg)	52,00	46,00	51,00	47,00	48,00	50,00	51,00	52,00	52,00
pH	7,42	7,43	7,38	7,50	7,47	7,49	7,46	7,49	7,48
PaCO ₂ (mmHg)	16,70	20,70	14,00	35,70	34,40	35,80	21,80	38,80	31,30
PaO ₂ /F _I O ₂	226,00	248,00	220,00	305,00	316,00	276,00	229,00	271,00	230,00
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	10,90	13,70	8,30	28,10	25,00	27,40	15,40	29,90	23,20
SaO ₂ (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Lactato	0,48	0,57	0,30	1,32	1,20	1,31	0,70	1,52	1,00
BE (mEq/L)	-14,00	-11,00	-17,00	5,00	1,00	4,00	-8,00	7,00	0,00

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
	Titulação Rápida								
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	6,75	6,57	7,02	6,66	6,70	6,64	6,97	7,05	7,39
Ers (cmH ₂ O/L)	42,16	39,32	37,59	35,20	33,64	33,61	32,39	32,88	33,92
PEEP(cmH ₂ O)	25,58	23,53	21,65	19,65	17,68	15,67	13,75	11,45	9,53
R2 - Linear	0,99	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	41,66	38,96	36,55	33,78	31,34	29,28	27,19	25,13	23,47
Pmédia(cmH ₂ O)	29,30	27,22	25,23	23,09	21,04	19,04	17,10	15,07	13,15
V _T (mL/kg)	6,14	6,19	6,22	6,27	6,29	6,30	6,35	6,32	6,32
E1 (cmH ₂ O/L)	34,32	34,48	35,20	34,48	34,12	33,68	33,77	36,19	37,40
%E2 (%)	21,33	13,77	7,27	1,76	-1,61	0,38	-4,77	-9,64	-9,89
R2 - Nlinear	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00
FC (bpm)	65,00	63,00	63,00	63,00	64,00	64,00	64,00	63,00	63,00
PAM (mmHg)	83,00	86,00	94,00	99,00	75,00	78,00	80,00	97,00	84,00
PMP (mmHg)	46,00	50,00	50,00	50,00	49,00	52,00	52,00	53,00	54,00

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

14 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 14

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	5,65	5,57	5,51	5,55	5,62	5,77	5,75	6,02	6,44
Ers (cmH ₂ O/L)	61,09	58,13	55,32	53,65	52,99	52,45	52,77	54,09	57,97
PEEP(cmH ₂ O)	25,68	23,75	21,78	19,72	17,89	15,94	13,98	12,09	10,08
R2 - Linear	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ppeak(cmH ₂ O)	44,97	42,27	39,52	37,18	35,17	33,05	31,10	29,58	28,55
Pmédia(cmH ₂ O)	30,07	27,99	25,93	23,90	21,94	19,95	18,01	16,16	14,41
V _T (mL/kg)	5,83	5,88	5,92	5,95	5,97	5,97	5,98	5,98	5,94
E1 (cmH ₂ O/L)	53,48	51,50	52,15	50,30	50,00	50,18	52,61	54,94	59,62
%E2 (%)	15,16	13,19	6,56	7,64	6,68	4,98	-0,02	-1,41	-3,47
R2 - Nlinear	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
FC (bpm)	93	98	98	98	98	98	99	98	119
PAM (mmHg)	73,00	66,00	81,00	81,00	82,00	78,00	78,00	77,00	93,00
PMP (mmHg)	34,00	40,00	45,00	50,00	41,00	49,00	48,00	49,00	77,00
pH	7,21	7,12	-	7,13	7,14	7,14	7,16	7,19	7,14
PaCO ₂ (mmHg)	32,00	45,80	-	52,10	48,60	50,90	53,40	31,30	50,30
PaO ₂ /F _I O ₂	211,00	120,00	-	115,00	101,00	90,00	79,00	104,00	65,00
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	12,70	14,90	-	17,20	16,00	17,50	19,00	12,00	17,10
SaO ₂ (%)	100,00	97,00	-	97,00	95,00	94,00	91,00	97,00	85,00
Lactato	1,78	1,57	-	1,82	1,70	1,84	1,92	1,39	1,65
BE (mEq/L)	-15,00	-14,00	-	-12,00	-13,00	-11,00	-10,00	-16,00	-12,00

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
	Titulação Rápida								
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	5,52	5,45	5,55	5,57	5,54	5,67	5,88	5,95	6,20
Ers (cmH ₂ O/L)	57,66	54,40	52,09	50,75	49,76	50,18	50,71	52,12	53,29
PEEP(cmH ₂ O)	25,78	23,78	21,81	19,84	17,97	16,06	14,14	11,99	10,11
R2 - Linear	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Ppeak(cmH ₂ O)	44,10	41,28	38,73	36,45	34,28	32,43	30,65	29,00	27,32
Pmédia(cmH ₂ O)	30,02	27,88	25,85	23,84	21,85	19,92	17,98	16,07	14,20
V _T (mL/kg)	5,86	5,91	5,94	5,97	5,99	5,99	5,99	5,98	5,98
E1 (cmH ₂ O/L)	51,97	49,77	48,26	47,94	47,94	49,08	49,92	53,09	55,45
%E2 (%)	11,59	10,37	8,78	7,01	3,57	1,44	2,08	-2,33	-4,41
R2 - Nlinear	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
FC (bpm)	91	98	99	100	100	100	100	99	98
PAM (mmHg)	72,00	81,00	93,00	85,00	84,00	83,00	82,00	81,00	79,00
PMP (mmHg)	38,00	55,00	65,00	67,00	66,00	64,00	63,00	59,00	57,00

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

15 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 15

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	4,92	4,73	4,41	4,47	4,63	4,54	4,62	4,80	4,87
Ers (cmH ₂ O/L)	60,61	54,25	45,87	39,30	35,09	31,90	30,59	30,02	29,91
PEEP(cmH ₂ O)	25,81	24,28	21,71	19,72	18,03	15,97	14,11	11,96	9,94
R2 - Linear	0,99	0,98	0,99	1,00	0,99	1,00	0,99	1,00	1,00
Ppeak(cmH ₂ O)	49,79	46,86	41,08	36,84	33,64	30,49	28,36	25,75	23,74
Pmédia(cmH ₂ O)	30,93	28,58	26,16	23,83	21,73	19,58	17,52	15,45	13,45
V _T (mL/kg)	5,78	5,86	5,98	6,08	6,15	6,20	6,23	6,24	6,25
E1 (cmH ₂ O/L)	48,34	31,05	37,73	36,21	30,33	29,62	25,96	30,40	30,22
%E2 (%)	23,66	47,39	20,37	9,18	15,82	8,58	17,57	-1,39	-1,18
R2 - Nlinear	0,99	1,00	1,00	1,00	0,99	1,00	1,00	1,00	1,00
FC (bpm)	82,00	81,00	80,00	82,00	80,00	81,00	79,00	79,00	78,00
PAM (mmHg)	84,00	79,00	76,00	77,00	73,00	75,00	75,00	77,00	75,00
PMP (mmHg)	54,00	49,00	47,00	45,00	38,00	35,00	33,00	37,00	31,00
pH	7,20	7,20	7,20	7,22	7,23	7,24	7,24	7,25	7,26
PaCO ₂ (mmHg)	47,80	48,30	49,30	57,10	49,50	48,30	43,80	46,90	49,00
PaO ₂ /F _I O ₂	260,00	287,00	289,00	299,00	288,00	295,00	260,00	247,00	201,00
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	18,50	18,70	19,00	23,20	20,70	20,70	18,80	20,60	21,90
SaO ₂ (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Lactato	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30	0,30
BE (mEq/L)	-10,00	-9,00	-9,00	-5,00	-7,00	-7,00	-9,00	-7,00	-5,00

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
	Titulação Rápida								
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	5,19	4,69	4,59	4,77	4,69	4,87	4,81	5,02	5,10
Ers (cmH ₂ O/L)	65,45	55,74	47,73	41,04	35,89	31,89	30,15	29,49	28,89
PEEP(cmH ₂ O)	26,04	23,57	21,71	20,16	18,29	15,90	14,04	11,96	9,79
R2 - Linear	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	0,99	1,00
Ppeak(cmH ₂ O)	51,55	46,50	41,89	37,89	34,39	30,09	27,76	25,47	23,17
Pmédia(cmH ₂ O)	31,07	28,61	26,18	23,91	21,68	19,43	17,42	15,31	13,34
V _T (mL/kg)	5,68	5,80	5,91	6,02	6,10	6,16	6,20	6,22	6,24
E1 (cmH ₂ O/L)	41,04	44,24	37,82	27,40	25,09	31,01	28,50	26,81	29,83
%E2 (%)	42,23	23,35	23,71	37,52	34,02	4,44	6,07	10,17	-3,88
R2 - Nlinear	0,99	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99	1,00	0,99	1,00
FC (bpm)	84,00	83,00	82,00	83,00	82,00	81,00	81,00	81,00	81,00
PAM (mmHg)	82,00	84,00	84,00	84,00	86,00	88,00	86,00	87,00	90,00
PMP (mmHg)	54,00	55,00	54,00	55,00	56,00	57,00	56,00	55,00	54,00

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

16 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 16

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	8,15	8,23	8,42	8,70	8,86	9,10	9,96	10,49	10,91
Ers (cmH ₂ O/L)	20,58	18,80	17,81	16,31	15,66	15,04	14,44	14,56	18,85
PEEP(cmH ₂ O)	26,00	24,05	22,08	20,19	18,19	16,19	14,40	12,45	10,30
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	43,82	41,27	39,13	36,78	34,63	32,69	31,51	29,94	29,73
Pmédia(cmH ₂ O)	30,26	28,28	26,31	24,36	22,42	20,51	18,70	16,89	15,24
V _T (mL/kg)	7,21	7,30	7,31	7,36	7,36	7,41	7,40	7,38	7,27
E1 (cmH ₂ O/L)	21,85	19,12	18,61	17,82	17,60	16,50	14,35	11,59	19,27
%E2 (%)	-5,52	-1,40	-4,63	-8,33	-10,56	-10,25	1,05	20,83	-2,31
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	79,00	79,00	79,00	78,00	77,00	77,00	80,00	78,00	80,00
PAM (mmHg)	96,00	95,00	87,00	88,00	87,00	84,00	89,00	87,00	90,00
PMP (mmHg)	67,00	67,00	66,00	66,00	66,00	64,00	70,00	66,00	68,00
pH	7,32	7,34	7,37	7,34	7,36	7,36	7,38	7,33	7,36
PaCO ₂ (mmHg)	27,00	33,10	32,10	23,20	28,10	30,10	33,00	24,80	20,70
PaO ₂ /F _I O ₂	284,00	306,00	306,00	251,00	272,00	294,00	278,00	255,00	227,00
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	14,00	17,00	18,30	12,60	15,80	16,80	19,00	13,10	11,70
SaO ₂ (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Lactato	0,38	0,42	0,42	0,30	0,32	0,37	0,48	0,30	0,30
BE (mEq/L)	-12,00	-8,00	-7,00	-13,00	-10,00	-9,00	-6,00	-13,00	-14,00

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
	Titulação Rápida								
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	9,53	8,30	8,56	8,83	9,06	9,47	9,91	10,35	11,06
Ers (cmH ₂ O/L)	20,97	20,41	17,96	16,64	15,51	14,70	13,96	13,88	15,39
PEEP(cmH ₂ O)	25,82	23,90	22,07	20,17	18,17	16,26	14,31	12,44	10,39
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	44,91	41,78	39,05	36,82	34,66	32,75	30,92	29,40	28,32
Pmédia(cmH ₂ O)	30,53	28,35	26,29	24,34	22,39	20,47	18,59	16,76	14,99
V _T (mL/kg)	7,15	7,23	7,28	7,31	7,37	7,35	7,35	7,37	7,32
E1 (cmH ₂ O/L)	21,64	20,47	18,85	17,76	16,03	14,57	12,16	11,45	11,62
%E2 (%)	-4,47	-2,56	-5,34	-6,47	-3,61	1,51	14,19	18,98	24,14
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	1,00	1,00	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	81,00	80,00	80,00	80,00	80,00	81,00	80,00	81,00	81,00
PAM (mmHg)	96,00	97,00	96,00	96,00	95,00	95,00	93,00	96,00	94,00
PMP (mmHg)	69,00	70,00	70,00	70,00	69,00	68,00	67,00	72,00	69,00

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

17 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 17

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	6,95	6,79	6,49	6,41	6,31	6,26	6,21	6,51	6,90
Ers (cmH ₂ O/L)	39,17	36,49	33,49	31,48	30,10	29,27	28,48	29,48	30,47
PEEP(cmH ₂ O)	25,13	23,25	21,17	19,26	17,20	15,19	13,05	11,07	9,04
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	42,87	39,70	36,62	33,88	31,29	29,04	26,63	24,89	23,28
Pmédia(cmH ₂ O)	30,19	27,95	25,72	23,56	21,40	19,33	17,30	15,34	13,47
V _T (mL/kg)	5,67	5,66	5,71	5,74	5,75	5,76	5,78	5,77	5,78
E1 (cmH ₂ O/L)	28,83	27,76	26,56	25,83	26,03	25,85	27,14	27,88	30,02
%E2 (%)	28,31	26,03	22,29	19,19	14,83	12,86	5,04	5,93	1,78
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	152,00	151,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00	150,00
PAM (mmHg)	74,00	72,00	71,00	72,00	72,00	72,00	72,00	72,00	71,00
PMP (mmHg)	62,00	50,00	49,00	50,00	51,00	52,00	52,00	52,00	53,00
pH	7,11	7,11	7,10	7,11	7,11	7,10	7,09	7,10	7,09
PaCO ₂ (mmHg)	61,00	64,00	62,00	61,00	64,00	64,00	65,00	64,00	67,00
PaO ₂ /F _I O ₂	281,00	304,00	317,00	299,00	314,00	271,00	264,00	265,00	264,00
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	19,00	20,30	19,20	19,00	20,30	19,00	19,70	19,00	20,30
SaO ₂ (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Lactato	1,40	1,40	1,30	1,40	1,30	1,30	1,30	1,30	1,30
BE (mEq/L)	-8,10	-7,20	-8,40	-8,10	-7,20	-7,70	-8,00	-7,70	-7,50

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
	Titulação Rápida								
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	6,87	6,75	6,63	6,59	6,48	6,46	6,51	6,62	6,83
Ers (cmH ₂ O/L)	37,06	34,81	32,92	31,13	29,66	28,65	27,92	27,61	28,25
PEEP(cmH ₂ O)	25,19	23,09	21,19	19,26	17,08	15,28	13,08	10,89	8,82
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	41,95	39,10	36,34	33,62	31,00	28,65	26,33	23,96	22,27
Pmédia(cmH ₂ O)	30,01	27,85	25,70	23,54	21,36	19,28	17,25	15,20	13,26
V _T (mL/kg)	5,69	5,72	5,73	5,74	5,74	5,77	5,79	5,78	5,80
E1 (cmH ₂ O/L)	28,32	27,95	27,51	26,64	26,01	25,95	25,95	26,71	27,47
%E2 (%)	25,58	21,23	17,84	15,89	13,35	9,98	8,05	3,78	3,83
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	150,00	150,00	150,00	150,00	149,00	150,00	149,00	149,00	149,00
PAM (mmHg)	67,00	68,00	70,00	70,00	70,00	70,00	69,00	71,00	71,00
PMP (mmHg)	53,00	53,00	55,00	53,00	52,00	50,00	48,00	50,00	49,00

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos

18 – Variáveis respiratórias, hemodinâmica e trocas gasosas, durante a titulação Lenta e Rápida do paciente 18

Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
Titulação Lenta									
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	5,04	5,36	5,21	5,45	5,52	5,46	5,52	5,14	5,24
Ers (cmH ₂ O/L)	118,87	113,32	99,23	89,11	75,92	65,12	57,61	51,10	46,33
PEEP(cmH ₂ O)	25,30	22,89	20,70	18,83	17,07	14,98	13,05	10,83	8,90
R2 - Linear	0,99	0,99	0,98	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	67,15	65,08	58,32	52,53	46,22	40,50	35,77	31,25	27,49
Pmédia(cmH ₂ O)	31,49	29,85	26,95	24,56	21,94	19,39	17,05	14,64	12,44
V _T (mL/kg)	4,90	5,13	5,07	5,07	5,08	5,06	5,06	5,06	5,07
E1 (cmH ₂ O/L)	94,83	90,84	62,48	65,32	56,30	47,91	44,28	38,70	38,10
%E2 (%)	23,13	23,45	41,83	30,94	29,66	29,93	26,19	27,74	20,15
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	79,00	75,00	74,00	75,00	74,00	73,00	73,00	72,00	72,00
PAM (mmHg)	80,00	83,00	83,00	82,00	86,00	84,00	86,00	90,00	88,00
PMP (mmHg)	59,00	56,00	51,00	50,00	50,00	49,00	48,00	52,00	55,00
pH	7,23	7,24	7,24	7,25	7,25	7,27	7,27	7,26	7,26
PaCO ₂ (mmHg)	53,00	53,00	53,00	51,00	52,00	50,00	50,00	51,00	51,00
PaO ₂ /F _I O ₂	248,00	218,00	229,00	235,00	231,00	258,00	245,00	269,00	228,00
HCO ₃ ⁻ (μmol/L)	22,20	22,70	22,70	22,40	22,80	23,00	23,00	22,90	22,90
SaO ₂ (%)	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00	100,00
Lactato	1,70	1,70	1,70	1,70	1,70	1,50	1,50	1,50	1,60
BE (mEq/L)	-3,90	-3,30	-3,30	-3,40	-3,00	-2,60	-2,60	-2,80	-2,80

Rrs e Ers, Resistência e Elastância do Sistema Respiratório, respectivamente; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso; pH, potencial hidrogeniônico; PaCO₂, pressão parcial de dióxido de carbono; PaO₂/F_IO₂, relação entre pressão parcial arterial de oxigênio e fração inspiratória de oxigênio. HCO₃⁻, Íon Bicarbonato; SaO₂, Saturação arterial de oxigênio; BE, Base em Excesso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos.

CONTINUAÇÃO									
Variável	25 (cmH ₂ O)	23 (cmH ₂ O)	21(cmH ₂ O)	19 (cmH ₂ O)	17 (cmH ₂ O)	15 (cmH ₂ O)	13 (cmH ₂ O)	11 (cmH ₂ O)	9 (cmH ₂ O)
	Titulação Rápida								
Rrs (cmH ₂ O/L/s)	4,59	4,54	4,86	4,75	5,19	4,72	5,38	5,01	5,55
Ers (cmH ₂ O/L)	120,66	113,50	103,60	89,41	78,48	68,10	59,11	52,40	46,90
PEEP(cmH ₂ O)	25,26	23,14	21,01	19,05	17,02	15,06	13,05	10,89	8,92
R2 - Linear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,98	0,99	0,99	0,99
Ppeak(cmH ₂ O)	67,13	66,92	61,11	54,06	47,94	42,47	36,95	32,39	27,95
Pmédia(cmH ₂ O)	31,23	29,95	27,38	24,67	22,11	19,43	17,13	14,73	12,56
V _T (mL/kg)	4,80	5,30	5,27	5,22	5,19	5,16	5,16	5,14	5,13
E1 (cmH ₂ O/L)	104,37	92,15	83,71	67,48	58,81	44,17	44,59	37,63	40,27
%E2 (%)	16,69	21,60	21,88	28,38	28,63	39,60	28,06	31,94	16,42
R2 - Nlinear	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99	0,99
FC (bpm)	82,00	80,00	77,00	76,00	76,00	75,00	76,00	75,00	75,00
PAM (mmHg)	82,00	80,00	80,00	86,00	86,00	86,00	87,00	89,00	90,00
PMP (mmHg)	44,00	53,00	53,00	56,00	56,00	56,00	57,00	58,00	60,00

Rrs, Resistência do Sistema Respiratório; Ers, Elastância do Sistema Respiratório; PEEP, Pressão Expiratória Final Positiva; R2 - Linear, Coeficiente de determinação do modelo linear homogêneo, Ppeak, Pressão de Pico; Pmédia, Pressão Média; V_T, Volume corrente; E1, Componente da Elastância independente do volume; %E₂, Percentual da proporção não linear da elastância; R2 - NLinear, Coeficiente de determinação do modelo volume dependente; FC, Frequência Cardíaca; PAM, Pressão arterial Média; PMP, Pressão Média de Pulso. Valores expressos como mediana, exceto para as variáveis de hemodinâmica e trocas gasosas que estão expressas em valores absolutos